



© В. Н. Горбунова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

Резюме. Обзор современных технологий, используемых для идентификации и картирования генетических факторов риска, ассоциированных с различными многофакторными заболеваниями. Изложены принципы полногеномного сканирования ассоциаций (GWAS) и рассматривается значение этого метода на примере анализа наследственной предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям. Обсуждается роль полиморфизмов генов MHC-комплекса и специфических генетических факторов в формировании аутоиммунитета и возможность разработки персонализированных методов лечения многофакторных заболеваний с учетом наследственной конституции больного.

Ключевые слова: многофакторные заболевания; генетические ассоциации; полногеномное сканирование; аутоиммунные болезни.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА – ПУТЬ К ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

Одним из наиболее перспективных направлений современной медицины является разработка методов индивидуального лечения, основанных на понимании молекулярных основ этиологии и патогенеза болезни или комплекса заболеваний, развившихся у определенного больного. В начале XX века наш выдающийся соотечественник врач-терапевт С. П. Боткин писал — «есть одинаковые болезни, нет одинаковых больных». С развитием медицинской генетики эти слова получили блестящее подтверждение не только на уровне организма в целом, но и на уровне отдельных молекул ДНК и белков. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что в этиологии подавляющего большинства наиболее частых болезней человека, которые в генетике называют многофакторными или комплексными заболеваниями, существенный вклад вносят генетические составляющие. Если в первой половине прошлого столетия были разработаны лишь статистические методы, позволяющие проводить количественную оценку соотношения средовых и генетических факторов риска в патогенезе комплексных заболеваний человека, то уже к концу XX века генетические факторы были охарактеризованы на уровне структурных функционально значимых особенностей отдельных генов — полиморфных аллелей или полиморфизмов. Более того, появилась возможность диагностики аллельных состояний этих генов у отдельных индивидуумов и сравнения их в группах больных и в контроле. Следует подчеркнуть, что клиническая интерпретация подобной диагностики оказалась достаточно сложной и до сих пор во многих случаях остается неоднозначной.

В последнее десятилетие произошел значительный прогресс в области идентификации генетических факторов риска. Он связан не только с расшифровкой структуры генома человека, но не в меньшей степени, с разработкой комплекса методов полногеномного анализа различных физиологических и патологических состояний человека. Настоящий обзор посвящен основным методам молекулярной идентификации генетических факторов, участвующих в формировании наследственной предрасположенности к многофакторной патологии. Клиническая значимость получаемых при проведении подобных исследований результатов будет рассмотрена на примере некоторых аутоиммунных заболеваний.

Впервые участие генетических факторов в этиологии многофакторных заболеваний было показано при исследовании семейных случаев и, особенно при сравнении частот этих заболеваний у ди- и монозиготных близнецов [1]. Для поиска тех хромосомных локусов, в которых предположительно расположен ген, участвующий в контроле данного заболевания, был разработан метод анализа сцепления (linkage analysis), который проводится в семьях больных с использованием набора распределенных по различным хромосомам высоко изменчивых

УДК: 616-056.7+575

маркеров с известной цитогенетической локализацией [3]. При выявлении у больных в исследуемой семье неслучайных комбинаций аллелей по какому-либо из этих маркеров можно предположить, что ген, участвующий в контроле данного заболевания, находится в той же цитогенетической области, что и маркер, то есть искомый ген и генетический маркер сцеплены. Дальнейшая идентификация в заданном хромосомном локусе генов, ассоциированных с заболеванием, может осуществляться с использованием разнообразных молекулярно-генетических методов, описание которых выходит за рамки данного сообщения. Анализ сцепления проведен практически для всех широко распространенных многофакторных заболеваний, причем в многократных независимых исследованиях. Для большинства из них найдено несколько хромосомных локусов, ассоциированных с заболеванием.

