

ДОДАТКОВА

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – 2-е изд., перераб. и доп.- М.:ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.
2. С. И. Козлова. Н. С. Демикова. Е. Семанова, О.Е .Блинникова. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. - М.:Практика, 1996. – 410 с.
3. Наследственные болезни нервной системы / Под ред. Акад. РАМН Ю.Е. Вельтищева, проф. П.А. Темина - М.:Медицина, 1998. – 496 с.
4. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболин Руководство по фармакотерапии и детской хирургии. Клиническая генетика. - М.:Медпрактика-М, 2002. – 232 с.
5. Богатирьова Р.В. Медична генетика.:Навч.посіб.для студ.вищ. мед.навч.закл.- К.:Арт-Освіта, 2005.-С.110-127.

Б) НАУКОВА

1. В.С. Сухоруков Очерки митохондриальной патологии - М.:Медпрактика-М, 2011. – 287 с.
2. Мітохондріальні хвороби. Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б., Молодан Л.В., Здибська О.П., Гусар В.А.- Харків, ХДМУ- 2005. - 1,5 друкованих аркушів.
3. Wallace C.D., Brown M.D., Lott M.T. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease // Gene 238. 1999. P.211-230

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА

для ведення практичного заняття із студентами

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

<i>Учбова дисципліна</i>	Медична генетика
<i>Модуль №1</i>	Медична генетика
<i>Змістовий модуль №4</i>	Мітохондріальні хвороби. Хвороби із спадковою схильністю. Полігенні хвороби.
<i>Тема заняття</i>	Загальна характеристика мультифакторних захворювань. Визначення генетичної схильності. Заходи профілактики.
<i>Курс</i>	5
<i>Факультет</i>	Медичний

I. Актуальність теми

Мультифакторіальні захворювання (МФЗ) є найбільш численною і різноманітною групою хвороб, що становить більше 90 % від усієї соматичної патології людини й обумовлює високі темпи росту захворюваності, смертності та інвалідизації працездатного населення. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) довели, що проведення лікувально-профілактичних заходів за традиційними алгоритмами не є достатнім для зміни цієї складної ситуації, яка призводить до колосальних економічних витрат. Проблема недостатньої ефективності лікувально-профілактичних заходів пов'язана з відсутністю їх етіологічної спрямованості, оскільки багато в чому ще не з'ясовані ключові механізми формування МФЗ.

II. Навчальні цілі заняття.

1. Знати загальну характеристику мультифакторіальних захворювань.
2. Пояснювати поняття про схильність, генетичний поліморфізм популяцій.
3. Знати методи аналізу мультифакторіальних захворювань.
4. Проілюструвати прикладами моногенно обумовлену схильність.
5. Визначити критерії полігенної схильності.
6. Знати генетичні основи злякисного росту.

III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі)

Сформувати у студентів почуття відповідальності за професійність дій у процесі обстеження, діагностики та лікування пацієнтів з МФЗ. Продовжити формування клінічного мислення майбутнього лікаря загальної практики, та на основі деонтологічних принципів, навчити молодого спеціаліста встановлювати психологічний контакт з таким хворим та його родичами.

IV. Міждисциплінарна інтеграція

<i>Дисципліна</i>	Знати	Вміти
<i>Біологія</i>	Поняття про спадкову схильність, генетичний поліморфізм, генеалогічний, близнюковий та популяційно-статистичні методи.	
<i>Анатомія, Фізіологія</i>	<i>Вікові морфофункціональні особливості людини.</i>	проводити обстеження
<i>Гістологія, патологічна фізіологія</i>	<i>Основи структурної організації клітин та тканин, теорії та механізми злякисного росту.</i>	виявляти структурні зміни клітин та тканин при оптичній мікроскопії
<i>Терапія, педіатрія</i>	<i>Антропометричні, клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження, загальні ознаки мультифакторіальних хвороб, етіологічні чинники, які спричинюють виникнення мультифакторіальних захворювань</i>	збирати анамнез проводити клінічне обстеження по органах та системах, оцінювати показники фізичного розвитку, результати лабораторних та інструментальних методів
<i>Фармакологія</i>	Знати побічні дії фармпрепаратів, знати загальні принципи лікування та профілактики впливу екологічних та фармакологічних чинників ризику.	виписувати рецепти, призначати адекватне лікування

V. План та організаційна структура заняття.

№	Основні етапи заняття, їх функції та зміст	Навчальні цілі в рівнях засвоєння	Методи контролю навчання	Матеріали методичного забезпечення	Розподіл часу (у хвилинах)
---	--	-----------------------------------	--------------------------	------------------------------------	----------------------------

1	2	3	4	5	6
I. Підготовчий етап					20 хв.
1	Організаційні заходи				2 хв.
2	Постановка навчальних цілей	II		"Актуальність теми"	3 хв.
3	Контроль вхідного рівня знань, навичок: 1. Основні поняття, термінологія: мультифакторіальні захворювання, полігенні ознаки, мінливість, норма реакції, спадкова схильність, генетичний поліморфізм. 2. Основи структурної організації клітини та тканин, теорії та механізми злоякісного росту. 3. Етіологічні чинники, які спричиняють виникнення мультифакторіальних захворювань. 4. Побічні дії фармпрепаратів; загальні принципи профілактики впливу екологічних та фармакологічних чинників.	Виявити рівень засвоєння знань про Мультифакторіальні захворювання на попередньо забезпечених дисциплінах	1.Фронтальне експрес опитування 2. Тестовий контроль	4. Таблиці 5. Тести 6. Схеми	15 хв.
II. Основний етап					70 хв.
	1. Знати загальну характеристику мультифакторіальних захворювань. 2. Пояснювати поняття про спадкову схильність, генетичний поліморфізм популяцій. 3. Проілюструвати прикладами моногенно обумовлену схильність. 4. Визначити критерії полігенної схильності. 5. Знати методи аналізу мультифакторіальних захворювань. 6. Знати генетичні основи злоякісного росту.		Індивідуальне опитування (контрольні питання), 2.Професійний тренінг у вирішенні типових задач	7. Таблиці 8. Схеми 9. Результати обстежень 10. Ситуаційні задачі 11. Нетипові ситуаційні задачі	
III. Заключний етап					30 хв.

