



*Preventicum*

# НОВЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ Индивидуальный генетический анализ



# Понятие «Здоровье»

*„Здоровье есть состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни или физических недостатков”*

**ВОЗ, 1963**

<u>Здоровье</u>	<u>Здоровье</u>	<u>(Здоровье)</u>	<u>Болезнь</u>
Эффективность	Эффективность	Работоспособность	Больной
Отсутствие факторов риска	Наличие факторов риска	Наличие факторов риска	Наличие факторов риска
Отсутствие патологий органов	Отсутствие патологий органов	Начальные изменения органов	Патология органов

# Человеческое здоровье – продукт взаимодействия генома и окружающей среды

**Внешняя  
среда**

**Геном**



## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

диагностика наследственных и приобретенных болезней с помощью нуклеиновых кислот и продуктов их экспрессии



## ДИАГНОСТИКА

генные и мультифакториальные болезни; пренатальная диагностика



## CHECK UP

скрининг всего тела



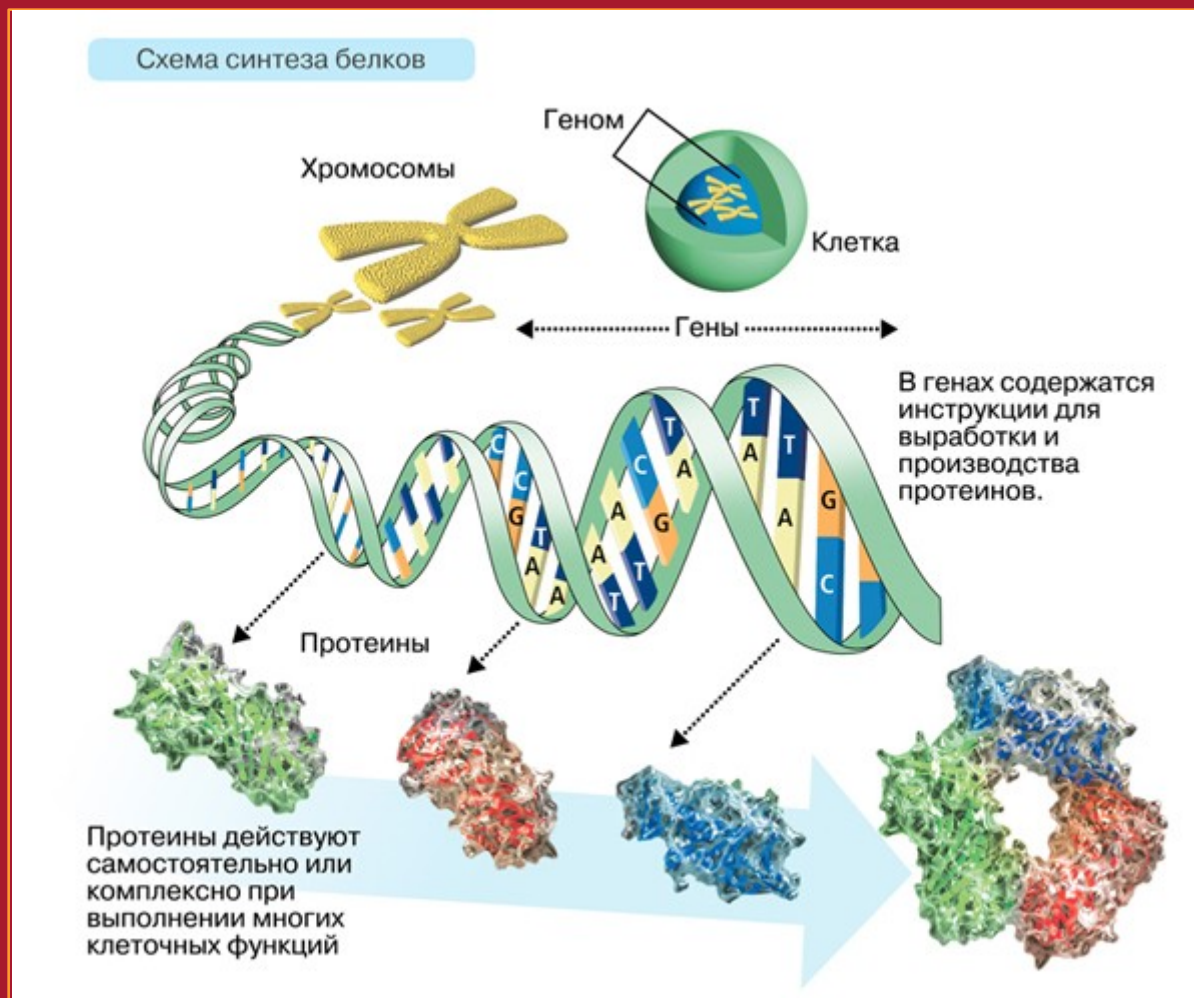
## ПРОФИЛАКТИКА

предиктивная медицина

## Особенности молекулярной медицины

- ▶ индивидуальный характер
- ▶ профилактическая направленность

# Взаимосвязь генома, синтеза белков и отдельных клеточных функций



# Взаимодействие средовых и наследственных факторов в развитии заболеваний



# Выявление предрасположенности к заболеваемости

**Задача:** Выявление предрасположенности к заболеваемости

SNP – замена 1-го нуклеотида в молекуле ДНК

## Генетическое разнообразие



# Основные причины смертности





# Гены сердечно-сосудистой системы

Гены, продукты которых отвечают за сокращение сосудов:

- NOS1, NOS3, ген эндотелина-1 и рецептора (EDN1, EDNRA), ACE, MTHFR, MTRR и др.
- гены стимуляторов воспаления и факторов роста - TNF- $\alpha$  и др.



