

Лекция 6.

Мультифакториальные заболевания

Молекулярные основы болезней





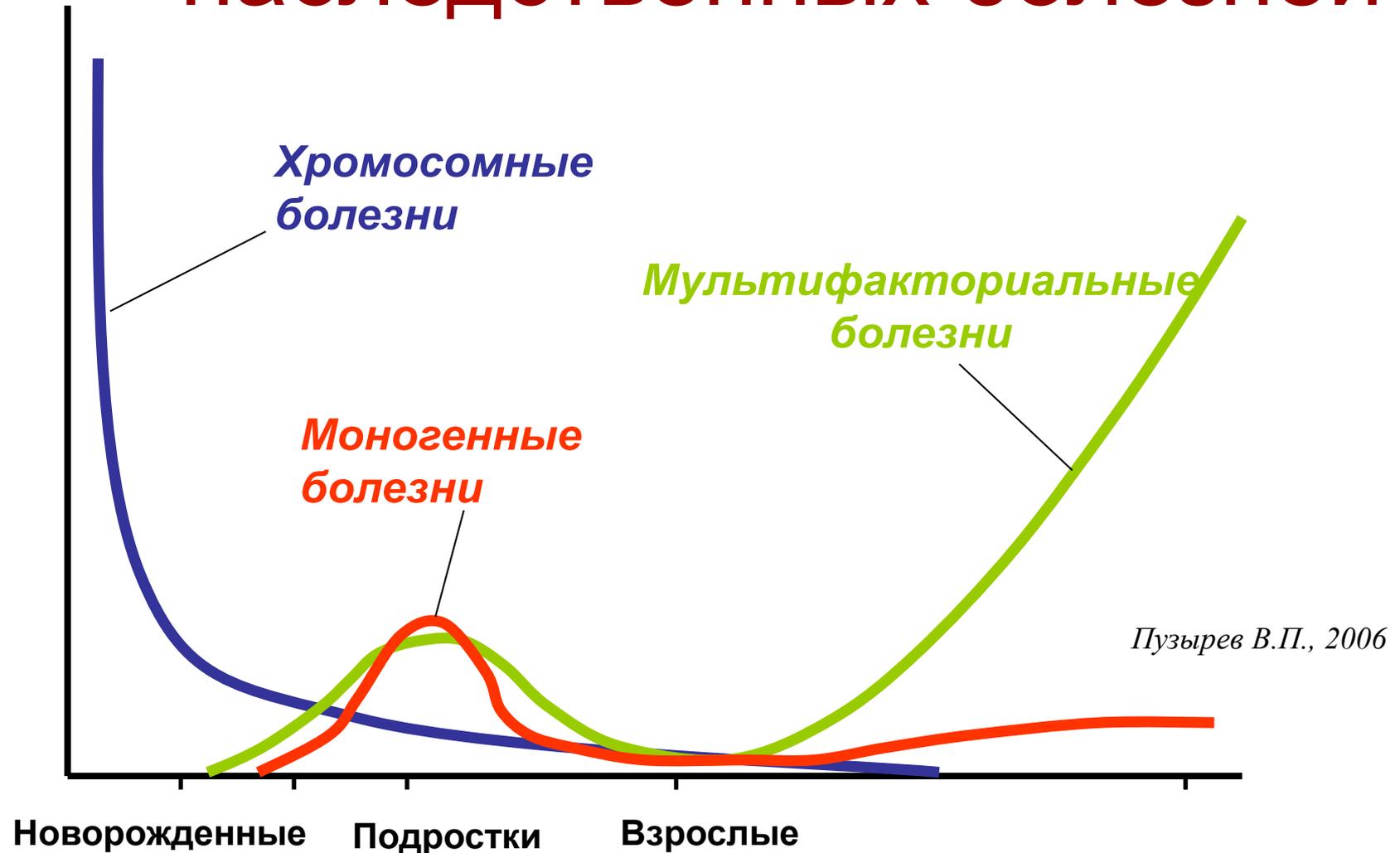
Мультифакториальные заболевания (МФЗ)

Наследственно предрасположенные,
многофакторные заболевания (Complex genetic
disorders) с полигенным типом наследования,
возникающие в результате сочетания действия:

генетической предрасположенности

и разнообразных патогенетических факторов
(инфекционных, экологических, алиментарных и др.)