1	2	3	4	5	6
	Контроль та корекція рівня професійних знань, вмінь і навичок		1.Тестування 2.Індивідуальне опитування	Схеми Тести	15 хв.
	Підведення підсумків заняття (теоретичного, практичного, організаційного) та заслуховування підготовлених доповідей.			Презентації Аналіз і оцінка результатів роботи	10 хв.
	Домашнє завдання для наступної теми				5 хв.

VI. Зміст заняття

Поряд з хворобами, етіологічно детермінованими спадковістю (генні і хромосомні) або факторами середовища (травми, опіки), є велика і нозологічно різноманітна група хвороб, розвиток яких визначається взаємодією спадкових і середовищних факторів. Цю групу хвороб позначають як хвороби зі спадковою схильністю або мультифакторіальні хвороби (МФХ).

Термін "мультифакторіальні захворювання" (МФЗ) ввів L.S. Penrose у 1947 році. Гени, алельні варіанти яких сприяють розвитку певних захворювань, отримали назву генів схильності.

Етіологія і патогенез даних хвороб складні і багато в чому ще нез'ясовані. Природно, що вони різні для кожної хвороби. Однак з приводу загального принципу розвитку таких хвороб існує вже узгоджена точка зору. Вважають, що в основі спадкової схильності до хвороб лежить широкий генетично збалансований поліморфізм популяцій людини по ферментам, структурним і транспортним білкам, антигенам. У популяціях людини не менше 25-30% локусів (з 40 000) представлено двома алелями і більше. Отже, індивідуальні комбінації алелей надзвичайно різноманітні. Вони забезпечують генетичну унікальність кожної людини, яка виражається не тільки в здібностях, фізичних відмінностях, але і в реакціях організму на патогенні фактори навколишнього середовища. Хвороби із спадковою схильністю виникають в осіб з відповідним генотипом (сполучення певних алелей) при провокуючій дії факторів середовища.

Характерними ознаками мультифакторіальних хвороб є:

- великий поліморфізм клінічних форм та індивідуальних проявів, існування перехідних форм (від здорових до хворих, від субклінічного перебігу до тяжкого);

- висока частота патології в популяції (на цукровий діабет страждає 5% людей, на алергічні захворювання від 10 до 50%, на гіпертонію – близько 30%, на шизофренію 1-%);

- невідповідність успадкування законам Менделя;

- різний вік хворих.

Спадково передається схильність до певного захворювання. Для багатьох захворювань роль спадкового (сімейного) фактора є вирішальною. Ступінь ризику для родичів хворого зростає з частотою хвороби в популяції та тяжкістю перебігу. Чим більша спорідненість із хворим у родичів, тим більша ймовірність народження у них хворої дитини. Ризик залежить також від віку, в який була маніфестація захворювання в сім'ї, частоти патології в популяції.

Частота патології залежить від статі дітей. Наприклад, дисплазія кульшових суглобів частіше зустрічається у дівчаток, а пілоростеноз у хлопчиків. При мультифакторіальних захворюваннях повторний ризик у найближчих родичів є вищим, якщо хворий належить до тієї статі, яка при цій патології уражується рідше.

Хвороби зі спадковою схильністю можуть бути **моногенними** і **полігенними**. Основу становить полігенне успадкування і часто гетерозиготність.

Моногенна спадкова схильність визначається одним геном, тобто пов'язана з патологічною мутацією даного гена, але для патологічного проявлення мутації обов'язково потрібна дія факторів зовнішнього середовища (як правило, не одного, а декількох). Цей ген зазвичай точно ідентифікується і по відношенню до даної хвороби може розглядатися як специфічний. При гетерозиготному носійстві патологічний рецесивний ген у гетерозиготному стані не проявляється, але може проявитися за несприятливих умов життя.

Моногенно обумовлені форми спадкової схильності, як правило, успадковуються за аутосомно-рецесивним або Х-зчепленим рецесивним типом. Однак розподіл хворого потомства (за ознакою хвороби) в поколіннях не відповідає менделевским законом успадкування, оскільки, щоб розвинулася хвороба, носій впродовж життя повинен контактувати з «проявляючим» фактором середовища. Причини збереження цих форм спадкової патології в популяціях людини, незважаючи на знижену пристосованість їх носія до тих чи інших специфічних факторів середовища, до кінця не з'ясовані. Популяційно-генетичне пояснення високих концентрацій таких мутацій полягає у визнанні збереження повної генетичної пристосованості (число нащадків) гетерозиготних носіїв до таких чинників середовища і навіть наявності у них селективної переваги (більше число нащадків) у порівнянні з нормальними гомозиготами. До теперішнього часу відомо більше 40 локусів, мутації в яких можуть викликати хвороби при додатковій умові - дія «проявляючого» фактора, конкретного для кожного гена. Різниця «концентрацій» проявляючих зовнішніх факторів (найчастіше це хімічні речовини в складі їжі, води, повітря, дії радіаційного чинника та ін.) призводить до того, що одна і та ж хвороба реалізується по-різному навіть у межах однієї сім'ї (варіабельна пенетрантність та експресивність).

Полігенна спадкова схильність визначається сполученням алелей декількох генів. Кожен алель окремо скоріше нормальний, ніж патологічний. Хвороба виникає при певній їх комбінації. Ідентифікація цих генів і їх алелів дуже складна. Свій патологічний потенціал вони проявляють разом з комплексом декількох середовищних факторів. При цьому роль генетичних і середовищних факторів різна не тільки для даної хвороби, але і для кожного хворого.