Гены, продукты которых отвечают за синтез и активность факторов свертывания крови и фибринолиза:

FV, FVII (Arg353Glu; I/D, промотор -323), гены протромбина, фибриногена, GP мембраны тромбоцитов (GP IIb/IIIa), PLAT, PAI1 и др.

Гены, продукты которых отвечают за метаболизм липидов:

APOA, APOCIII, APO(a), APOB, APOE, PON1, rLDL, LPL и др.

Гены ренин-ангиотензиновой-брадикининовой системы:

REN, AGT, ACE, AGT2R1, AGT2R2, BKR2.

# Болезни и гены «ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ»

Болезнь	Наиболее значимые гены	Гены ближайшего интереса
Атеросклероз	FV (Arg506Gln), PAI-1 ингибитор плазменогена (4G/5G промотор, позиция – 675), PLAT - тканевой активатор плазминогена I/D, GPIIIa/b, ApoE Cys112Arg, Arg158Cys), Apo CIII (C/G, позиция 5163), MTHFR (C677T), AGT (M235T), ACE (I/D), AGT2R1 (A1166C), eсNOs (4 и 5 копийные повторы 27 нуклеотидов, интрон 4), LPL (липопротеин-липаза), рецептор к липопротеинам низкой и высокой плотности, ApoB (100), Apo a VCAMP, ApoAIV, ABCA1	эндотелин, фактор свертывания тромбоцитов, селектины P,E,L, фактор некроза опухоли, CEPT, рецепторы к эндотелину (A и B), PON параксоназа (Gln192Arg), MTRR
ИБС + все, что и при атеросклерозе	BKR2 (I/D и -58(9in)T/C),	ADRB1, ADRA1
Гипертензия	REN (G/AI9-83 транзция в интроне 8), AGT (M235T), ACE (A2350G)или I/D, BKR2 (I/D и -58(9in)T/C), AGT2R1 (A1166C), AGTR2 (3123C/A), MTHFR (C677T), ApoE Cys112Arg, Arg158Cys), Apo CIII (C/G, позиция 5163), eсNOs (4- и 5-копийные повторы 27 нуклеотидов, интрон 4)	ADRB1, ApoB (100), CYP11B2 (альдостеронсинтаза), MTRR, ADRB2 (A-G Arg16Gly и C-G Gln27Glu)
Риск внезапной смерти	GPIIIa/b	

# РЕЗУЛЬТАТ АНАЛИЗА № 0xxx (ЦБ xxxx)

Молекулярно-генетический анализ образца ДНК пациента XXX показал:  
XXX имеет следующий генотип:

