

УДК 575.176:364.692

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ГРУЗ И ОРФАННЫЕ БОЛЕЗНИ В СИБИРСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ**Валерий Павлович ПУЗЫРЕВ, Людмила Павловна НАЗАРЕНКО,
Игорь Николаевич ЛЕБЕДЕВ***ФГБУ НИИ медицинской генетики СО РАМН
634050, г. Томск, наб. реки Ушайки, 10*

Наследственные заболевания вносят существенный вклад в уровень здоровья популяций человека, который, по некоторым оценкам, достигает 20 %. Поэтому исследование количественных и качественных характеристик груза наследственных болезней и механизмов его формирования в различных регионах страны представляется достаточно важной и актуальной проблемой. Оценки груза позволяют обосновать приоритеты развития определенных служб здравоохранения и направления фундаментальных научных исследований, дают возможность разработки критериев для оценки конечных результатов терапевтических и профилактических мероприятий, а также необходимы для определения эффективности работы системы здравоохранения.

Ключевые слова: генетический груз, этноспецифические и орфанные болезни, трансляционная и прецизионная медицина.

Современная фундаментальная медицинская наука все больше мыслит в терминах конечного результата, ставя перед собой задачу для ответа на вопросы «зачем?» и «с какой целью?». Особенно инновационный потенциал науки накоплен в области молекулярной биологии и генетики, отмечающих в 2013 г. юбилейные вехи своего развития: 60-летие открытия структуры ДНК Дж. Уотсоном, Ф. Криком и М. Уилкинсом (1953 г.), 30-летие изобретения полимеразной цепной реакции (ПЦР) К. Мюллисом (1983 г.), 10-летие с завершения проекта «Геном человека» (2003 г.). Получены новые знания о причинных факторах наследственных болезней (динамические мутации, геномный импринтинг), предложены новые подходы к диагностике (преимплантационная диагностика, анализ нуклеиновых кислот плода, циркулирующих в кровотоке матери), составляющие основу для развития персонализированной медицины. Однако необходимы дополнительные условия, чтобы представить целостную картину человеческого интерактома, содержащего 25 тыс. белок-кодирующих генов, приблизительно 1000 метаболитов, неопределенное (ошеломляющее) количество белков и функциональных молекул ДНК, не менее 100 тыс. узлов (хабов), формирующих сеть их взаимодействий [7].

В стремлении эффективного использования полученных достижений в практике здравоохранения сформировалось новое направление –

трансляционная медицина – определяемое как область науки, основной целью которой является применение достижений фундаментальной науки для максимально эффективного перевода научных исследований в инновации, востребованные на рынке медицинских услуг с учетом региональных потребностей и тенденций развития мировой биомедицинской науки [4]. Все разделы клинической медицины находятся в ожидании трансляции результатов фундаментальных исследований в совершенствовании диагностики, профилактики и лечения заболеваний. Но особенно, когда геном человека стал самостоятельным объектом исследования, это касается наследственной патологии человека.

Представляется важным изучение отягощенности населения разных регионов и этнических групп наследственной патологией, что позволит обосновать приоритеты в развитии медико-генетической помощи населению и направления научных исследований.

**ОТЯГОЩЕННОСТЬ СИБИРСКИХ ПОПУЛЯЦИЙ
МОНОГЕННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ**

В европейской части России в результате комплексных исследований Медико-генетического научного центра РАМН по эпидемиологии наследственных болезней с использованием оригинального «обзорного метода», позволяющего

*Пузырев В.П. – д.м.н., проф., академик РАМН, директор, e-mail: valery.puzryrev@medgenetics.ru
Назаренко Л.П. – д.м.н., проф., зам. директора, e-mail: ludmila.nazarenko@medgenetics.ru
Лебедев И.Н. – д.б.н., рук. лаборатории цитогенетики, e-mail: igor.lebedev@medgenetics.ru*

провести обследование определенной популяции и выявить максимально возможное число нозологических форм наследственных заболеваний [2], получены сведения о распространенности и спектре моногенных болезней. Обследовано около 3 млн человек, проживающих в 11 регионах. Нозологический спектр наследственных болезней в этой выборке составил 474 клинически различных заболевания. Выявлено около 8 тыс. больных с редкими формами менделевской патологии. Проанализированы основные закономерности формирования спектра наследственных болезней.

