

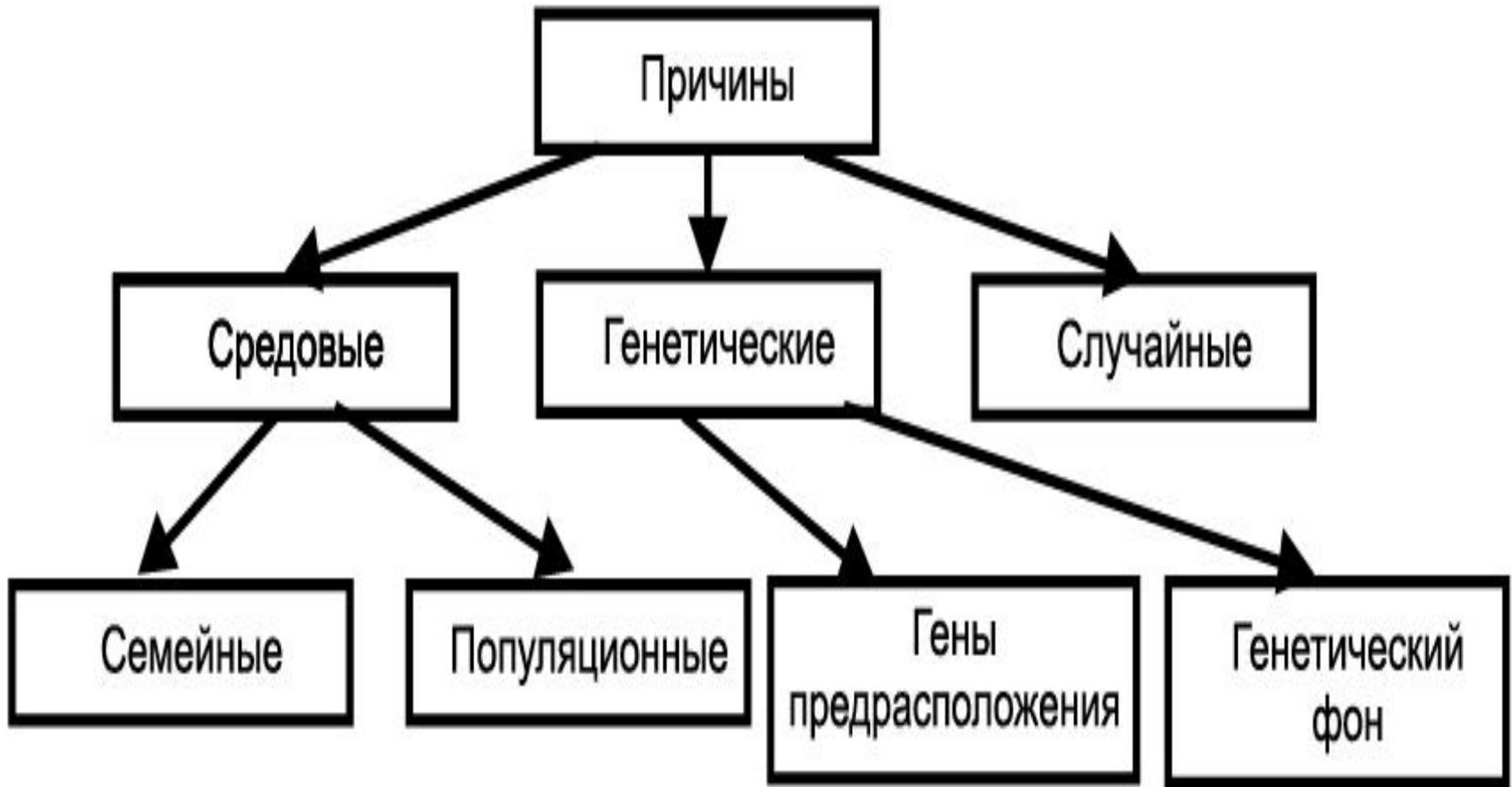
Болезни с наследственной предрасположенностью

Complex genetic disorders

Мультифакториальные заболевания

- большая и нозологически разнообразная группа болезней, развитие которых определяется взаимодействием определенных наследственных факторов (мутаций или сочетаний аллелей) и факторов среды.
- Этиология и патогенез данных болезней сложны, многоступенчаты и во многом еще неясны и, естественно, разные для каждой болезни.

