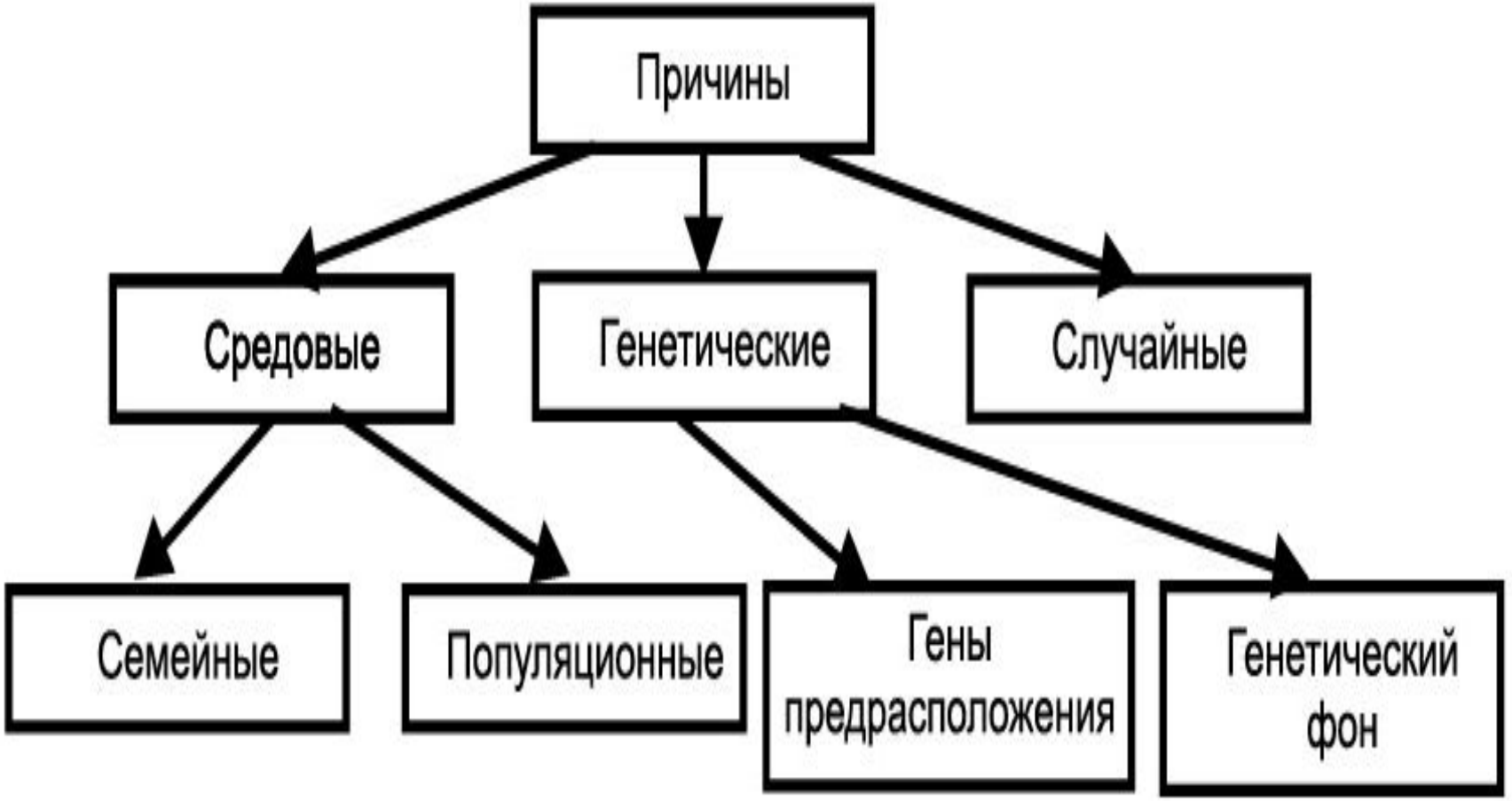
Болезни с наследственной предрасположенностью

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 (βR1 Fc)

ГЕН ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ
β-2-адренорецептор (β2AR)

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

ДРУГИЕ ГЕНЫ:
β-фактора роста фибробластов (β1TGF)
белка секреторных клеток
бронхов (CC16)
α-фактора некроза опухолей (αTNF)
неврональной NO-синтазы (NOS1)

(из http://vivovoco.rsl.ru)

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)							
CYP2J2	G-50T (5′UTR)	-50GT	21	9,2	5	2,3	8,29 (0,004)
EPHX1	H139R (4 экзон)	139HR	65	28,5	89	41,4	8,10 (0,004)
GSTP1	A114V (6 экзон)	114AV	20	9,7	44	20,9	9,96 (0,002)
PGC	I/D (7 интрон)	1/2	25	11,0	40	18,6	5,16 (0,02)
IL1β	-511C/T (5′UTR)	-511CT	112	49,1	81	37,7	5,90 (0,02)
Язвенная болезнь желудка (n=153)							
CYP1A1	T6235C (3′UTR)	m1m2	24	15,7	55	25,6	5,19 (0,02)
CYP2J2	G-50T (5′UTR)	-50GT	12	7,8	5	2,3	4,99 (0,03)
GSTP1	A114V (6 экзон)	114AV	13	10,7	44	20,9	5,53 (0,02)
PGC	I/D (7 интрон)	1/1	5	3,3	0	0,0	4,89 (0,03)
TGFβ1	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)
IL1β	-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.

(из http://vivovoco.rsl.ru)