Для доказу полігенної природи спадкової схильності до хвороб застосовуються 3 основні методи: клініко-генеалогічний, близнюковий та популяційно-статистичний. Слід також підкреслити, що у зв'язку зі складністю генетичного аналізу хвороб із спадковою схильністю для кожного дослідження потрібно набагато більше родоводів або близнюкових пар, ніж зазвичай використовують в клінічній генетиці моногенних форм. Для рішення однієї задачі іноді необхідно дослідити декілька сотень і навіть тисяч родоводів. Для хвороб із спадковою схильністю характерні всі ознаки **полігенного успадкування**, а саме:

1. Чим рідше зустрічається хвороба в популяції, тим вище ризик для родичів пробанда і тим більше різниця у величині ризику між родичами I і II і II і III ступеня споріднення.
2. Чим сильніше виражена хвороба у пробанда, тим вище ризик захворювання для його родичів.
3. Ризик для родичів пробанда буде вище, якщо є інший хворий кровний родич.
4. У разі виявлення різниці в частоті хвороби за статтю ризик для родичів буде вище, якщо пробанд відноситься до менш вразливої статі.

Оптимальним варіантом вивчення спадкової схильності до будь якої хвороби є спільне застосування 3 методів: популяційно-статистичного, клініко-генеалогічного та близнюкового методів. Такий підхід називається генетико-епідеміологічним.

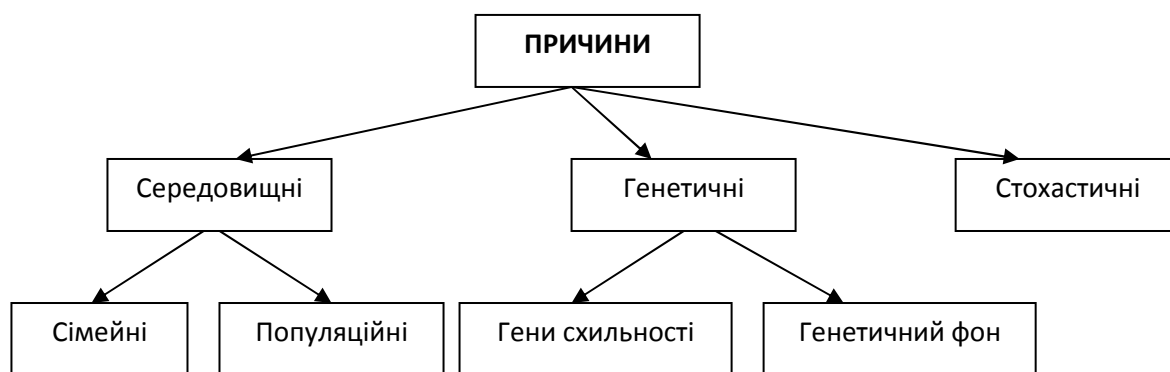
Хвороби із спадковою схильністю умовно можна підрозділити на наступні основні групи: 1) вроджені вади розвитку (ущелина губи і піднебіння спинномозкова грижа стеноз воротаря аненцефалія та черепно-мозкова грижа вивих стегна гідроцефалія гіпоспадія клишоногість); 2) розповсюджені психічні та нервові хвороби (шизофренія, епілепсія, маніакально-депресивний психоз, розсіяний склероз); 3) поширені хвороби середнього віку (псоріаз, бронхіальна астма, виразкова хвороба, шлунка і дванадцятипалої кишки, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, діабет та ін).

Механізми виникнення мультифакторіальних хвороб, незважаючи на їх складність, все більше і більше піддаються генетичному аналізу у зв'язку з успіхами розшифровки генома людини.

Проте патогенез мультифакторіальних хвороб є складним і багатограним процесом, тому не завжди можна встановити значення того чи іншого генетичного та середовищного чинника.

Часто буває важко відокремити фактори один від одного як відносно інтенсивності, так і часу їх дії. Розуміння етіології і патогенезу хвороб зі спадковою схильністю ускладнюється також і тим, що їх розвиток є результатом взаємодії спадкових факторів (моно- або полігенних) з факторами середовища, іноді дуже специфічними, іноді менш специфічними. Характер сімейного накопичення для більшості хвороб зі спадковою схильністю найкраще пояснюється з позицій адитивні взаємодії декількох генів і факторів середовища. Однак такі багатофакторні системи ще складні для генетичного аналізу. Лише в останні роки успіхи у вивченні геному людини і картуванні генів дозволяють наблизитися до виявлення ефектів головного гена.

Кожна нозологічна форма хвороби зі спадковою схильністю насправді є генетично гетерогенною групою. Окремі хвороби (наприклад, ішемічна хвороба серця, виразкова хвороба шлунка, цукровий діабет) у дійсності це не одна хвороба, а група хвороб з однаковим клінічним кінцевим проявом. У кожній групі є кілька субтипів, які обумовлені різними генетичними і негенетичними причинами. Наприклад, з групи ішемічної хвороби серця можна виділити декілька моногенних форм гіперхолестеринемії. Причини розвитку хвороб із спадковою схильністю представлені на рисунку.



Кількісне поєднання кожної з цих причин в розвитку захворювань може бути різним у різних людей.

Для прояву хвороб із спадковою схильністю необхідно конкретне поєднання спадкових і зовнішніх факторів. Чим більше буде виражена спадкова схильність і чим більшим буде вплив шкідливих чинників середовища, тим для індивіда вище ймовірність захворіти (і в більш ранньому віці, і в більш важкій формі).

Умовно можна виділити три ступеня спадкової схильності і три ступеня впливів середовища: слабка, помірна та сильна. При слабкій спадковій схильності і невеликих впливах середовища організм підтримує гомеостаз і хвороба не розвивається, але при посиленні впливу шкідливих факторів середовища певний відсоток осіб вже захворіє. При більшому ступені спадкової схильності одні й ті ж фактори середовища призводять до більшого числа захворілих.