Гены / Genes	Полиморфизм / мутация mutation / polymorphism	Wt / wt	wt / variation	Variation / variation	Генотип / genotype
<b>Биотрансформация / biotransformation</b>					
<b>Фаза 1 / Phase I</b>					
<i>CYP1A1</i>	n, *2A, *2B, *4	Ö			Wt (n/n)
<i>CYP1A2</i>	*1B, *1A			Ö	*1A / *1A
<i>CYP2D6</i>	n, *3, *4		Ö		*4/n
<i>CYP2C9</i>	n, *2, *3	Ö			Wt (n/n)
<i>CYP2C19</i>	n, *2:		Ö		*2/n
<i>CYP2E1</i>	N, M	Ö			N/N
<b>Фаза 2 / Phase II</b>					
<i>GSTM1</i>	n, del			Ö	Del / del
<i>GSTT1</i>	n, del	Ö			Wt (n/n)
<b>Кардиоваскулярный риск / Cardiovascular risk</b>					
<b>Липидный обмен</b>					
<i>APOE</i>	E3, E2, E4; (Cys112Arg, Arg158Cys)		Ö		E2 / E3
<i>APOCIII</i>	Sst1 (S1, S2)	Ö			S1 / S1
<i>PON1</i>	L, M (Gln192Arg)	Ö			L / L
<i>NOS3</i>	5, 4 (4 и 5 коп.повторы 27 нуклеотидов, интрон 4)		Ö		5/4
<i>NOS1</i>	n10/n14 (тринуклеотидные повторы)		Ö		10 / 15

Ангиотензин-рениновая система					
<i>AGT</i>	M235T		√		M / T
<i>ACE</i>	I, D			√	D / D
<i>AGTR1</i>	1166A>C	√			A / A
<i>AGTR2</i>	3123C>A	√			C / C
Коагуляция и клеточная адгезия					
<i>F5</i>	1691G>A (R506Q)	√			G / G
<i>PAI1</i>	5G, 4G		√		5G / 4G
<i>PLAT</i>	D, I	√			D / D
<i>GPIIIa (ITGB3)</i>	196T>C (A1, A2)	√			T / T
Метаболизм гомоцистемна					
<i>MTHFR</i>	677C>T		√		C / T
<i>MTRR</i>	66A>G		√		A / G
Метаболизм адреналина					
<i>ADRB1</i>	Gly, Arg (R389G)			√	Arg / Arg
<i>ADRB2</i>	48A>G и 81C>G		√		A / G C / C
Остеопороз / Osteoporosis					
<i>VDR3</i>	T, t (T/C, экзон 9, Taq1 сайт)		√		T / t
<i>COL1A1</i>	S, s (G/T, позиция 1377)	√			S / S
<i>CALCR</i>	C, T (T/C, позиция 447)			√	C / C
<i>BGLAP</i>	h, H	√			H / h
Сахарный диабет / Diabetes mellitus					
<i>DQA1</i>	Наличие 301/501		√		101 / 102 / 501
<i>DQB1</i>	Наличие 201/302	√			301 / 501
<i>CTLA4</i>	49A>G	√			A / A

## Интерлейкины / Interleukins

<i>IL4</i>	n, m (C/T)	€	√		n/m
<i>IL4R</i>	n, m (Gln551Arg)	√			Wt (n/n)
<i>TNFα</i>	-238G>A, -308G>A	√€			G/G G/G

## Рецепторы / Receptors

<i>CCR5</i>	n, Del32	√			Wt (n/n)
<i>AR</i>	>18<(CAG-повторы, экзон 1)	√€			20
<i>DRD2A</i>	A1, A2 (Taq 1+/Taq 1-)			√€	A2/A2
<i>SR</i>	m, M		√		m/M
<i>CC16</i>	38G>A		€	√	A/A

## Дополнительные маркеры / Additional Markers

<i>L-MYC</i>	L, S		√	€	L/S
<i>TSHR</i>	D727E	√		€	D/D
<i>PPARA</i>	2528G>C			€/√	C/C
<i>PPARG</i>	34C>G (Pro12Ala)	√			Pro/Pro
<i>PPARD</i>	+294T>C	√		€	T/T
<i>PGC1</i>	Gly482Ser	√			G/G
<i>AMPD1</i>	34C>T	√			C/C
<i>CNB</i>	I, D	√			I/I
<i>ACNT3</i>	1747C>T (R577X)		√		C/T
<i>UCP2</i>	n, m (Ala55Val)		√		n/m
<i>UCP3</i>	n, m (-55C>T)		√		n/m
<i>p53</i>	n, m; ins16del; Arg72Pro		√		n/m del/del Arg/Arg
<i>ADH1B</i>	141G>A	√			G/G
<i>BRCA1</i>	n, 185delAG, 181T>G, 4153delA, 5382insC	√			Wt (n/n)
<i>BRCA2</i>	695insC, 6174delT	√			Wt (n/n)
<i>CHEK2</i>	1100delC	√			Wt (n/n)
<i>MMP1</i>	1G, 2G		√		1G/2G