Сходный подход к эпидемиологии наследственных болезней в сибирском регионе был использован НИИ медицинской генетики СО РАМН [16]. Всего обследовано 52 региона общей численностью около 1,9 млн человек. Оценки груза моногенных заболеваний в 5 регионах Сибири представлены в табл. 1 и основаны на данных

семейного и клинического анализа 1889 больных с 324 формами моногенных патологий. Выявляется генетическая дифференциация изученных популяций (русских, тувинцев, хакасов, алтайцев и якутов) по величине груза аутосомно-рецессивных (АР) и аутосомно-доминантных (АД) заболеваний и ее отсутствие по Х-сцепленным заболеваниям.

Отягощенность наследственными болезнями в изученных тюркских популяциях варьирует в достаточно широких пределах: от $0,1 \times 10^{-3}$ (среди алтайцев – Х-сцепленная патология) до $1,7 \times 10^{-3}$ (среди якутов – АД патология), однако для большинства устойчивых, сформировавшихся популяций она составляет примерно $(2,0–3,8) \times 10^{-3}$. В общий уровень отягощенности населения наследственными болезнями в некоторых обследованных популяциях основной вклад вносит АД патология, тогда как в популяциях Республик Тыва и Алтай отмечается преобладание АР забо-

Таблица 1

Груз наследственных болезней среди коренных народностей Сибири в сравнении с населением Томской области

Популяция	Число обследованных, тыс. чел.	Груз 1×10^{-3}			
		АД	АР	Х-сцепленные	Общий груз
Республика Якутия (якуты)	102,3	1,7	0,7	0,4	2,8
Республика Тыва (тувинцы)	198,4	0,6	0,9	0,5	2,0
Республика Алтай (алтайцы)	59,0	1,1	2,6	0,1	3,8
Республика Хакасия	442,6	1,1	0,8	0,4	2,3
Томская область	903,9	0,8	0,8	0,4	2,0

Таблица 2

Наследственные болезни в Якутии [5]

Название (ОМIM)	Мутация у якутов	Распространенность у якутов на 100 000 населения (мужчин)
Спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа (164400)	Экспансия CAG-повторов гена <i>ATXN1</i>	36,8
Миотоническая дистрофия (160900)	Экспансия CTG-повторов гена <i>DMPK</i>	21,3
Окулофарингеальная мышечная дистрофия (164300)	Экспансия GCG-повторов гена <i>PABPN1</i>	11,1
Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия (250800)	Pro269Leu в гене <i>DIA1</i>	14,9
Атаксия Фридрейха (229300)	Экспансия GAA-повторов гена <i>FRDA</i>	2,8
3-М синдром (273750)	4582insT гена <i>CUL7</i>	10,0
Синдром низкорослости с атрофией зрительных нервов, колбочковой дистрофией сетчатки, пельгеровой аномалией лейкоцитов	R1914H гена <i>NAG</i>	10,0
Спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди (313200)	Экспансия CAG-повторов гена <i>AR</i>	2,8

леваний. Сравнительный анализ отягощенности наследственной патологией коренного (тюркского) населения популяций Сибири показал, что во всех четырех изученных популяциях отягощенность АД патологией находится примерно на одном уровне, за исключением Республики Тыва. Отягощенность АР патологией также находится примерно на одном уровне, за исключением Республики Алтай, где она выше в 2,5 раза, что связано с особенностями популяционной структуры, в частности с подразделенностью популяций коренного населения [3]. И если для тувинской популяции случайный инбридинг – мера генетического дрейфа, обусловленного случайной флуктуацией частот генов в подразделенных популяциях небольшого размера, то основным фактором популяционной динамики, оказывающим влияние на частоту мутантных генов у русского населения Томской области, является миграция [6].