Возраст дебюта наследственных болезней



СВОЙСТВА МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В ЭТИОЛОГИИ
ВАЖНА РОЛЬ
ИЗМЕНЕНИЙ В
ГЕНОМЕ

ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ
ЗАВИСИТ ОТ БОЛЬШОГО
ЧИСЛА ГЕНОВ

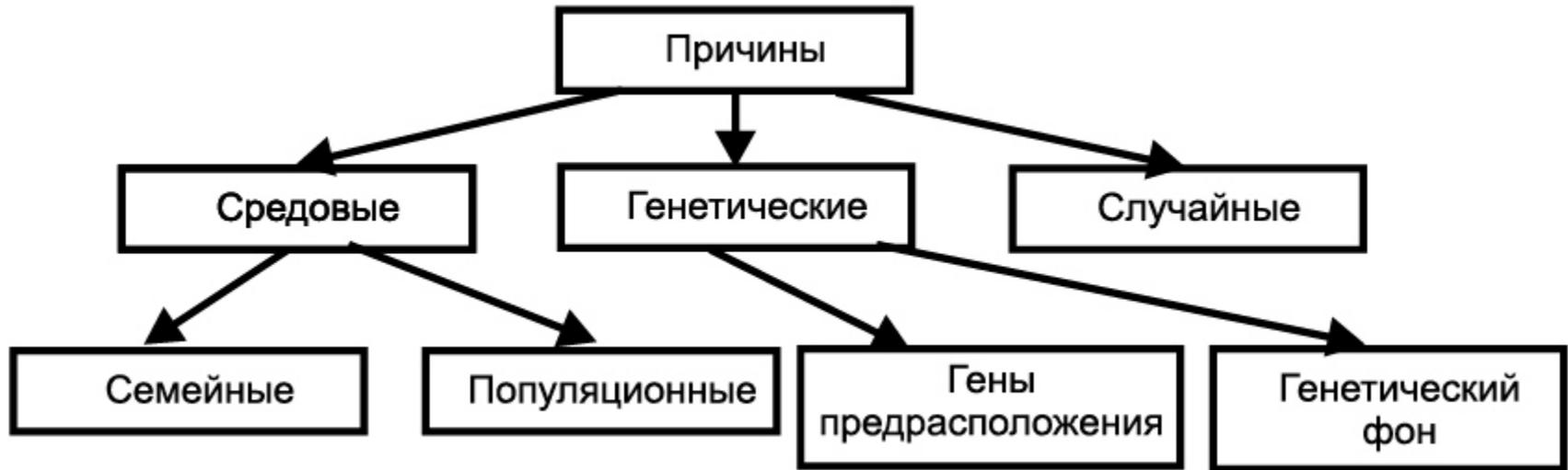
ХАРАКТЕР НАСЛЕДОВАНИЯ
НЕ ОБЪЯСНЯЕТСЯ ТОЛЬКО
ЗАКОНАМИ МЕНДЕЛЯ

ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ
РЕАЛИЗУЕТСЯ ПОД
ВЛИЯНИЕМ БОЛЬШОГО
ЧИСЛА ФАКТОРОВ СРЕДЫ

ИБС
ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ
БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
ШИЗОФРЕНИЯ
МАНИАКАЛЬНО-ДЕПРЕССИВНЫЙ ПСИХОЗ
ЭПИЛЕПСИЯ
ПСОРИАЗ
СИСТЕМНЫЕ КОЛЛАГЕНОЗЫ

...

МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ



Мультифакториальные заболевания зависят от

Полиморфизма генов и их совокупности (генотип), складывающихся из генов матери и отца;

Механизмов взаимодействия между аллельными и неаллельными генами матери и отца, между отдельными генами и генотипом в целом;

Модифицирующего влияния факторов внешней среды на действие генов в случае их пластичности (и непластичности) – способности изменять (не изменять) свое действие в ответ на действие фактора среды.

Причины полиморфизма

Генетическая гетерогенность (разнообразие генетических причин), обусловленная:

- ✓ взаимодействием аллельных отцовских и материнских генов (гены, расположенные в идентичных локусах гомологичных хромосом);
- ✓ множественным аллелизмом (полиморфные генные локусы, в которых расположены измененные с различной степенью аллели);
- ✓ множественными мутациями одного и того же гена (генокопирование).