Хвороби із спадковою схильністю відрізняються від інших форм спадкової патології (генних і хромосомних хвороб) характером клінічної картини. Клінічна картина хвороб із спадковою схильністю має безперервні клінічні переходи (клінічний континуум) в межах однієї і тієї ж нозологічної форми.

Для хвороб із спадковою схильністю характерна відмінність їх проявів і тяжкості перебігу в залежності від статі і віку. Механізми популяційної поширеності (або епідеміології) таких хвороб в часі досить складні, оскільки в популяціях можуть змінюватися в ту або іншу сторону як генетичні характеристики схильності, так і фактори середовища.

Одна з характерних особливостей розглянутих хвороб - їх підвищена частота в певних сім'ях (накопичення), яка обумовлена генетичною конституцією сім'ї. Сімейний аналіз патології в кожній родині дозволяє краще оцінити прогноз перебігу захворювання у хворих і більш вірно визначити лікувальні та профілактичні заходи.

Як же можна зрозуміти з загальнобіологічної точки зору участь спадкових факторів у виникненні хвороб, детермінуючих і середовищем, і спадковістю?

Добре відомо, що кожна людина глибоко індивідуальна за біологічними ознаками. Поліморфізм у людини дуже великий. Можна говорити щонайменше про десятки тисяч поліморфних систем. Еволюційна основа виникнення поліморфізму - велика пристосувальна цінність певних поєднань спадкових ознак. Однак у повній відповідності із законами популяційної генетики, поряд з добре пристосованими індивідами повинні бути також індивіди з «несприятливими» поєднаннями спадкових чинників. Такі індивіди і складають групу осіб зі спадковою схильністю до хвороб. Генетичні фактори схильності, можуть бути представлені генами, не з однієї, а з декількох систем. Це так звані полігенні системи схильності. За характером прояву вони можуть бути у вигляді двох варіантів: 1) з поріговою дією та 2) безпороговою дією, коли результат дії збільшується кількісно в залежності від накопичення патологічних генів. Все різноманіття клінічних варіантів хвороб зі спадковою схильністю відображає кількісне накопичення полігенних факторів схильності, взаємодіючих з різними по силі факторами середовища.

В останні роки досягнуті певні успіхи у вивченні хвороб з спадковою схильністю на основі аналізу конкретних біохімічних або імунологічних спадково обумовлених ознак, які сприяють розвитку хвороб. Для ряду захворювань вже визначені деякі ознаки або їх поєднання. Методологія використання явища генетичного поліморфізму для конкретизації генетичних факторів схильності до поширених хвороб складається в порівнянні частоти тих чи інших поліморфних білків (Ag) при даній хворобі і в контрольній групі здорових індивідів. Таке вивчення асоціації генетичних маркерів з хворобами має багаторічну історію, що почалася з вивчення частот груп крові системи АВО при різних хворобах. Цей напрямок активізувалося, коли була сформульована концепція збалансованого поліморфізму в популяціях людини. Надалі широкий розвиток отримав аналіз асоціацій різних хвороб з Ag системи головного комплексу гістосумісності (особливо з Ag HLA), чому сприяла хороша вивченість і білків, і генів HLA-локусу.

В останні роки на основі досягнень у дослідженні генома людини та розвитком молекулярно-генетичних технологій відкрилися широкі можливості для визначення генетичні компоненти схильності до мультифакторіальних захворювань .

Для багатьох мультифакторіальних захворювань вже відомі такі гени. Пропонується поєднання генів для кожної конкретної нозології називати генної мережею. У кожній з таких мереж виділяють головні (центральні) гени, що забезпечують координацію функцій інших елементів, і додаткові (допоміжні) гени, звані іноді "гени-модифікатори", які прискорюють і посилюють патологічний процес.

Складання генної мережі для кожного з мультифакторіальних захворювань, ідентифікація в ній центральних генів і генів-модифікаторів, аналіз асоціації їх поліморфізмів з конкретним захворюванням, розробка на цій основі комплексу профілактичних заходів для конкретного пацієнта становить стратегічну основу нового, який швидко розвивається в напрямку - предиктивної медицини.

Участь кількох генів в генетичному контролі може мати форму їх адитивної дії, або вклад одного з генів настільки великий, що можна говорити про ефект "головного гена", який найбільш важливий для формування спадкової схильності, а інші будуть мати модифікуючий вплив. Однак наявність цього гена хоча і необхідна, але недостатня для розвитку захворювання. Припущення про наявність головного гена може бути висловлено тільки в тому випадку, якщо у пацієнтів виявлені мутації в цьому гені, що не зустрічаються у здорових людей. У більшості випадків продукт головного гена грає ключову роль в патогенетичних механізмах формування патологічних симптомів захворювання. Існування "ефекту головного гена" дозволяє використовувати класичний параметричний підхід для аналізу зчеплення обраних генів-кандидатів при картуванні генів схильності до захворювань.

Гени схильності умовно поділяють на гени "зовнішнього середовища", гени-"тригери" і гени клітинних рецепторів.

Гени "зовнішнього середовища" - гени, відповідальні за метаболізм, деградацію, детоксикацію і виведення ксенобіотиків. Ці гени, а точніше, їх поліморфні варіанти, визначають індивідуальні реакції організму на різні шкідливі фактори зовнішнього середовища (токсини, ліки, канцерогени, екзотоксини тощо) і рівень їх біотрансформації.