Независимым и высоко эффективным методом поиска генетических факторов риска, predisposing к развитию заболевания, является изучение генетических ассоциаций (GAS — genetic association study) [2]. Успех этого метода в значительной степени определяется выбором генов для анализа (генов-кандидатов), который чаще всего осуществляют, исходя из сведений о патофизиологических и биохимических особенностях заболевания. Какие метаболические циклы дефектны при тех или иных заболеваниях, какие белки оперируют в этих патологических метаболических циклах, и как устроены гены, кодирующие эти белки? В некоторых случаях эффективным оказывается поиск генов-кандидатов в тех хромосомных локусах, которые были идентифицированы ранее при семейном анализе сцепления. На следующем этапе оценивают структурные особенности генов-кандидатов, и для дальнейшего анализа отбирают такие аллельные варианты этих генов, которые, с одной стороны, имеют достаточно широкое распространение в популяциях, сопоставимое с частотами самого заболевания, а с другой — оказывают влияние на функции кодируемых этими генами белков, так называемые функциональные полиморфизмы. Полиморфный аллель рассматривается в качестве генетического фактора риска, predisposing к развитию заболевания, только в том случае, если его частота в выборках больных достоверно превышает контрольный уровень, то есть в этом случае используется методология сравнения «случай–контроль».

Оценка риска заболевания при определенном генотипе больного по кандидатным генам измеряется в единицах отношения шансов (OR — odds ratio), которое при отсутствии ассоциации равно 1. Достоверное превышение OR над 1 свидетельствует

о наличии положительной ассоциации исследуемого фактора риска с заболеванием. Если значение OR достоверно меньше 1, значит этот фактор оказывает протективный эффект в отношении заболевания. Для большинства многофакторных заболеваний показано существование десятков или даже сотен достоверных генетических ассоциаций. При этом вклад отдельных генетических факторов в общий риск заболевания относительно невелик — менее одного или нескольких процентов, и OR, как правило, составляют 1,2–1,5 [2]. Гораздо большее значение для формирования предрасположенности к заболеванию имеют различные комбинации генетических факторов, а также их сочетания с внешними неблагоприятными факторами риска, такими как курение, гиподинамия, неправильное питание и образ жизни. При этом общий риск заболевания может возрасти до нескольких единиц или даже десятков процентов. Однако исследования генетических ассоциаций также во многих случаях носят противоречивый характер, который чаще всего объясняется клинической неоднородностью обследуемых выборок больных и этническими различиями.

Современным высоко перспективным направлением изучения генетических факторов риска, predisposing к развитию многофакторных заболеваний, является одновременное полногеномное сканирование множества из десятков, а иногда и сотен тысяч однонуклеотидных полиморфных замен (SNPs — иногда в отечественной литературе называемых «снипами») — методология GWAS (genome-wide association scan). Подобные исследования проводятся с использованием микрочиповых нанотехнологий на больших выборках больных с определенной патологией, в различных этнических, возрастных, контрольных группах. Однонуклеотидные замены являются наиболее частой формой генетической изменчивости в геноме человека. В настоящее время в соответствующих базах данных насчитывается более 9 миллионов SNPs с известной цитогенетической локализацией. Эти замены достаточно равномерно и плотно распределены по всему геному, однако их частоты в популяциях могут существенно различаться. Одновременное тестирование состояния подобных генетических маркеров в группах больных и в контроле позволяет эффективно отбирать полиморфизмы, ассоциированные с заболеванием. Поскольку локализация используемых для анализа SNPs известна, становятся известными и хромосомные локусы, ассоциированные с заболеванием, а при внутригеномной локализации SNPs и соответствующие гены. Заметим, что, как правило, набор хромосомных локусов, идентифицируемых при полногеномном сканировании

ассоциаций, оказывается значительно больше того, которое выявляется при семейном анализе сцепления, и эти множества локусов часто не совпадают. По-видимому, при анализе сцепления и полногеномном сканировании идентифицируются разные типы генетических детерминант, предрасполагающих к развитию заболевания.