Причины полиморфизма

- ✓ Полилокусность или генокопирование признака или фенотипа. Различные мутации в генах, расположенных в разных локусах как на одной, так и на разных хромосомах обуславливают один и тот же признак или фенотип.
- ✓ Нарушение дифференцированной генной экспрессии – последовательной передачи генетической информации от молекулы ДНК с помощью различных типов РНК к полипептидам. Нарушение экспрессии генов может возникнуть в результате мутации в любом звене этой цепи.
- ✓ Геномный импринтинг (геномная память). Формирование признака и фенотипа зависит от того чей наследственный материал (материнский или отцовский) передан индивиду.

Виды родства	Число общих генов
Однوزиготные близнецы	1
Родители - дети, сибсы, двузиготные близнецы	1/2
Дед - внук; дядя, тётя - племянник, племянница; полусибсы	1/4
Двоюродный сибсы	1/8
Троюродный сибсы	1/32

Сравнение генетической variability, ответственной за моногенные и мультифакториальные заболевания

Мультифакториальные болезни	Моногенные заболевания
Высокая частота в популяции (полиморфизм)	Частота мутаций в популяции низка
Мутации не являются необходимыми и достаточным	Мутации необходимы и достаточны
Небольшой фенотипический эффект	Большой фенотипический эффект

ПРИЗНАКИ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНОГО НАСЛЕДОВАНИЯ

- ✓ **Фенотип обнаруживает накопление в семьях, но нет четкого типа наследования**
- ✓ **Риск повышается при наличии заболевания более, чем у одного родственника**
- ✓ **Чаще всего тяжесть заболевания коррелирует с величиной риска**
- ✓ **В случае, когда фенотип чаще встречается у одного пола, риск выше для родственников пробандов менее подверженного пола**
- ✓ **Риск повышается в случае кровнородственных браков**

Концептуальная модель причин мультифакториального заболевания (Ф. Фогель и А. Мотульски, 1989)

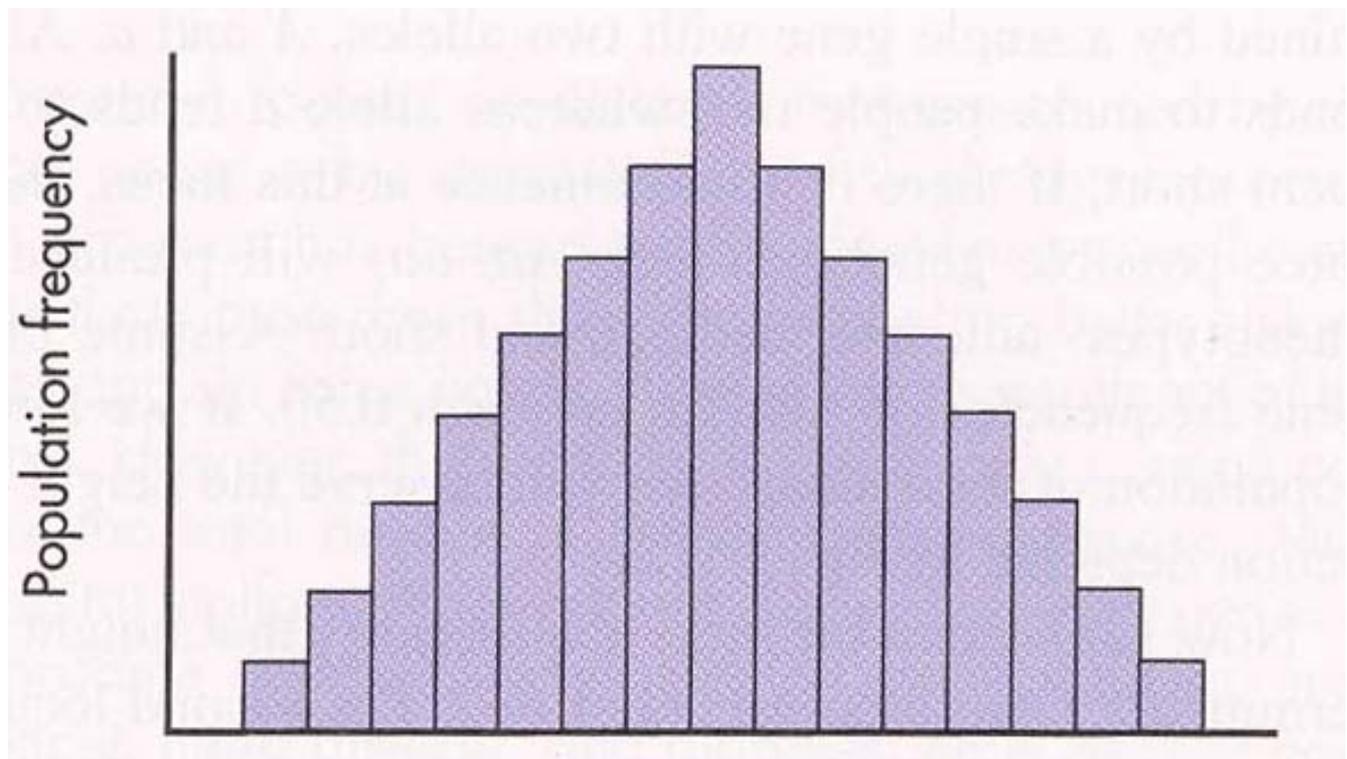
- ✓ Средовые факторы
- ✓ Совокупность генетических факторов
 - Главные гены
 - Полигены («генетический фон»)
- ✓ Случайные (стохастические) факторы