Гени, що кодують ферменти детоксикації, характеризуються значним поліморфізмом первинної молекулярної структури і виявляють істотні популяційні і расові варіації, пов'язані з історично сформованими традиціями, відмінностями у споживанні продуктів харчування, географічного середовища проживання, з епідеміями інфекційних хвороб та ін. У цьому зв'язку оптимальними генетичними маркерами для екогенетичних досліджень МФЗ є поліморфні варіанти генів ферментів біотрансформації ксенобіотиків, експресія яких, на відміну від інших класів генів, безпосередньо регулюється впливами середовищних факторів хімічної природи. Це пов'язано з тим, що в організмі детоксикацію ксенобіотиків здійснюють спеціальні ферментні системи і мембраноасоційовані рецептори, які регулюють їх активність. Процес детоксикації зазвичай містить дві послідовні фази. Спочатку чужорідні речовини (канцерогени, ліки, промислові отрути та інші альтеруючі сполуки), що надходять в організм, активуються за допомогою ферментів сімейства цитохромів P450 або мікросомальних епоксид-гідролаз (mEPOX), утворюються короткоіснуючі проміжні електрофільні метаболіти, що мають генотоксичні властивості (фаза 1). Потім ці проміжні метаболіти за допомогою ферментів сімейств глутатіонтрансфераз (GSTM), УДФ-глюкуронсульфотрансфераз (UDF), N-ацетилтрансфераз (NAT) перетворюються у водорозчинні нетоксичні продукти і виводяться з організму (фаза 2). Сьогодні відомо більше 200 «генів зовнішнього середовища». Для багатьох із них виявлено генетичний поліморфізм, що впливає на функціональну активність їх алелів.

Ризик захворювання чи патологічного стану зростає при несприятливих поєднаннях функціонально неповноцінних варіантів декількох генів, що забезпечують різні фази детоксикації.

Гени - "тригери" і гени рецепторів - велика і різноманітна за складом і механізмам дії група генів, що кодують специфічні білки рецепторів клітинних мембран або ферментів, що відіграють ключову роль (біохімічні шунти) у багатьох метаболічних процесах. Поліморфні варіанти цих генів викликають утворення білків (ферментів), що порушують внутрішньоклітинний транспорт метаболітів або призводять до накопичення токсичних продуктів. Найбільш універсальними серед них є гени детоксикації, залучені в патогенез практично всіх захворювань, спровокованих екзогенними токсинами і ушкоджуючими агентами. Тому тестування несприятливих варіантів (алелей) цих генів має суттєве значення для всіх мультифакторіальних захворювань, включаючи аутоімунні процеси, лікарську непереносимість, хворобу Паркінсона, патологію легень, різні пухлини, спровоковані дією канцерогенів та ін.

Прикладами важливості функціонально змінених алелів генів рецепторів і генів тригерів може служити термолабільний варіант ключового ферменту нуклеїнового обміну - метилентерагідрофолатредуктази (MTHFR), асоційований зі схильністю до атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, вродженим дефектом нервової трубки.

Дефектний ген ангіотензинперетворюючого ферменту (АСЕ) асоційований з розвитком гіпертрофії міокарда і гладкої мускулатури судин, а також станом інсулінорезистентності, що має істотне значення в генезі есенціальної гіпертензії, інфаркту міокарда, інсуліннезалежного цукрового діабету, діабетичної нефропатії та іншої судинної патології.

Один з алелів (4-й) гена аполіпопротеїну Е (АроЕ) асоційований не тільки зі схильністю до атеросклерозу, але й з хворобою Альцгеймера, хореею Гентингтона, іншими нейродегенеративними захворюваннями.

Отже, тестування алельних варіантів практично будь-якого гена схильності дає в розпорядження лікаря-клініциста важливу інформацію про стан багатьох систем організму і дозволяє оцінити схильність пацієнта відразу до декількох різних, часто патогенетично далеко віддалених один від одного, захворювань.

Таким чином, в останні роки в результаті інтенсивного розвитку молекулярно-генетичних методів вдається ідентифікувати гени, мутації яких вносять істотний внесок у схильність до розвитку різних мультифакторіальних.

Основні причини труднощів ідентифікації генів, що вносять вклад в генетичну схильність до мультифакторіальних захворювань, пов'язані з наступними факторами: 1) відсутністю менделевського типу успадкування у більшості захворювань, 2) наявністю у них вираженої генетичної гетерогенності (кожна клінічна форма являє собою групу спадкових дефектів з однаковим проявом), 3) недостатньою вивченістю патогенетичних механізмів мультифакторіальних захворювань.

За допомогою моделі головного гена в групі мультифакторіальних захворювань вдалося виділити форми, що мають моногенне спадкування.

Так, з великої групи гіперліпідемій, що призводять до ішемічної хвороби серця була виділена сімейна гіперхолестеринемія, обумовлена мутацією в гені рецептора ліпопротеїнів низької щільності, в групі есенціальної гіпертензії ідентифіковано 4 моногенних варіанти, а при інсуліннезалежному цукровому діабеті виявлено 6 генетичних варіантів дорослої форми захворювання у молодих (MODY -1-6 типів).

Генетика онкологічних захворювань. Під онкологічними хворобами розуміють велику групу захворювань (понад 200), які зумовлені появою в організмі змінених (трансформованих) соматичних клітин. Причинами розвитку новоутворень, подібно до інших мультифакторіальних захворювань, є як фактори навколишнього середовища, так і генетична схильність до хвороби. Близько 80 % усіх випадків онкозахворювань відносять до спорадичних (випадкових), 15 % - до сімейних форм (важко розділити вплив середовища та генотипу), і тільки 5 % є суто спадковими.

На даний час загальноприйнятою є концепція про те, що рак це генетична хвороба, в основі якої лежать зміни в геномі клітини. У переважній більшості випадків злоякісні новоутворення розвиваються з однієї пухлинної клітини, тобто мають моноклональне походження. Виходячи з мутаційної теорії, рак виникає внаслідок накопичення мутацій у специфічних ділянках клітинної ДНК, що призводять до утворення дефектних білків.