Очень важной предпосылкой для успешного проведения полногеномного сканирования является отбор маркерных SNPs, который в общем случае проводится механистически, без учета патофизиологических особенностей заболевания. Необходимо только, чтобы маркерные SNPs были равномерно распределены по всему геному, то есть представляли как можно большее число хромосомных локусов, и их частоты в исследуемых популяциях были достаточно велики. Поэтому один и тот же набор SNPs может быть использован для анализа самых разных многофакторных заболеваний. Однако полногеномное ассоциативное сканирование может проводиться и с учетом патогенеза заболевания, если SNPs для анализа выбираются из областей локализации генов, контролирующих специфические патологические метаболические цепи.

Начиная с 2007 года, с применением методологии GWAS идентифицированы многие сотни маркерных аллелей, ассоциированных более чем с 70 широко распространенными комплексными заболеваниями. Рассмотрим результаты этих исследований на примере некоторых аутоиммунных болезней (АИБ).

Аутоиммунные заболевания (АИБ) развиваются вследствие гиперактивности иммунной системы, которая, теряя толерантность к собственным антигенам, атакует и разрушает здоровые клетки больного. При некоторых АИБ воспаление и разрушение затрагивает только специфические ткани, тогда как при других в патологический процесс может быть вовлечено несколько систем.

Частоты различных АИБ колеблются в пределах от 0,1% до 1%, но в сумме среди взрослого населения они составляют около 5%. Хотя неблагоприятные внешние воздействия могут стимулировать развитие АИБ, близнецовые и семейные исследования указывают на определяющую роль генетических факторов в их этиологии и патогенезе. Клинические проявления АИБ очень разнообразны и зависят от того, какие именно клетки и ткани подвергаются разрушению. Хронической АИБ является сахарный диабет 1-го типа — необратимая инсулиновая недостаточность с долговременной дисфункцией многих органов и тканей, развивающаяся вследствие опосредованного Т-лимфоцитами разрушения инсулинпродуцирующих бета-клеток поджелудочной железы. Многие воспалительные заболевания относятся

к группе АИБ, такие как рассеянный склероз, при котором атаке подвергаются олигодендроциты миелиновых оболочек нервных волокон; ревматоидный артрит — хроническое воспаление и деструкция суставов, выражающаяся в форме полиартритов; анкилозирующий спондилит или болезнь Бехтерева — хроническая воспалительная болезнь позвоночника и крестцово-позвошных суставов; воспалительные желудочно-кишечные заболевания — болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия; системная красная волчанка — мультисистемное заболевание, преимущественно поражающее женщин детородного возраста; диффузный тиреотоксический зоб, базедова болезнь или болезнь Грейвса, псориаз, миастения и др.

АИБ часто носят семейный характер, причем встречаются пациенты с несколькими подобными заболеваниями, например, с рассеянным склерозом и базедовой болезнью, сахарным диабетом 1-го типа и целиакией и т. д. Кроме того, для лечения АИБ, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона, рассеянный склероз и системная красная волчанка часто используются одни и те же лекарства, например кортикостероидные препараты. Однако существуют и другие примеры, когда препарат оказывает терапевтический эффект при одной АИБ и не оказывает или даже вреден при другой. Примером является интерферон бета, который дает положительные результаты при лечении рассеянного склероза и не эффективен при ревматоидном артрите. Очевидно, что в развитии АИБ участвуют общие патогенетические механизмы, наряду с теми, которые определяют их специфику, причем те и другие находятся под контролем множества генетических факторов.