Генетико-эпидемиологическое исследование якутской популяции зафиксировало целую группу этноспецифических болезней, для которых изучена молекулярно-генетическая основа. Спектр «якутских» болезней представлен в табл. 2.

ОРФАННЫЕ («СИРОТСКИЕ») БОЛЕЗНИ (ОБ)

Основные характеристики ОБ могут быть суммированы в следующих положениях:

- частота каждой орфанной болезни – менее чем 1 случай на 200 тыс. населения, но суммарно это эквивалентно ~ 6,5 больным на 10 тыс. населения (критерии в США и странах Европы); в России – 1 на 10 тыс.;

- ОБ существуют во всех классах болезней, но чаще (в 80 % случаев) имеют явную генетическую причину. Описано более 8000 таких патологий;

- общее число больных с ОБ в России не менее 1,5 млн человек;

- 2/3 случаев ОБ манифестирует в детском возрасте. Летальность 10 % до 5 лет, еще 12 % – в 5–15 лет;

- обследование для уточнения диагноза нередко требует уникального и дорогостоящего оборудования;

- лечение дорого, до 1,5 млн рублей в месяц; благотворительность не решает эту проблему.

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 к орфанным болезням, среди которых преобладают наследственные, отнесено 24 нозологии (табл. 3). По российским критериям, орфанные болезни – это только те из редких заболеваний, для которых существует лечение. В научной платформе «Пе-

диатрия», в составе «Государственной программы развития здравоохранения РФ до 2020 года», обозначено направление – «совершенствование ранней диагностики, лечения и реабилитации детей с редкими (орфанными) болезнями», которое поручено курировать Научному центру здоровья детей РАМН [1].

Таблица 3

Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких («орфанных») заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни или инвалидности

Наименование заболевания	Код МКБ-10
Гемолитико-уремический синдром	D 59.3
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы–Микели)	D 59.5
Апластическая анемия (неуточненная)	D 61.9
Наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта–Прауэра)	D 68.2
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса)	D 69.3
Дефект в системе комплемента	D 84.1
Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	E 22.8
Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланинемии)	E 70.0; E 70.1
Тирозинемия	E 70.2
Болезнь «кленового сиропа»	E 71.0
Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)	E 17.1
Нарушения обмена жирных кислот	E 71.3
Гомоцистинурия	E 72.1
Глютарикацидурия	E 72.3
Галактоземия	E 74.2
Другие сфинголипидозы: Болезнь Фабри (Фабри–Андерсон), Нимана–Пика	E 75.2
Мукополисахаридоз, тип I	E 76.0
Мукополисахаридоз, тип II	E 76.1
Мукополисахаридоз, тип VI	E 76.2
Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия	E 80.2
Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	E 83.0
Незавершенный остеогенез	Q 78.0
Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	I 27.0
Юношеский артрит с системным началом	M 08.2

ПРИОРИТЕТНЫЕ ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК В МОДЕРНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ОБ

Важной задачей современной медицинской науки становится участие в модернизации здравоохранения для повышения качества и эффективности диагностики, профилактики, а в перспективе – и лечения орфанных наследственных болезней. Решение этой задачи видится в тесном альянсе фундаментальных и прикладных исследований (рисунок). Прокомментируем лишь некоторые из них.

Сети орфанных болезней и их мутантных генов (сеть орфанного дизисома). Важным открытием прошлого десятилетия стало понимание того, что сети, организующиеся в природе, технологических и социальных системах, неслучайны, а в своей структуре и эволюции подчиняются ряду базовых организующих принципов, которые отличают их от случайно собранных сетей. Неожиданным свойством биологических сетей является наличие в них сильно сцепленных узлов (хабов), играющих особую биологическую роль. Хабы (белки, метаболиты, заболевания) соединены связями (межбелковые взаимодействия, метаболические реакции или общие гены). В клетках человека хабы кодируются эссенциальными генами, а не генами болезней. Заметим, что к эссенциальным генам относятся обнаруживаемые путем извлечения ортологов, нокаут которых приводит к летальному фенотипу в эмбриональном и постнатальном периодах. Эссенциальные

гены, не связанные с болезнями, имеют стойкую ассоциацию с хабами, экспрессируются в разных тканях и располагаются в центре интерактома.