Мультифакториальные признаки

- ✓ Признаки формируются в процессе взаимодействия средовых и генетических факторов
- ✓ Выраженность большинства признаков в популяции характеризуется нормальным распределением

Нормальное распределение (теоретическое)

Частота в
популяции



Артериальное давление

ПОНЯТИЕ «НОРМА» ОТНОСИТЕЛЬНО

Особенно это касается количественных признаков

- Глюкоза крови
- Артериальное давление
- Частота сердечных сокращений
- и т.д.

Норма артериального давления

В конце прошлого века норма для артериального давления была до **160/95** мм рт. ст.

Сейчас норма артериального давления до **145/90** мм рт. ст.

Пороговая модель

- ✓ Большая часть заболеваний не подчиняется нормальному распределению. Оно есть или его нет (инфаркт миокарда).
- ✓ Для заболеваний с подверженностью существует порог при превышении которого развивается заболевание.

Генная сеть

Группа координированно экспрессирующихся генов, контролирующих выполнение определенной функции организма.

В каждой генной сети выделяется несколько обязательных типов компонентов:

- 1) группа генов, составляющая ядро сети
- 2) белки, кодируемые этими генами
- 3) пути передачи сигналов
- 4) отрицательные и положительные взаимодействия, обеспечивающие авторегуляцию
- 5) низкомолекулярные соединения.

Для накопления информации о генных сетях разрабатываются базы данных, например GeneNet в которой в настоящее время имеется информация о сетях липидного метаболизма, стероидогенеза, эритропоэза, противовирусного ответа.



Примеры взаимодействия генотипа и внешнего фактора

- ✓ Малярия и гены серповидноклеточной анемии
- ✓ ФКУ и поступление фенилаланина
- ✓ Неблагоприятные эффекты лекарственных препаратов и нарушения функции CYP2D6
- ✓ Непереносимость алкоголя и аллели альдегид дегидрогеназы
- ✓ Курение, рак легкого и генотипы ацетиляторов

Ассоциация полиморфизмов с ответом на лекарства

Ген	Лекарство	Проявления
Цитохром P450 (2C9) 50 % вариабельности дозы	Варфарин	У гомозигот по мутантному генотипу повышен риск кровотечения
Ген витамин К эпоксид редуктазы (VKORC1)	Варфарин	Имеется ряд ОНП, ассоциированных с повышенным риском кровотечения
Белковый переносчик эфиров холестерина (СЕТР)	Правастатин	Эффективность правастатина при коронарном атеросклерозе
Стромелизин-1	Правастатин	Скорость рестеноза при коронарном атеросклерозе
Аддуцин	Гидрохлортиазид	Эффективность при лечении артериальной гипертензии
Калиевый канал (MiRP1)	Кларитромицин	Индуцированный кларитромицином синдром удлинённого Q-T
Аполипопротеин E	Симвастатин	Наличие аллеля e4 снижает эффективность терапии

Оценка риска повторного случая мультифакториального заболевания в семье

Риск у сибсов и потомков равен

квадратному корню из популяционной частоты

популяция = 0.1%

сибсы = 4.0%

Повторный риск при мультифакториальном наследовании

(Smith, 1971; P.S. Harper, 1984)

Популяци онная частота, %	Наследуем ость, %	Больные родители								
		0			1			2		
		Больные сибсы								
		0	1	2	0	1	2	0	1	2
	80	1.0	6.5	14.2	8.3	18.5	27.8	40.9	46.6	51.6
1	50	1.0	3.9	8.4	4.3	9.3	15.1	14.6	20.6	26.3
	20	1.0	2.0	3.3	2.0	3.3	4.8	3.7	5.3	7.1
	80	0.1	2.5	8.2	2.9	9.8	17.9	31.7	37.4	42.4
0.1	50	0.1	1.0	3.2	1.0	3.4	6.9	6.6	10.9	15.3
	20	0.1	0.3	0.7	0.3	0.7	1.3	0.8	1.4	2.3