При анализе сцепления и изучении генетических ассоциаций была выявлена связь практически всех АИБ и многих других воспалительных и инфекционных заболеваний с состоянием генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) или района HLA (human leukocyte antigen), локализованного в коротком плече хромосомы 6 в области 6p21 [6]. Одним из характерных примеров является анкилозирующий спондилит. В ранних исследованиях было показано, что частота серологически определяемого аллеля В27 гена *HLA-B* в популяциях северной Европы составляет около 10%, тогда как больные анкилозирующим спондилитом оказываются В27-положительными в 95% случаев. Таким образом, риск развития анкилозирующего спондилита для людей, несущих аллель *HLA-B27*, по крайней мере, в 150 раз выше по сравнению с лицами, не имеющими этого аллеля. Однако болезнь развивается менее чем у 5% В27-положительных индивидуумов, при этом еще 20% носителей подобного

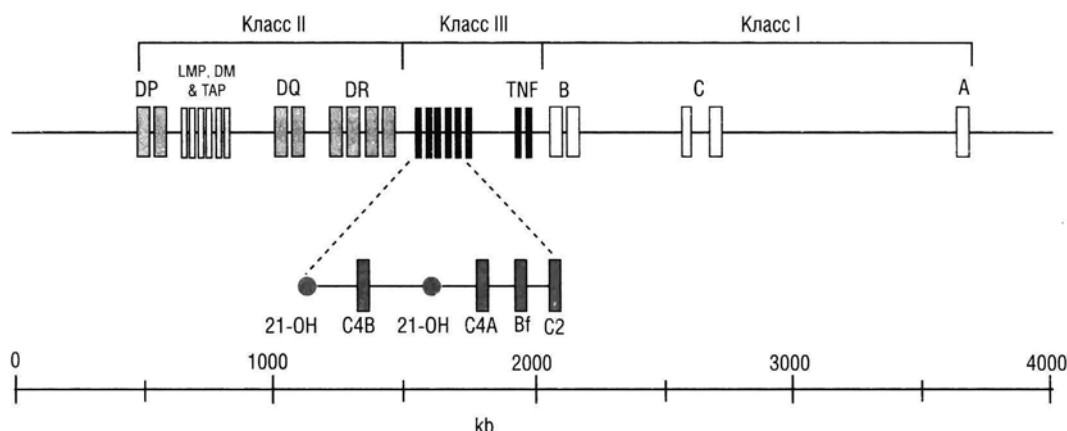


Рис. 1. Главный комплекс гистосовместимости (МНС) в области 6p21. *DP*, *DQ* и *DR* — гены антигенов класса II; *B*, *C* и *A* — гены антигенов класса I; *LMP* — гены, кодирующие компоненты больших многофункциональных протеаз; *DM* — гетеродимер генов *DMA* и *DMB*, кодирующих антиген-обрабатывающие молекулы, необходимые для связывания пептида с антигенами класса II; *TAP* — ген транспортного белка, связанного с обработкой антигенов; *TNF* — ген фактора некроза опухолей; *Bf* — ген фактора пропердина *B*; *C2*, *C4A*, *C4B* — гены компонентов комплемента; *21-OH* — ген 21-гидроксилазы

генотипа могут иметь легкие преคลินิกские проявления заболевания без выраженных жалоб и потери трудоспособности. Одно из возможных объяснений подобного клинического полиморфизма связано с огромной генетической гетерогенностью локуса *HLA-B*. Оказалось, что в пределах серологического типа *HLA-B27* существует более 20 различных аллелей. Возможно, что только некоторые из этих аллелей предрасполагают к заболеванию, тогда как другие могут оказывать протективный эффект. Обнаружены значительные межпопуляционные различия как в частотах аллелей в пределах серологического типа *HLA-B27*, так и в частотах заболевания среди *B27*-положительных индивидуумов.