Эти общие кратко изложенные положения из теории сетей в отношении сетей болезней и генов [7] были проверены для ОБ [21]. Анализ сетей ОБ и их мутантных генов, которые получили название «сетей орфанного дизисома», показал, что для 69 % ОБ выявляется один причастный к болезни ген, остальные имеют более одного значимого мутантного гена. Но только 40 ОБ имели не менее 10 известных вызывающих болезнь мутантных генов. Так, мутации гена *LMNA*, лежащего в основе одного из трех типов ламин, структурных белков, составляющих основу внутренней оболочки ядра клетки, вовлечены в 17 ОБ, тогда как несиндромальная наследственная глухота имеет максимальное число – 43 известных мутантных гена. Обнаружено, что гены, мутации в которых приводят к развитию ОБ, в 62 % случаев являются эссенциальными и/или повсеместно экспрессируемыми, а в случае генов, мутантные формы которых не ассоциированы с каким-либо ОБ, эта цифра достигает лишь 18 %.

Анализ орфанного дизисома в сетевой медицине начал проводиться совсем недавно [7, 10, 21], но предсказываются большие инновационные возможности этого подхода, и не только в отношении ОБ, но и в целом для болезней с разной степенью участия наследственности в их развитии. Так, интеграция различных сетей интерактома и функциональных связей была использована для прогнозирования новообразований по дру-



Рис. Приоритетные области исследований и разработок для модернизации здравоохранения

гим типам генов-кандидатов и генов-модификаторов [14]. Обсуждаются перспективы использования сетей орфанных болезней в разработках по фармакотерапии (драггом) как ОБ, так и других, показывающих в интерактоме соответствующие взаимодействия.

Орфанные гены. Большинство генов, имеющих отношение к болезням человека, относится к категории неэссенциальных, в связи с чем высказывалось предположение о том, что их возникновение должно быть достаточно поздним эволюционным событием в линии, ведущей к появлению современного человека. Однако вопреки этому ожиданию данные гены были обнаружены уже на самых ранних этапах эволюции. С использованием филостратиграфического подхода, основанного на сопоставлении расшифрованных геномов различных видов, было проанализировано появление генов заболеваний на 19 крупных филогенетических уровнях [9]. Оказалось, что большинство генов болезней человека (60 %) возникло уже при появлении эукариотической клетки и первых многоклеточных организмов. По всей видимости, это нельзя считать неожиданным, поскольку эти гены вовлечены в регуляцию клеточного метаболизма и контроль транскрипции. Второй заметный пик, приходящийся на «Кембрийский взрыв», связан с эволюцией сигнальных механизмов. Именно в этот период появляются гены сигнальных G-белков. Что касается линии, ведущей к приматам, то в ней появляются гены, вовлеченные в регуляцию сперматогенеза и кератинизацию. В целом лишь примерно 13 % генов в геноме человека появились во время эволюции млекопитающих. Такие гены были обозначены как «орфанные», т.е. присутствующие в пределах определенной таксономической группы. Эволюционное происхождение и значение орфанных генов пока остается неясным, несмотря на то, что у разных видов они могут представлять до 1/3 всех генов в геноме. По всей видимости, орфанные гены важны для таксон-специфичной адаптации и взаимодействия с окружающей средой [20].