Формула Хольцингера

$$H = \frac{C_{mz} - C_{dz}}{100 - C_{dz}} \times 100\%$$

H - коэффициент наследуемости

C_{mz} - % конкордантных пар у монозиготных близнецов

C_{dz} - % конкордантных пар у дизиготных близнецов

E - влияние среды

$$E = 100 - H$$

формула для вычисления коэффициента наследуемости на основе коэффициентов конкордантности близнецов

Классическим методом оценки относительного вклада наследственных и средовых факторов в развитие заболевания остаётся близнецовый метод

В Швеции было выполнено фундаментальное исследование (Marenberg ME., 1994):

- ✓ 21004 близнецов, родившихся между 1886 и 1925 годами. 3298 монозиготных и 5964 дизиготных мужчин, 4012 монозиготных и 7730 дизиготных женщин.
- ✓ Среди мужчин относительный риск смерти от ИБС, когда один из близнецов умер до 55 лет, по сравнению с теми у кого близнец не умер до 55 лет был 8.1 (95% доверительный интервал 2.7-24.5) для монозиготных и 3.8 (95% ДИ 1.4-10.5) для дизиготных.

Среди женщин относительный риск смерти от ИБС, когда один из близнецов умер до 65 лет, по сравнению с теми у кого близнец не умер до 65 лет был 15.0 (95% ДИ 7.1-31.9) для монозиготных и 2.6 (95% ДИ 1.0-7.1) для дизиготных.

Семейное накопление при коронарном атеросклерозе

- ✓ Частота ИБС примерно в 2-6 раз выше в семьях больных по сравнению с контрольными семьями.
- ✓ Семейное накопление сильнее выражено в семьях более молодых пробандов, т. е. при ранней ИБС.
- ✓ У пробандов-женщин более выражено семейное накопление.
- ✓ Семейный анамнез ранней ИБС (до 55 лет) наиболее важный фактор риска ИБС.

Факторы риска

Оценкой эффекта специфического фактора риска (курение, диета, генотип и т.д.) является величина **относительного риска (RR)**.

$RR = \frac{\text{частота заболевания у индивидов с фактором риска}}{\text{частота у индивидов без фактора риска}}$

Совокупный риск

$$X\beta = X_1\beta_1 + X_2\beta_2 + \dots + X_n\beta_n$$

$X\beta$ - совокупный риск, обусловлен всеми входящими в уравнение переменными (факторами).

X_i - значения переменных;

β_i - регрессионные коэффициенты этих переменных.

В уравнение входят факторы, независимо влияющие на риск развития болезни. **Уменьшение риска, связанного с отдельными факторами – уменьшает совокупный риск для каждого человека и популяции в целом.**

Гипертония

Является фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, болезней почек.

Считается, что до 20-40% вариабельности уровня АД определяется генетическими факторами. Следовательно от 60 до 80% - средовыми.

Отягощенный семейный анамнез – риск фактор для большинства мультифакториальных заболеваний

Относительный риск

ССЗ	2.0 – 5.4
Рак груди	2.1 – 3.9
Колоректальный рак	1.7 – 4.9
Диабет второго типа	2.4 – 4.0
Остеоартроз	2.0 – 2.4
Астма	3.0 – 7.0