Классический МНС-комплекс, состоящий примерно из 3,6 миллионов пар оснований, разделяется на 3 района — теломерный класс I, класс III и центромерный класс II (рис. 1). Для генов МНС-комплекса, включая гены *HLA-A*, *-B* и *-C* класса I и *HLA-DRB1*, *-DQA1* и *-DQB1* класса II, характерна огромная вариабельность. Достаточно сказать, что *HLA-B* является самым полиморфным геном в геноме человека. В непосредственной близости от классического района расположена группа МНС-родственных генов, и вместе они составляют расширенный комплекс гистосовместимости — хМНС. 60% из 421 генов хМНС-комплекса экспрессируются, и около 22% из них участвуют в иммунорегуляции.

Гены *HLA* класса I и II кодируют поверхностные белки клеток, играющие ключевую роль в инициации иммунного ответа. Лимфоциты не могут реагировать на антиген, если он не образует комплекс с молекулой *HLA* на поверхности, содержащей антиген клетки. Гены *HLA-A*, *-B* и *-C* класса I кодируют белки, являющиеся неотъемлемой частью

плазматической мембраны всех ядерных клеток. Белки класса I состоят из двух полипептидных цепей — варибельной тяжелой цепи, кодируемой генами МНС-комплекса, и константной цепи β_2 -микроглобулина, кодируемого геном, расположенным на хромосоме 15. Пептиды, образующиеся при расщеплении внутриклеточных белков большими многофункциональными протеазами, перемещаются на поверхность клеток и прикрепляются к белкам класса I, формируя пептидный антиген для цитотоксических Т-клеток.

Гены *HLA-DRB1*, *-DQA1* и *-DQB1* класса II кодируют поверхностные белки клеточной мембраны. Каждая молекула класса II является гетеродимером, составленным из α - и β -субъединиц, кодируемых генами МНС-комплекса. Они представляют на поверхности антиген-презентирующих клеток узнаваемые Т-клетками пептиды, образующиеся после лизосомной деградации внеклеточных белков.

В пределах МНС-комплекса присутствуют и другие гены, не имеющие отношения к определению гистосовместимости и формированию иммунного ответа. Некоторые из них связаны с наследственными заболеваниями, например, врожденной гиперплазией надпочечников, вызванной недостаточностью 21-гидроксилазы, или гемохроматозом — аутосомно-рецессивной болезнью печени, обусловленной мутациями в гене *HFE*.

Для 100 серологически определяемых типов *HLA* идентифицировано более 1300 аллелей. Набор аллелей *HLA*-генов в различных локусах класса I и II формирует *HLA*-гаплотип. Аллели кодоминантны, и каждый из родителей имеет 2 гаплотипа, которые чаще всего передаются ребенку как единый блок. Поскольку приживление пересаженных тка-

ней в основном согласуется со степенью сходства между HLA-гаплотипами донора и реципиента (а также группы крови АВ0), лучший донор костного мозга или органа — АВ0-совместимый и HLA-идентичный сибс реципиента.

Между разными популяциями, народами и расами существуют значительные различия по частотам аллелей и гаплотипов, что является отражением сложных взаимоотношений между генетическими, средовыми и историческими факторами, формирующими их этноспецифические особенности. Большинство из теоретически возможных 3×10^7 комбинаций аллелей HLA-гаплотипов в популяциях вообще не встречаются. Для многих аллелей генов МНС-комплекса наблюдается сильное неравновесие по сцеплению, и это во многих случаях затрудняет идентификацию тех аллелей, которые непосредственно ответственны за ассоциацию с заболеванием. Так, например, наблюдаемые ассоциации врожденной гиперплазии надпочечников или первичного гемохроматоза с определенными HLA-гаплотипами не являются функциональными, а объясняется тем, что некоторые мутации в соответствующих генах первоначально произошли в хромосомах с определенными гаплотипами и в дальнейшем наследовались вместе с этими специфическими гапломаркерами как единый блок. Более 80% больных гемохроматозом гомозиготны по мажорной мутации Cys282Tyr в гене *HFE* и имеют аллель *HLA-A*0301*. Продукт гена *HFE* участвует в переносе и метаболизме железа в тонком кишечнике. Ген *HLA-A* кодирует одну из молекул иммунного ответа класса I, не имеющую отношения ни к транспорту, ни к метаболизму железа. Наблюдаемая ассоциация — результат близости двух генов и неравновесия по сцеплению между мутацией Cys282Tyr в гене *HFE* и аллелем *HLA-A*0301*.