Идентификация орфанных генов представляется существенной для понимания закономерностей возникновения и эволюции последовательностей генома, имеющих отношение к наследственным болезням человека. Здесь необходимо подчеркнуть, что термины «орфанные гены» и «орфанные болезни» не связаны между собой, т.е. орфанный ген – это не ген орфанного заболевания, хотя нельзя исключить и обратное. Действительно, небольшая часть генов болезней (0,6 %) обнаруживается в молодых эволюционных линиях, начинающихся от плацентарных

млекопитающих. Среди них преобладают гены вспомогательных белков, в частности ген аполипротеина C-II *APOC2*, рецептора меланокортина *MRAP*, муцина слюнных желез *MUC7* [9]. Другой практический аспект может быть связан с биомедицинскими исследовательскими стратегиями. Принимая во внимание, что подавляющее число генов болезней человека возникло уже на ранних этапах развития жизни, представляется оправданным для изучения их функций использовать модельные организмы, эволюционно далекие от человека, например, такие как нематоды или насекомые. В этом отношении особый интерес вызывает концепция «фенологов» – ортологичных фенотипов, обусловленных ортологичностью генов у двух сравниваемых видов [15]. Фенологи любопытны тем, что позволяют переносить известные генофенотипические корреляции с одного вида на другой, предсказывая у последнего новые или даже неочевидные ассоциации. Однако нужно учитывать, что функциональная значимость некоторых генов в ходе длительной эволюции может претерпевать изменения.

Популяционная специфичность мутаций и полиморфизмов ДНК. Отмеченная выше популяционная специфичность наследственных заболеваний затрагивает вопрос и о молекулярно-генетических основах наблюдаемого спектра патологий в том или ином регионе. Современные технологии анализа генома (биологические микрочипы, секвенирование нового поколения, тандемная масс-спектрометрия) в большинстве случаев оказываются информативными для установления природы генетического дефекта. В то же время данные, получаемые с использованием таких методов, оказываются перегруженными различными полиморфными вариантами (однонуклеотидный полиморфизм SNP, вариация числа копий CNV), патогенетическая значимость которых пока остается неясной. Существующие базы данных, в частности База данных геномных вариантов (DGV, <http://projects.tcag.ca/variation>), аккумулируют информацию о нормальной и патологической вариабельности генома человека на уровне CNV. Однако в них до сих пор отсутствуют сведения о характере такой вариабельности для российских популяций. Подобные исследования в России только начинают проводиться, и ценность их для интерпретации клинической значимости тех или иных изменений в архитектуре генома при молекулярно-генетической диагностике наследственных болезней представляется весьма существенной.

Неинвазивная диагностика с использованием внеклеточной ДНК. Геномная информация становится все более востребованной и в

целях пренатальной диагностики наследственных болезней. В последние годы возрастающее внимание отводится внеклеточным нуклеиновым кислотам плода, циркулирующим в кровотоке матери, как объекту генетического анализа. С использованием технологий массивного параллельного секвенирования несколькими компаниями уже выведены на рынок тест-системы для неинвазивной пренатальной диагностики синдромов Дауна, Патау, Эдвардса, Шерешевского-Тернера, демонстрирующие высокую чувствительность и специфичность (например, «MaterniT21 plus» от компании «Sequenom, Inc.», США, «Harmony prenatal test» от «Ariosa Diagnostics, Inc.», США, «Verifi prenatal test» от «Verinata Health.», США). Ведутся исследования с целью неинвазивной диагностики микроделеционных и микродупликационных синдромов. Основу используемого подхода составляет прочтение коротких фрагментов плодной ДНК, циркулирующих в материнской крови, и анализ их копияности по отношению к материнской ДНК [8]. Изменение данного соотношения, которое возникает при полной или сегментной хромосомной анеуплоидии, и является индикатором заболевания у плода, что может быть верифицировано уже с использованием стандартных инвазивных цитогенетических процедур. Разрабатывается альтернативный подход – анализ дифференциального метилирования отдельных участков генома, эпигенетический статус которых отличается во внеклеточной ДНК плода, происходящей главным образом из трофобласта плаценты и в лимфоцитах периферической крови матери [17, 18]. Так или иначе, складываются предпосылки к включению геномного скрининга на основе использования фракций внеклеточной фетальной ДНК в существующие алгоритмы пренатального скрининга на основе биохимических и ультразвуковых маркеров.