Таблица 1. Подтвержденные частые генетические варианты риска развития шизофрении*				
Хромосома	Полиморфизм	p	Ген	Ссылка
1p21.3	rs1625579 (A/C)	$1,5 \times 10^{-11}$	miR 137 (ген микро-РНК 137)	126
1p36.3	rs1801133 (T/C)	$2,15 \times 10^{-4}$	MTHFR (ген метилентетрагидрофолатредуктазы)	150
2p15.1	rs2312147 (C/T)	$1,9 \times 10^{-9}$	VRK2 (ген киназы серина/треонина)	140
2q32.1	rs1344706 (T/G)	$2,5 \times 10^{-11}$	ZNF804A (ген цинк-пальцевого белка 804A)	116
2q32.3	rs17662626 (A/G)	$4,65 \times 10^{-8}$		126
6p21.3-p22.1**	rs2021722 (C/T)	$2,18 \times 10^{-12}$	область HLA	126, 133, 138, 145
6p22.3	rs2619528 (A/G)	$4,08 \times 10^{-04}$	DTNBP1 (ген дистобревин-связывающего протеина 1)	150
8p23-p21	rs35201266 (A/G)	0,0012	EGR3 (ген раннего «ростового» ответа 3)	163
8p23.2	rs10503253 (A/C)	$1,45 \times 10^{-8}$	CSMD1 (ген CUB и sushi домен-содержащего белка 1)	126
8q21.3	rs7004633 (A/G)	$2,75 \times 10^{-8}$		126
10q24.32**	rs7914558 (A/G)	$2,23 \times 10^{-8}$	CNNM2 (ген циклина M ₂)	126
11q24.2	rs12807809 (C/T)	$2,8 \times 10^{-9}$	NRGN (ген нейрогранина)	126, 138
18q21.2**	rs12966547 (A/G)	$2,35 \times 10^{-8}$	TCF4 (ген фактора транскрипции 4)	126, 133, 138, 145
11p15.3-p14	rs1800532 (A/C)	$7,99 \times 10^{-6}$	TPH1 (ген триптофангидроксилазы 1)	150
11p15.5	120-bpTR (S/L)	$3,80 \times 10^{-3}$	DRD4 (ген дофаминового рецептора D ₄)	150
11q 23	rs6277 (C/T) и rs1801028 (G/C)	$5,71 \times 10^{-6}$	DRD2 (ген дофаминового рецептора D ₂)	150
12p12	rs1019385 (T/G)	$4,70 \times 10^{-5}$	GRIN2B (ген ионотропного глутаматного NMDA _{2B} -рецептора)	150
16q22.2	HP1/2	0,044	HP (ген гемтоглобина)	150

Примечание. * – по A. Corvin (2011 г.), A. Tsutsumi и соавт. (2011 г.), с изменениями и дополнениями; ** – в данном локусе локализованы 2 и более полиморфизмов.

А.В.Траилин, О.А.Левада. Генетика и эпигенетика шизофрении (лекция) . Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2012; 5: 34-44

[Портал Consilium Medicum:](http://con-)

http://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-05-2012/genetika_i_epigenetika_shizofrenii_lektsiya/

МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ



Джон Форбс Нэш-младший, лауреат Нобелевской премии по экономике 1994 года «За анализ равновесия в теории некооперативных игр»

Диагноз – параноидальная шизофрения

Прототип главного героя фильма «Игры разума»

Давиденков С.Н.

Я не понимаю врача, который не использует анализ родословных, поскольку это очень помогает в его работе

Увеличение числа узких специалистов приведёт к необходимости проведения консилиумов или введения семейного врача

Использование эмпирических оценок риска для консультирования

- ✓ Исключить хромосомные, моногенные заболевания
- ✓ Риск – это усредненная для популяции величина – в реальной семье реальный риск может быть выше или ниже среднего
- ✓ Риск может варьировать в разных популяциях
- ✓ Риск возрастает при увеличении генетической близости к больному
- ✓ Может различаться в зависимости от пола

Наследственная отягощенность и профилактика

- ✓ Влияет на оценку индивидуального риска
- ✓ Влияет на подходы к профилактике и лечению
- ✓ Чем выше генетическая компонента риска, тем более активное и раннее вмешательство
- ✓ Может определять специфику профилактических и лечебных воздействий

Проводить ДНК-исследования риска МФЗ нецелесообразно:

- ✓ в качестве массового скринингового теста;
- ✓ в качестве пренатальной диагностики;
- ✓ с целью установления или подтверждения диагноза

Показания для проведения ДНК исследований при МФЗ

- ✓ пациентам с ранними формами заболеваний
- отягощённый семейный анамнез
- родственникам больных с выявленными мутациями
- выявленные биохимические нарушения у пробанда



Болезни, возникающие при аутоиммунной несовместимости матери и плода

- ✓ Развиваются в результате иммунной реакции матери на антигены плода.
- ✓ Кровь плода в небольшом количестве попадает в организм беременной. Если плод унаследовал от отца такой аллель антигена (Ag⁺), которого нет у матери (Ag⁻), то организм беременной отвечает иммунной реакцией.
- ✓ Антитела матери, проникая в кровь плода, вызывают у него иммунный конфликт.

Болезни, возникающие при аутоиммунной несовместимости матери и плода

Гемолитическая болезнь новорожденных