В настоящее время изучена ассоциация с АИБ около 20 генов хМНС-комплекса, включая классический HLA-локус (гены *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB*, *-DQA*, *-DQB*, *-DPA* и *-DPB*), *TNF*, *LTA*, *LTB*, *TAP*, *MICA*, *MICB*, локусы комплементов (*C2*, *C4*, *CFB*). Отношения между предрасположенностью к АИБ и изменчивостью по гаплотипам HLA-локуса весьма сложные. Для большинства АИБ за исключением неспецифического язвенного колита обнаруживаются ассоциации с различными гаплотипами по локусу *HLA-DR4*. Полиморфные аллели *HLA-DR3* участвуют в формировании предрасположенности к системной красной волчанке, рассеянному склерозу, сахарному диабету 1-го типа. Лocus *HLA-DR9* вовлечен в патогенез сахарного диабета 1-го типа и ревматоидного артрита. Различные аллели гена *HLA-DRI* являются генетическими факторами ри-

ска болезни Крона, неспецифического язвенного колита и ревматоидного артрита, а гена *HLA-DR2* — системной красной волчанки, рассеянного склероза и неспецифического язвенного колита. Найдены значимые ассоциации между ревматоидным артритом, болезнью Крона, рассеянным склерозом, системной красной волчанкой и функциональными полиморфизмами в гене фактора некроза опухолей альфа (*TNFA*). Таким образом, существуют как общие, так и специфические патогенетические механизмы формирования аутоиммунитета.

Взаимоотношения между генетическими факторами риска осложняются еще тем, что один и тот же аллель может предрасполагать к одной АИБ и быть протективным в отношении другой. Классическим примером является полиморфизм в гене бутирофилин-подобного фактора 2 (*BTNL2*) класса II хМНС-комплекса, для которого найдена сильная ассоциация с такими АИБ, как рассеянный склероз, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа, системная красная волчанка. При этом полиморфный G-аллель гена *BTNL2* повышает предрасположенность к ревматоидному артриту, сахарному диабету 1-го типа, но протективен в отношении системной красной волчанки. Подчеркнем еще раз, что в настоящее время изучена лишь относительно небольшая часть изменчивости по 252 экспрессирующимся генам хМНС-комплекса, и характер их связей с аутоиммунными, воспалительными, инфекционными заболеваниями на самом деле еще более сложен.

Однако совершенно ясно, что не только гены хМНС-комплекса влияют на риск развития АИБ [7]. При изучении генетических ассоциаций было выявлено около 15 кандидатных генов, функциональные полиморфизмы которых достоверно чаще встречались в группах больных с рассмотренными выше АИБ. Использование технологии полногеномного сканирования (GWAS) привело к резкому увеличению достоверных генетических ассоциаций, число которых уже в 2008 году достигло 70.

При этом суммарный вклад в риск заболевания новых генетических факторов, выявленных при полногеномном сканировании, оказался относительно небольшим (10–30% от общего генетического риска). Это наблюдение характерно не только для АИБ, но и для большинства других комплексных заболеваний. Очевидно также, что одни и те же полиморфизмы могут быть генетическими факторами риска для разных аутоиммунных заболеваний. Так, например, некоторые полиморфизмы в гене *PTPN22* тирозинфосфатазы, участвующей в T-клеточной сигнальной трансдукции, являются предрасполагающими факторами риска для болезни Крона, ревматоидного