Прямим доказом мутаційної природи раку можна вважати відкриття протоонкогенів і генів-супресорів, зміна структури та експресії яких за рахунок різних мутаційних подій, у тому числі і точкових мутацій, призводить до злоякісної трансформації.

Відкриття клітинних протоонкогенів вперше було здійснено за допомогою високоонкогенних РНК-вірусів (ретровірусів), які несуть у складі свого генома трансформуючі гени. Молекулярно-біологічними методами було встановлено, що ДНК нормальних клітин різних видів еукаріот містить послідовності, гомологічні вірусним онкогенам, які отримали назву протоонкогенів. Перетворення клітинних протоонкогенів в онкогени може відбуватися в результаті мутації, яка кодує послідовності протоонкогена, що призведе до утворення зміненого білкового продукту, або в результаті підвищення рівня експресії протоонкогена, внаслідок чого у клітині збільшується кількість білка. Протоонкогени, які є нормальними клітинними генами, володіють високою еволюційною консервативністю, що вказує на їх участь в життєво важливих клітинних функціях.

Точкові мутації, що приводять до перетворення протоонкогенів в онкогени, вивчені в основному на прикладі активації протоонкогенів сімейства *ras*. Ці гени, вперше клоновані з пухлинних клітин людини при раку сечового міхура, грають важливу роль в регуляції проліферації клітин як в нормі, так і при патології. Гени сімейства *ras* представляють собою групу протоонкогенів, найбільш часто активуються при пухлинному перетворенні клітин. Мутації одного з генів HRAS, KRAS2 або NRAS виявляються приблизно у 15% випадків злоякісних новоутворень у людини. У 30% клітин аденокарцином легкого і у 80% клітин пухлин підшлункової залози виявляється також мутація в онкогенах *ras*, що асоціюється з прогнозом тяжкого перебігу захворювання.

Однією з двох гарячих точок, мутації в яких призводять до онкогенної активації, є 12-й кодон. В експериментах по спрямованому мутагенезу було показано, що заміна в 12-м кодоні гліцину на будь-яку амінокислоту, за винятком проліну, призводить до появи у гена трансформуючої здібності. Друга критична область локалізується навколо 61-го кодону.

Заміна глутаміну в положенні 61 на будь-яку амінокислоту, крім проліну і глутамінової кислоти, також призводить до онкогенної активації.

Антионкогени, або гени-супресори пухлин - це гени, наявність продукту яких пригнічує утворення пухлин. У 80-90-х роках ХХ століття виявлені клітинні гени, які здійснюють контроль клітинної проліферації, перешкоджаючи вступу клітин у розподіл і виход з диференційованого стану. Втрата функції цих антионкогенов викликає неконтрольовану клітинну проліферацію. Завдяки своєму протилежному по відношенню до онкогенів функціональному призначенню, вони були названі антионкогенами або генами-супресорами злоякісності. На відміну від онкогенів, мутантні алелі генів-супресорів рецесивні. Відсутність одного з них, за умови, що другий нормальний, не призводить до зняття інгібування утворення пухлини.

Таким чином, протоонкогени і гени-супресори утворюють складну систему позитивно-негативного контролю клітинної проліферації і диференціювання, а злоякісна трансформація реалізується через порушення цієї системи.

У 1971 році Альфред Кнудсон запропонував гіпотезу, відому зараз як теорія подвійного удару або подвійний мутації, що пояснює механізм виникнення спадкової і спорадичною форм ретинобластоми - злоякісної пухлини сітківки ока. Грунтуючись на даних статистичного аналізу прояву різних форм ретинобластоми, він припустив, що для виникнення пухлини в клітині повинні відбутися дві послідовні мутації. У разі спадкової ретинобластоми перша мутація відбувається у клітинах зародкової лінії (спадкова мутація), а друга мутація (другий удар) - у соматичних. Спорадична ретинобластома зустрічається рідше і є результатом двох мутацій в соматичній клітині. Імовірність того, що в одній клітині відбудеться дві послідовні мутації невелика, тому спорадична ретинобластома зустрічається рідше, ніж спадкова, пухлини при цьому формуються пізніше і в меншій кількості. Подальші дослідження підтвердили гіпотезу Кнудсона, яка зараз вважається класичною.

За сучасними уявленнями необхідно від трьох до шести додаткових генетичних ушкоджень для того, щоб завершити процес неоплазії (утворення пухлини). Дані епідеміологічних, клінічних, експериментальних (на культурах трансформованих клітин і на трансгенних тваринах) і молекулярно-генетичних досліджень добре узгоджуються з цими уявленнями.

Мутаторний фенотип. Зустрічальність раку у людини значно вище теоретично очікуваної, якщо виходити з припущення про незалежне і випадкове виникнення мутацій в пухлинній клітині. Для пояснення цього протиріччя запропонована модель, згідно з якою ранньою подією канцерогенезу є зміна нормальної клітини, що призводить до різкого підвищення частоти мутацій - виникненню мутаторного фенотипу.

Формування подібної конституції відбувається при накопиченні онкогенів, що кодують білки, які беруть участь у процесах клітинного поділу, в процесах прискорення клітинного поділу та диференціювання, у поєднанні з інактивацією генів-супресорів, відповідальних за синтез білків, що гальмують клітинний поділ і індукцію апоптозу (генетично запрограмована загибель клітини). Помилки реплікації підлягають виправленню системою постреплікативної репарації. Високий рівень точності реплікації ДНК підтримується складною системою контролю точності реплікації - системами репарації, які коригують помилки, що виникли.

У людини відомі 6 генів постреплікативної репарації (гени стабільності). Клітини з дефектом системи постреплікативної репарації характеризуються підвищенням частоти спонтанних мутацій. Ступінь мутаторного ефекту варіює від двократного підвищення мутабельності до шестидесятикратного.