Применение технологии секвенирования нового поколения позволило в 2012 г. впервые расшифровать геном плода по внеклеточной фетальной ДНК в материнской крови на 18 неделе беременности [12]. Любопытным итогом данной работы стало обнаружение у плода 44 мутаций наследственных заболеваний, 39 из которых возникли *de novo* и не могли быть, таким образом, предсказаны по анализу генотипа родителей. Хотя, как признают авторы работы, еще остаются нерешенными многие технические и аналитические вопросы такого подхода, тем не менее неинвазивное исследование наследуемых и вновь возникших геномных вариаций или мутаций, несомненно, будет способствовать прогрессу в области пренатальной диагностики доминантных и рецессивных менделевских болезней.

Преимплантационная генетическая диагностика. Перспективным направлением диагностики и профилактики наследственных болезней становится преимплантационная генетическая диагностика. Выполняемая в рамках вспомогательных репродуктивных технологий, она позволяет решить две принципиальные задачи. Во-первых, это позитивное разрешение репродуктивных проблем для супружеских пар с бесплодием, привычным невынашиванием беременности, отягощенным акушерским анамнезом. Технологии экстракорпорального оплодотворения, сопровождаемые преимплантационным генетическим скринингом на наиболее частые хромосомные болезни, повышают вероятность наступления беременности и рождения здорового ребенка. Второй, немаловажный аспект, заключается в том, что методы преимплантационной генетической диагностики открывают уникальные возможности для идентификации мутации у эмбриона еще до наступления беременности, позитивно разрешая многие медицинские и этические проблемы, возникающие при проведении пренатального исследования в случае обнаружения наследственной патологии у плода. Иными словами, преимплантационная диагностика в данном случае выходит за границы вспомогательных репродуктивных технологий и может быть предложена фертильным супружеским парам при наличии определенного риска рождения ребенка с наследственным заболеванием. Согласно данным сайта Института репродуктивной генетики (Чикаго, США), на настоящий момент возможна диагностика около 300 наследственных заболеваний, среди которых имеются и орфанные болезни, и наследственные формы рака, и болезни с поздним проявлением (болезнь Альцгеймера) (<http://reproductivegenetics.com/single-gene-disorder-tested>).

Лечение орфанных болезней и прецизионная медицина. Перспективы лечения редких наследственных заболеваний во многом связаны с пониманием фенотипических (клинических) дефектов обуславливающих их генных мутаций. Несомненно, что изучение данных эффектов требует применения адекватных биологических моделей. Такую возможность предоставляют индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSCs), получаемые из дифференцированных соматических клеток пациента и способные в условиях *in vitro* к направленной специализации в любые клеточные типы. Технология получения iPSCs с применением векторов, несущих гены «репрограммирующих» транскрипционных факторов, отмечена Нобелевской премией по физиологии и медицине 2012 г.

Недавно на примере синдрома Дауна, одного из самых распространенных хромосомных заболеваний, была продемонстрирована принципиальная стратегия использования iPSCs для изучения патогенетических механизмов развития наследственных болезней и перспектив их лекарственной терапии [11]. От монозиготных близнецов, один из которых имел трисомию по хромосоме 21, а второй – нормальный кариотип, были получены индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. Далее запускали дифференцировку этих клеток *in vitro* в нейрональном направлении. В результате было установлено, что при трисомии 21 имеется сниженное число нейрпрогениторных клеток, отмечаются нарушения плотности нейронов, а также снижение пролиферативной активности клеток и увеличение апоптоза. Анализ дифференциальной экспрессии генов в культурах клеток с трисомией 21 и с нормальным кариотипом продемонстрировал гиперэкспрессию гена тирозинкиназы *DYRK1A*, локализованного в критическом регионе синдрома Дауна на хромосоме 21 и рассматриваемого в качестве кандидатного гена, ассоциированного с умственной отсталостью и нарушениями обучения при данном заболевании. Оказалось, что введение в культуру клеток галлата эпигаллокатехина (одного из основных компонентов экстракта зеленого чая), ингибирующего гиперэкспрессию *DYRK1A*, приводило к нормализации морфологических отклонений в нейронах и к снижению уровня апоптоза в клетках с трисомией 21.