артрита, системной красной волчанки, сахарного диабета 1-го типа, так же как для болезни Грейвса. Хотя роль цитокиновой сигнальной трансдукции в патогенезе многих АИБ была очевидна давно, до эры полногеномного сканирования была прослежена только ассоциация полиморфизма в гене рецептора интерлейкина 2 (*IL2RA*) с сахарным диабетом 1-го типа. С использованием методологии GWAS были идентифицированы многочисленные ассоциации генов интерлейкинов или их рецепторов с целиакией, болезнью Крона, рассеянным склерозом (*IL2-IL21*, *IL10*, *IL12A*, *IL12 B*, *IL23R* и др.), а также TNF α -сигнальных путей с ревматоидным артритом. Найдена достоверная ассоциация системной красной волчанки с полиморфизмами двух генов (*BANK1* и *BLK*), непосредственно участвующих в гиперактивации В-лимфоцитов и производстве аутоантител.

Путем изучения генетических ассоциаций было показано участие в патогенезе болезни Крона полиморфизмов генов врожденного иммунитета *NOD2* и *IBD5*, регулирующих взаимодействие микрофлоры и слизистой оболочки кишечника. При полногеномном сканировании найдены дополнительные ассоциации болезни Крона с полиморфизмами генов, контролирующих аутофагию — (*ATG16L1* и *IRGM*). Аутофагия или процесс деградации в лизосомах ненужного клеточного материала может использоваться в качестве начального иммунного ответа для очищения от проникших внутрь клеток патогенов. Обнаружение ассоциации между сахарным диабетом 1-го типа и функциональным полиморфизмом в гене интерферон-индуцируемой хеликазы (*IFIH1*) подтверждает предположение об участии в патогенезе АИБ врожденного иммунитета. Возможность обнаружения этой хеликазой вирусных РНК частично объясняет связь между вирусными инфекциями и предрасположенностью к сахарному диабету 1-го типа.

При обобщении недавно опубликованных результатов 16 независимых GWASs и 13 GASs число идентифицированных достоверных ассоциаций ($p < 10^{-5}$) с шестью аутоиммунными заболеваниями возросло до 164: 49 для системной красной волчанки, 39 для болезни Крона, 32 для сахарного диабета 1-го типа, 37 для ревматоидного артрита, 4 для целиакии и 9 для рассеянного склероза [4]. В результате идентифицированы 16 цитогенетических районов, ответственных за формирование аутоиммунитета. При этом полиморфизмы генов *PTPN22* (1p13), *STAT4* (2q32.2-q32.3) и *KIAA1109* (4q27) оказались ассоциированы со многими аутоиммунными заболеваниями. Дальнейшее совершенствование методологии GWAS в направлении ее комбинирова-

ния с исследованием канонических биологических путей привело к еще более значительному расширению числа достоверных генетических ассоциаций. Так, среди множества генов, участвующих в регуляции сигнальных воспалительных путей, 149 оказались ассоциированы с сахарным диабетом 1-го типа, 189 — с ревматоидным артритом и 277 — с болезнью Крона, при этом количество ассоциированных SNPs составило для сахарного диабета 1-го типа — 205, для ревматоидного артрита — 350 и для болезни Крона — 493 [5].

Очевидно, что в самое ближайшее время будут идентифицированы все или подавляющие большинство структурных особенностей генома, predisposing к формированию аутоиммунитета и определяющих особенности течения различных АИБ. Таким образом, будет создан базис для разработки принципиально новых персонализированных подходов к лечению этих тяжелых и широко распространенных болезней человека.