Причины болезней с наследственной предрасположенностью



- Болезни с наследственной предрасположенностью возникают у лиц с соответствующим генотипом (сочетание «предрасполагающих» аллелей) при провоцирующем действии факторов среды.
- Наследственная предрасположенность к болезни может иметь полигенную и моногенную основу.
- Соотносительная роль генетических и средовых факторов различна не только для данной болезни, но и для каждого больного.

- Концепция полигенных болезней предполагает, что каждый конкретный случай вызывается взаимодействием множества наследственных и внешних факторов, что приводит к семейной предрасположенности к болезни, но без четкого менделевского наследования.
- В большинстве случаев наследственная предрасположенность формируется специфической комбинацией аллелей нескольких генов, вносящих вклад в развитие или модификацию клинических проявлений болезни. Участие нескольких генов в генетическом контроле может иметь форму их аддитивного действия, либо один из генов окажется главным, а остальные будут иметь модифицирующее влияние.

Мультифакториальные болезни можно условно разделить на:

- врожденные пороки развития,
- распространенные психические и нервные болезни,
- распространенные болезни «среднего» возраста.

ВПР мультифакториальной природы

- расщелина губы и неба,
- спинно-мозговая грыжа,
- стеноз привратника,
- анэнцефалия и черепно-мозговая грыжа,
- вывих бедра,
- гидроцефалия,
- гипоспадия,
- косолапость и др.

Распространенные психические и нервные болезни

- Шизофрения,
- Эпилепсия,
- Невралгии,
- Нейропатии (невриты),
- Детский церебральный паралич,
- Логоневрозы,
- Мигрень и др.

Распространенные болезни «среднего» возраста

- Псориаз,
- Бронхиальная астма,
- Сахарный диабет,
- Гипертоническая болезнь,
- Атеросклероз,
- Язвенная болезнь,
- Ревматоидный артрит,
- Ишемическая болезнь сердца,
- Желчекаменная и мочекаменная болезни,
- Многие формы рака и др.

- Изучение **ассоциаций** мультифакториальных заболеваний с определенными **генами** основано на предположении о том, что если тот или иной ген участвует в формировании предрасположенности к мультифакториальному заболеванию, какой-то из его аллелей должен обнаруживаться у больных значительно чаще, чем в популяции.
- В большинстве случаев в качестве тестируемого маркера выбирают аллели таких генов, продукты которых могут участвовать в патогенезе заболевания.
- При обнаружении увеличенной частоты встречаемости исследуемого маркера у больных по сравнению с контролем можно сделать заключение о существовании его ассоциации с заболеванием.

Такая ассоциация может иметь две основные причины:

- исследуемый генетический маркер может быть одним из генов, определяющих предрасположенность к заболеванию, а его продукт — существенным звеном патогенеза заболевания.
- существует неравновесие по сцеплению между геном, мутации в котором приводят к развитию заболевания, и маркерным локусом.

Бронхиальная астма

- Распространенность - от 4 до 8% среди всего населения, в детской популяции - до 10%.
- Бронхиальная астма - заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью и периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов.
- Основные предрасполагающие факторы - атопия и гиперреактивность бронхов - генетически обусловлены.

Бронхиальная астма

- Получены данные, которые свидетельствуют о том, что три группы признаков (уровень специфического IgE, уровень общего IgE и наличие бронхиальной гиперреактивности) наследуются независимо друг от друга.
- Гены, предопределяющие продукцию специфических IgE, локализованы на коротком плече 11 хромосомы (11q13), связаны с аллелями II класса HLA.
- Контроль базального уровня общего IgE осуществляется кластером генов длинного плеча 5 хромосомы (5q31.1).
- Бронхиальная гиперреактивность связана с генетическими маркерами того же сегмента (5q31.1- q33).
- На этом же участке расположены гены интерлейкинов (IL-4, IL- 9 и др.), активирующих тучные клетки, ген, кодирующий бета 2-адренорецептор.