Идентификация причинного генного дефекта при наследственном заболевании и понимание патогенетических механизмов его клинической реализации открывают перспективы развития нового направления в медицине, так называемой «прецизионной медицины», направленной на терапевтическую коррекцию конкретных генных мутаций. Один из первых примеров прецизионной терапии был представлен недавно в отношении муковисцидоза. Данное заболевание является классической иллюстрацией принципа генетической гетерогенности наследственных болезней – в настоящее время описано свыше 1500 мутаций в гене трансмембранного белка *CFTR*. Одна из редких мутаций G551D не приводит к снижению числа белковых каналов в мембране эпителиальных клеток, а лишь нарушает их открытие, что и обуславливает накопление ионов хлора в клетке. В начале 2012 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило к клиническому применению препарат «Kalydeco» (Ivacaftor, производитель – компания «Vertex

Pharmaceuticals», США), являющийся потенциатором, т.е. корректирующим работу каналов, что позволяет улучшить транспорт ионов хлора у пациентов, носителей мутации G551D. В настоящее время ведутся клинические испытания еще ряда лекарственных препаратов, в том числе VX-809, по всей видимости, защищающего белок *CFTR* от деградации при наличии самой распространенной мутации F508del [13].

Интерпретация геномных данных. Своего рода вызовом в современных медико-генетических исследованиях становится интерпретация персонального генома, особенно в аспекте анализа носительства мутаций в генах различных наследственных и онкологических болезней, полиморфных вариантов, определяющих риск развития того или иного многофакторного заболевания, ответа на терапию. Актуальным видится разработка и практическое применение биоинформационных подходов для «клинического» прочтения геномной информации пациента. Показательным примером в этом отношении может служить недавно состоявшееся появление на рынке продукта компании «Knome» (США) – мощного суперкомпьютера, позволяющего сопоставлять данные персонального генома (или нескольких геномов из анализируемой популяции) с референсными последовательностями, хранящимися в различных базах данных (www.knome.com).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно мнению одного из первооткрывателей наследственной мутации в гене *CFTR* при муковисцидозе Джека Риордана, «изучение болезни дало науке намного больше, чем наука дает для понимания болезни» (цит. по [19]). Тем не менее в настоящее время мы являемся свидетелями стремительного прогресса в области биомедицинских исследований. Актуальной задачей становится трансляция накапливаемых знаний и новых технологий в практическое здравоохранение с целью диагностики и профилактики как широко распространенных и социально значимых заболеваний, так и орфанных болезней. Медицинской генетике отводится центральная роль в решении данной задачи, в том числе и через оценку груза наследственной патологии в различных популяциях и понимание механизмов его формирования. Однако без развития и должной поддержки медико-генетических исследований, без обеспечения их кадрового и материально-технического потенциала медицинская генетика в России сама может остаться «орфанной» дисциплиной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Развитие научных исследований и инфраструктуры в рамках задач платформы «Педиатрия» // Педиатрич. фармакол. 2012. 9. (4). 6–10.
2. Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Наследственные болезни в популяциях человека // Наследственные болезни: национальное руководство / Ред. Н.П. Бочков, Е.К. Гинтер, В.П. Пузырев. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012. 661–703.
3. Кучер А.Н., Тадинова В.Н., Пузырев В.П. Генетико-демографическая характеристика сельских популяций Республики Алтай: динамика брачной структуры // Генетика. 2005. 41. (2). 261–268.