Мутації в генах стабільності - рання подія канцерогенезу, що генерує серію вторинних мутацій в різних генах і особливий вид нестабільності структури ДНК у формі високої варіабельності структури нуклеотидних мікросателітів, так званої мікросателітної нестабільності. Мікросателітна нестабільність - індикатор мутаторного фенотипу і діагностична ознака дефекту постреплікативної репарації, що використовується для розподілу пухлин і ліній пухлинних клітин на RER + і RER- (RER - аббревіатура слів *replication errors*, вона підкреслює, що нестабільність - це результат нерепарованих помилок

реплікації). Мікросателітна нестабільність також виявлена в клітинних лініях, відібраних за ознакою стійкості до алкилюючих агентів та деяких інших класів медикаментів. Мікросателітна нестабільність як результат порушення метаболізму ДНК, її реплікації і репарації є причиною розвитку пухлин.

У результаті дефекту пострепликативної репарації відбувається накопичення мутацій в генах критичних точок, що є передумовою клітинної прогресії до повної злоякісності. Інактивація рецепторної системи, обумовлена мутацією зсуву рамки зчитування в повторах кодуючої послідовності, спостерігається тільки в пухлинних клітинах і не виявляється без мікросателітної нестабільності.

Канцерогенез внаслідок дефіциту пострепликативної репарації протікає, принаймні, в три етапи:

1. гетерозиготні мутації генів пострепликативної репарації створюють соматичний "промутаторний" фенотип;
2. втрата алелю дикого типу продукує соматичний мутаторний фенотип;
3. наступні мутації (в онкогенах і генах-супресорах пухлин) призводять до втрати контролю росту і створюють раковий фенотип.

Таким чином, розвиток ракової пухлини багатостадійний і у першому наближенні, може бути описаний як трансформація соматичної клітини в дезорганізовану групу клітин - пухлину; зростання цієї пухлини та її малігнізація, т.е. придбання злоякісного характеру, що полягає в здатності до інвазії в сусідні тканини та метастазування.

Кожна стадія неоплазії поєднана з придбанням кліткою однієї або двох нових мутацій, регуляторного або структурного характеру, які, відповідно, активують онкогени, або інактивують супресорні гени. При цьому з кожною новою мутацією відбувається послідовне "клонування" трансформованих клітин з нарощуванням потенціалу їх канцерогенності.

Швидкість розвитку цього генетичного захворювання залежить як від спадкових, так і зовнішніх факторів (останні включають такі фактори забруднення середовища як радіація, біологічно активні речовини, канцерогени і т.д.); Нарешті, вона прямо залежить від захисних властивостей організму, включаючи такі функції, як гуморальний і клітинний імунітет, але, головним чином, репаративні функції клітини, забезпечують точність відтворення і збереження її генетичного матеріалу.

Питання для самоконтролю

15. Які хвороби відносяться до мультифакторіальних?
16. Які факторів зовнішнього середовища сприяють реалізації мультифакторіальної патології?
17. Чим характеризуються мультифакторіальні хвороби?
18. Які методи використовуються для доказу мультифакторіальної природи хвороби?
19. Які ознаки можуть свідчити про сімейної форми раку?

Тести для перевірки початкового рівня підготовки:

1. Які методи дослідження дозволяють встановити наявність мутантного гену в даному організмі:

- A. Визначення аномального білка, визначення каріотипу з диференційованим забарвленням.
- B. Визначення статевого хроматину, ДНК-зондування, клініко-генеалогічний метод.

- C. Дерматогліфічний метод, ДНК-зондування, клініко-генеалогічний метод.
- D. ДНК-зондування, визначення аномального продукту гену або його дефіциту.

2. Генетичною основою формування кількісних полігенних ознак є:

- E. Полімерія
- F. Кодомінантність
- G. Плейотропія
- H. Варьююча експресивність
- I. Репресія генів

3. Для профілактики мультифакторіальних захворювань найбільш істотний:

- A. Розрахунок теоретичного ризику передачі захворювання потомству
- B. Формування груп ризику для кожного конкретного захворювання
- C. Каріотипування
- D. Виявлення ознак дізморфогенеза
- E. Дослідження полового хроматину

4. Вкажіть, на підставі чого індивіда можна віднести до "групи підвищеного ризику" по мультифакторіальній хворобі:

- A. Генеалогічних даних
- B. Імунологічних показників
- C. Біохімічних показників
- D. Тяжкості перебігу хвороби
- E. Результатів сучасного цитогенетичного дослідження

5. Для мультифакторіальних хвороб не характерні:

- A. Відмінності хворих за статтю
- B. Відмінності хворих за віком
- C. Широкий спектр клінічних проявів
- D. Характер успадкування за законами Менделя
- E. Висока частота у популяції

6. До хвороб з мультифакторіальною обумовленою схильністю не відносять:

- A. Хворобу Альцгеймера
- B. Ішемічну хворобу серця
- C. Виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки
- D. Галактоземію
- E. Бронхіальну астму

7. Які фактори перешкоджають реалізації спадкової схильності до гіпертонічної хвороби:

- A. Заняття фізичною культурою і правильне чергування праці та відпочинку
- B. Емоційні стреси
- C. Вживання алкоголю
- D. Паління
- E. Професійні шкідливості

8. Вкажіть етіологічні генетичні фактори при мультифакторіальній патології:

- A. Дія двох алелей гена одного локусу
- B. Мікроделеції та інші мікроперебудови будь-якої хромосоми
- C. Ефект одиничного гена
- D. Адитивний ефект багатьох генів з різним відносним внеском кожного у патогенез
- E. Усі перераховані

9. Мультифакторіальні хвороби – це захворювання, за яких :

- A. Змінений фенотип
- B. Змінена кількість хромосом
- C. Змінена норма реакції
- D. Змінений генотип
- E. Усі відповіді правильні

10. Чим визначається моногенна спадкова схильність?