ГЕНЫ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ:
интерлейкинов (IL-4, IL-9, IL-13);
 γ -интерферона (γ -IFN);
 β -субъединицы высокоаффинного
рецептора Ig E (β R1 Fc)

ГЕН ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ
 β -2-адренорецептор (β 2AR)



ГЕНЫ МЕТАБОЛИЗМА:
N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2)
глутатион-S-трансфераз
(GSTP1, GSTM1, GSTT1)

ДРУГИЕ ГЕНЫ:
 β -фактора роста фибробластов (β 1TGF)
белка секреторных клеток
bronхов (CC16)
 α -фактора некроза опухолей (α TNF)
нейрональной NO-синтазы (NOS1)

Язвенная болезнь

- - хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся образованием язвы желудка или двенадцатиперстной кишки вследствие нарушения общих и местных механизмов нервной и гуморальной регуляции основных функций гастродуоденальной системы и трофики, а также развития протеолиза слизистой оболочки.

С генетических позиций язвенную болезнь можно разделить на четыре основные группы:

1. Язвенная болезнь в целом как болезнь с наследственным предрасположением, характерным для мультифакториального наследования.
2. Язвенная болезнь, укладывающаяся в моногенный (чаще аутосомно-доминантный) тип наследования.
3. Язвенная болезнь как одно из клинических проявлений нескольких наследственных синдромов.
4. Язвенное поражение гастродуоденальной системы при некоторых соматических заболеваниях.

| Ген | Полиморфизм и его локализация в гене | генотипы | Распределение частот генотипов | | | | Критерий различий при $df=1$, χ^2 (p) |
|---|--------------------------------------|----------|--------------------------------|------|----------------------------|------|---|
| | | | Группы больных ЯБ | | Контрольная группа (n=215) | | |
| | | | n | % | n | % | |
| Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (n=228) | | | | | | | |
| <i>CYP2J2</i> | G-50T (5'UTR) | -50GT | 21 | 9,2 | 5 | 2,3 | 8,29 (0,004) |
| <i>EPHX1</i> | H139R (4 экзон) | 139HR | 65 | 28,5 | 89 | 41,4 | 8,10 (0,004) |
| <i>GSTP1</i> | A114V (6 экзон) | 114AV | 20 | 9,7 | 44 | 20,9 | 9,96 (0,002) |
| <i>PGC</i> | I/D (7 интрон) | 1/2 | 25 | 11,0 | 40 | 18,6 | 5,16 (0,02) |
| <i>IL1β</i> | -511C/T (5'UTR) | -511CT | 112 | 49,1 | 81 | 37,7 | 5,90 (0,02) |
| Язвенная болезнь желудка (n=153) | | | | | | | |
| <i>CYP1A1</i> | T6235C (3'UTR) | m1m2 | 24 | 15,7 | 55 | 25,6 | 5,19 (0,02) |
| <i>CYP2J2</i> | G-50T (5'UTR) | -50GT | 12 | 7,8 | 5 | 2,3 | 4,99 (0,03) |
| <i>GSTP1</i> | A114V (6 экзон) | 114AV | 13 | 10,7 | 44 | 20,9 | 5,53 (0,02) |
| <i>PGC</i> | I/D (7 интрон) | 1/1 | 5 | 3,3 | 0 | 0,0 | 4,89 (0,03) |
| <i>TGFβ1</i> | L10P (1 экзон) | 10LL | 40 | 26,1 | 82 | 38,1 | 5,80 (0,02) |
| | C-509T (5'UTR) | -509CC | 55 | 36,0 | 101 | 47,0 | 4,45 (0,03) |
| <i>IL1β</i> | -511C/T (5'UTR) | -511CC | 63 | 41,2 | 111 | 51,6 | 3,92 (0,05) |

(из Полоников А.В., 2006, Автореф. Канд. дисс.)

Остеопороз

- - заболевание, связанное с повреждением (истончением) костной ткани, ведущее к переломам и деформации костей.
- Кости с возрастом истончаются, становятся менее прочными и упругими. Частично это объясняется тем, что примерно после 35 лет вымывание из костей кальция идёт более интенсивно, нежели его отложение в костной ткани.
- Это свойственно всем, но у некоторых людей выражено особенно сильно и ведёт к остеопорозу.

Паратиреоидный гормон, кальцитонин, кальцитриол, их рецепторы.
ГЕНЫ: PTH, CALCR, VDR3

Инсулин, глюкокортикоиды, тиреоидные и половые гормоны, соматотропный гормон.
ГЕНЫ: ER α , AR, ADRB3



Паракринные: инсулиноподобные факторы роста, фактор роста тромбоцитарного происхождения, фактор роста фибробластов.
ГЕНЫ: IGF-1, TGF β 1

Местные: простагландины, интерлейкины, остеокластный фактор.
ГЕНЫ: OPG-L, IL-6