Как разобраться в этом множестве генетических ассоциаций, возможна ли их клиническая интерпретация и каковы перспективы использования результатов молекулярной диагностики генетических факторов риска в практической медицине? Попытаемся ответить на эти вопросы в самых общих чертах. Во-первых, совершенно очевидно, что работа по выявлению структурных особенностей генома, ассоциированных с повышенным риском возникновения в процессе жизни определенных широко распространенных комплексных заболеваний, близка к своему завершению. В результате будет составлена своеобразная генетическая анатомия различных патологических состояний человека. Во-вторых, разработка принципиально новых и совершенствование старых методов молекулярной диагностики идет настолько быстрыми темпами, что не приходится сомневаться в том, что уже в ближайшее время станет вполне доступным, экономически оправданным и войдет в практику клинического обследования больного индивидуальное тестирование комплексов генетических факторов риска, ассоциированных с определенной патологией. Таким образом, на принципиально новый уровень выйдет предиктивная или предсказательная медицина, основной целью которой является доклиническое выявление лиц, имеющих повышенную наследственную предрасположенность к определенным комплексным заболеваниям, с целью предупреждения их развития или увеличения возраста манифестации болезни.

Однако нам представляется не менее важным следствием полногеномного сканирования ассоциаций возможность дифференциальной диагностики больных, страдающих одним и тем же заболеванием

ем, и разработка методов индивидуального лечения в зависимости от генотипа больного. Действительно, генетическая анатомия определенной патологии должна включать максимально возможное число генетических факторов риска, в то время как в генотипе больного реализуются далеко не все эти риски. При этом разные больные с одной и той же патологией могут существенно отличаться по наборам генетических факторов риска, а значит и по молекулярной этиологии заболевания, определяющей подходы к патогенетической терапии. Разработка методов лечения в зависимости от генотипа больного составляет предмет нового бурно развивающегося направления молекулярной медицины — фармакогеномики. Подводя итог, можно сказать, что, медицинская молекулярная генетика уверенно прокладывает путь к индивидуальной персонализированной медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахарловский В.Г., Романенко О.П., Горбунова В.Н. Генетика в практике педиатра. — СПб.: Феникс, 2009. — 288 с.: илл.
2. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. чл.-корр РАМН, проф. В.С. Баранова. — СПб.: Изд-во Н.-Л., 2009. — 528 с.: илл.
3. Ньюсбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика: учебное пособие. Пер с англ. А.Ш. Латыпова; под ред. Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 624 с.: илл.
4. Deshmukh H., Kim-Howard X., Nath S.K. Replication of recently identified associated single-nucleotide polymorphisms from six autoimmune diseases in Genetic Analysis Workshop 16 rheumatoid arthritis data // BMC Proc. — 2009. — Vol. 3, Suppl 7. — P. S31.
5. Eleftherohorinou H., Wright V., Hoggart C. et al. Pathway analysis of GWAS provides new insights into genetic susceptibility to 3 inflammatory diseases // PLoS One — 2009. — Vol. — 4(11): e8068.
6. Fernando M.M., Stevens C.R., Walsh E.C. et al. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis // PLoS Genet. — 2008. — Vol. 4, N 4. — e1000024. URL: <http://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/8139238/2291482.pdf?sequence=1> (Дата доступа: 25.02.2013).
7. Lettre G., Rioux J.D. Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies // Hum. Mol. Genet. — 2008. Vol. — 17(R2). — P. R116–R121.

MOLECULAR GENETICS — A WAY TO THE INDIVIDUAL PERSONALIZED MEDICINE

Gorbunova V.N.

◆ **Resume.** Review of modern technologies that are used for identification and mapping of genetic risk factors associated with different multifactorial diseases. The principles of the wide genomic association scan (GWAS) are accounted. A significance of this method is considered on the example of hereditary predisposition to autoimmune diseases. The role of MCH complex gene polymorphism and specific genetic risk factors in the autoimmunity forming and a possibility of multifactorial diseases personalized therapy with taking into account of the patient hereditary constitution are discussed.

◆ **Key words:** multifactorial diseases; genetic association; GWAS; autoimmune diseases.

◆ Информация об авторах

Горбунова Виктория Николаевна — д.м.н., профессор кафедры медицинской генетики. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: vngor@mail.ru.

Gorbunova Viktoriya Nikolayevna — MD, Professor, Department of medical genetics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: vngor@mail.ru.