- A. Патологічною мутацією у одному гені
- B. Патологічною мутацією у декількох генах
- C. Дією чинників зовнішнього середовища
- D. Взаємодією мутантного гена та факторів зовнішнього середовища
- E. Усе перераховане вірно.

Тести для контролю кінцевого рівня підготовки:

1. Які ознаки характерні для мультифакторіальних хвороб:

- A. Великий поліморфізм клінічних форм
- B. Великий поліморфізм індивідуальних проявів
- C. Існування перехідних форм
- D. Висока частота патології у популяції.
- E. Усі перераховані

2. Для полігенного успадкування не характерна наступна ознака:

- A. Чим рідше зустрічається хвороба в популяції, тим вище ризик для родичів пробанда
- B. Відсутність різниці у величині ризику для родичів пробанда I і II і II і III ступеня споріднення.
- C. Чим сильніше виражена хвороба у пробанда, тим вище ризик захворювання для його родичів.
- D. Ризик для родичів пробанда буде вище, якщо є інший хворий кровний родич.
- E. У разі виявлення різниці в частоті хвороби за статтю ризик для родичів буде вище, якщо пробанд відноситься до менш вразливої статі.

3. До генетичних захворювань соматичних клітин відносять:

- A. Хвороби, що не передаються по спадковості.
- B. Злоякісні новоутворення.
- C. Цукровий діабет.
- D. Гемофілія.
- E. Психічні захворювання.

4. З перерахованих нижче до мультифакторіальної патології з переважним ураженням чоловіків відносяться:

- A. Множинні вади розвитку нервової системи
- B. Гемофілія А и Б
- C. Пігментна ксеродерма
- D. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки
- E. Муковісцидоз

5. До чинників, які підвищують ризик мультифакторіальної хвороби не відносять:

- A. Брак кровних родичів
- B. Наявність аналогічної хвороби у кровних родичів
- C. Шкідливі фактори навколишнього середовища
- D. Психоемоційний стрес
- E. Велика кількість дітей в сім'ї

6. Ступінь генетичної детермінації мультифакторіально обумовленої ознаки відображає:

- A. Коефіцієнт інбридингу
- B. Коефіцієнт успадкування
- C. Показник пенетрантності
- D. Частка клітин з мутацією хромосом при мозаїчному каріотипі
- E. Усі перераховані

7. Що означає асоціація мультифакторіальної хвороби з поліморфними системами?

- A. Найбільш високу частоту визначеного маркера серед хворих в порівнянні з такою у здорових
- B. Розміщення гену, який обумовлює хворобу, і гену маркерної ознаки на одній хромосомі
- C. Наявність рекомбінації між геном хвороби і геном поліморфної системи
- D. Усі перераховані вірні
- E. Усі перераховані не вірні

8. Коефіцієнт спадковості відображає:

- A. Важкість захворювання
- B. Ймовірність розвитку захворювання у родичів пробанда;
- C. Вклад генетичних чинників у схильність до захворювання;
- D. Вклад середовищних чинників у схильність до захворювання
- E. Усі перераховані

9. Гени схильності умовно поділяють на:

- A. Гени "зовнішнього середовища"
- B. Гени-"тригери"
- C. Гени клітинних рецепторів
- D. Усі перераховані

10. Які ліки не призначаються для терапії гетерозиготної форми сімейної гіперхолестеринемії

- A. Статини
- B. Антибіотики
- C. Секвестранти жовчних кислот
- D. Препараті нікотинової кислоти
- E. Фібрати

Ситуаційні задачі.

Задача 1. Новонароджений хлопчик від матері 27 років, яка страждає на цукровий діабет. Народився в строк, від першої вагітності з масою тіла 4700г, довжиною тіла - 53 см. Звертав на себе увагу зовнішній вигляд дитини: набрякле, місяцеподібне обличчя. При клінічному обстеженні відмічається розширення меж серця, порушення ритму, збільшення розмірів печінки та селезінки. Про який синдром можна думати? Який план обстеження?

Задача 2 На консультативний прийом звернулася мати дитини, у якої з'явилися зміни на шкірі у вигляді пласких та бугорчатих утворень жовтого кольору. Вони розташовані на волосистій частині голови у ділянці щік та підборіддя, навколо очей, в області колінних суглобів та ахіллових сухожиль. Яке захворювання слід запідозрити?

VII .ПЕРЕЛІК НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

А) НАВЧАЛЬНА (основна і додаткова):

ОСНОВНА:

3. Т.В.Сорокман, В.П.Пішак, І.В.Ластівка, О.П.Волосовець, Р.Є.Булик. Клінічна генетика. - Чернівці, 2006. – 450 с.

4. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – 2-е изд., перераб. и доп.- М.:ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.

ДОДАТКОВА

6. Бужієвська Т.І.Основи медичної генетики. - Київ: “Здоров’я”, 2001.-135с.

7. А.Д. Царегородцев, В.А. Таболин Руководство по фармакотерапии и детской хирургии. Клиническая генетика. - М.:Медпрактика-М, 2002. – 232 с.

8. Ю.И. Брашнев, В.А. Бахарев, П.В. Новиков. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. - М.:Триада-Х, 2004. – 560 с.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА

для ведення практичного заняття із студентами

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

<i>Учбова дисципліна</i>	Медична генетика
<i>Модуль №1</i>	Медична генетика
<i>Змістовий модуль №2</i>	Моногенні хвороби
<i>Тема заняття</i>	Загальна характеристика моногенної патології. Спадкові хвороби обміну (клініка і генетика). Хвороби амінокислотного обміну. Хвороби обміну вуглеводів. Хвороби білірубінового обміну. Лізосомні хвороби накопичення. Порушення обміну ліпідів. Вроджені та спадкові хвороби сечовивідної системи
<i>Курс</i>	5