4. Пальцев М.А., Белушкина Н.Н. Трансляционная медицина – новый этап развития молекулярной медицины // Молек. мед. 2012. (4). 3–6.
5. Пузырев В.П., Максимова Н.Р. Наследственные болезни у якутов // Генетика. 2008. 44. (10). 1317–1324.
6. Салюкова О.А., Назаренко Л.П., Пузырев В.П., Салюков В.Б. Генетико-демографическая характеристика сельских районов и малых городов Томской области // Генетика. 1997. 33. (7). 1005–1011.
7. Barabasi A.-L., Gulbahce N., Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease // Nat. Rev. Genet. 2011. 12. 56–68.
8. Bianchi D.W., Platt L.D., Goldberg J.D. et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing // Obstet. Gynecol. 2012. 119. (5). 890–901.
9. Domazet-Lošo T., Tautz D. An ancient evolutionary origin of genes associated with human genetic diseases // Mol. Biol. Evol. 2008. 25. (12). 2699–2707.
10. Goh K.I., Cusik M.E., Valle D. et al. The human disease network // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. 104. 8685–8690.
11. Hibaoui Y., Grad I., Sailani S.R. et al. Modelling neurogenesis impairment in Down syndrome using induced pluripotent stem cells from monozygotic twins discordant for trisomy 21 // Abstr. 62nd Ann. Conf. Am. Soc. Human Genetics, 6–10 November 2012. San Francisco, 2012. 28.
12. Kitzman J.O., Snyder M.W., Ventura M. et al. Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus // Sci. Transl. Med. 2012. 4. (137). 137ra76.
13. Ledford H. Drug bests cystic-fibrosis mutation // Nature. 2012. (482). 145.
14. Lee I., Lehner B., Vavouri T. et al. Predicting genetic modifier loci using functional gene networks // Genome Res. 2010. 20. 1143–1153.
15. McGary K.L., Park T.J., Woods J.O. et al. Systematic discovery of nonobvious human disease models through orthologous phenotypes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. 107. (14). 6544–6549.
16. Nazarenko L.P., Puzyrev V.P. Hereditary diseases in Siberian populations // Genomics and health in the developing world. Chapter 112. Hereditary diseases among the Yakuts / Ed. D. Kumar. N. Y.: Oxford Univ. Press, 2012. 1323–1354.
17. Papageorgiou E.A., Karagrigoriou A., Tsaliki E. et al. Fetal-specific DNA methylation ratio permits noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21 // Nat. Med. 2011. 17. 510–513.
18. Papageorgiou E.A., Patsalis P.C. Non-invasive prenatal diagnosis of aneuploidies: new technologies and clinical applications // Genome Med. 2012. 4. 46.
19. Pearson H. Human genetics: One gene, twenty years // Nature. 2009. 460. 164–169.
20. Tautz D., Domazet-Lošo T. The evolutionary origin of orphan genes // Nat. Rev. Genet. 2011. 12. 692–702.
21. Zhang M., Zhu Ch., Jacomy A. et al. The orphan disease network // Am. J. Hum. Genet. 2011. 88. 755–765.

GENETIC LOAD AND ORPHAN DISEASES IN SIBERIAN POPULATIONS

Valeriy Pavlovich PUZYREV, Lyudmila Pavlovna NAZARENKO, Igor' Nikolaevich LEBEDEV

*Institute of Medical Genetics SB RAMS
634050, Tomsk, Ushaika emb., 10*

According to some estimations hereditary diseases account for 20 % among the factors responsible for the level of human population health. Therefore the study of qualitative and quantitative features of the hereditary diseases load is an actual and important issue. Genetic load's estimations allow establishing the priorities of public health care as well as main areas for basic researches. These data provide also possibility to introduce criteria for assessment of resulting effects of therapy and preventive activities.

Key words: genetic load, ethnospecific and orphan diseases, translational and precision medicine.

*Puzyrev V.P. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAMS, director,
e-mail: valery.puzyrev@medgenetics.ru*

*Nazarenko L.P. – doctor of medical sciences, professor, vice-director for science and medical work,
e-mail: ludmila.nazarenko@medgenetics.ru*

*Lebedev I.N. – doctor of biological sciences, head of laboratory of cytogenetics,
e-mail: igor.lebedev@medgenetics.ru*