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по молекулярно-генетическому анализу образца ДНК пациента XXX

- 1 -

### ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА:

- 1) Выявлены значимые изменения в работе ренин-ангиотензиновой системы (РАС), участвующей в регуляции артериального давления и сокращении сосудов: генотип **M/T** по гену **AGT** (ответственен за повышенный на 10-20% уровень ангиотензина I в крови, ассоциирован с артериальной гипертензией), генотип **D/D** по гену **ACE** (ответственен за повышенный на 40-50% уровень АПФ в крови, ассоциирован с гипертензией), генотип **C/C** по гену **BKR2** (ответственен за пониженное число рецепторов на клетку, ассоциирован с артериальной гипертензией). Комплексная оценка всех генов этой системы не подтверждает существование риска дисфункции данной системы в целом.
- 2) Значимых нарушений системы фибринолиза не выявлено.
- 3) Выявлена дисфункция  $\beta$ 2-адренорецептора (ген **ADRB2**), ассоциированная с повышением чувствительности адренорецепторов к эндогенным катехоламинам (адреналину, норадреналину) и риском развития сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. Кроме того, генотип **Arg/Arg** по гену **ADRB1** характеризует высокий уровень аденилатциклазы и ассоциирован с развитием гипертензии.
- 4) Выявлены значимые изменения в обмене липидов, обусловленные вариантами изученных генов: показана ассоциация аллели **E2** гена **ApoE** с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией; аллели **4 (4a)** гена **NOS3** с рядом сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и др), и наличие вариантов генов **PPARA, UCP2, UCP3** – с изменением жирового обмена.
- 5) Выявлены изменения среди генов, продукты которых оказывают влияние на обмен гомоцистеина (активность продуктов генов **MTHFR u MTRR** снижена на 15-20%). Обнаруженное снижение активности работы данных генов сопряжено с большим, по сравнению с популяционным, накоплением продуктов обмена гомоцистеина. Накопление гомоцистеина можно рассматривать и как фактор повышенного риска атеросклероза и инфаркта миокарда.

### ДИАБЕТ

На основании анализа выявленных полиморфных аллелей генов главного комплекса гистосовместимости (гены **DQA1, DQB1, MICA, CTLA4**), генов **TNFA, ACE, PPARA** и **PPARD** позволяет заключить, что существует риск (несколько выше популяционного) сахарного диабета I и II типа.

Об этом свидетельствует наличие аллели **501** гена **DQA1**, аллели **5.1** гена **MICA** (I тип) и наличие вариантов в генах **PPARA, UCP3, UCP2** (II тип).

### АНАЛИЗ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

В ряде исследованных генов системы биотрансформации и онкомаркеров выявлены нормальные генотипы, в трех случаях – гетерозиготное состояние и в двух случаях – гомозиготное состояние по функционально неполноценной аллели.

Онкогены L-MYC, p53 являются супрессорами опухолевого роста и в норме предотвращают образование и разрастание большинства типов раковых клеток. Снижение активности обоих из них может служить общим фактором риска развития онкологических заболеваний.

Кроме того, при потенциальном влиянии факторов внешней среды нельзя исключить генетически детерминированной склонности к некоторым онкологическим заболеваниям: раку легкого (наличие аллели \*4 гена CYP2D6, генотипа L/S по гену L-MYC и делеция (утрата) гена GSTM1), раку прямой кишки (делеция гена GSTM1 и наличие полиморфизма S2/S2 по гену NAT2), раку мочевого пузыря, раку кожи, раку толстой кишки и миелодисплазиям, аденоме прямой кишки (делеция гена GSTM1).

### МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

При использовании лекарственных препаратов, следует уделять внимание дозам следующих лекарств (в сторону уменьшения, вплоть до исключения): кофеин, дезепам, верапамил, метадон, теофиллин, эстрадиол (CYP1A2 обусловленные); бета – адреноблокаторы, антидепрессанты, антипсихотропные, антиаритмические, нейролептики, противогипертонические препараты, ингибиторы монооксид редуктазы, производных морфина, нейротрансмитеры (допамины), анальгетики, опиаты (CYP2D6 обусловленные); противотуберкулезные препараты (изониазид, р-анизид), антиаритмические препараты (прокаинамид), амонафид, 2-аминофлуорен (NAT2 обусловленные); противосудорожные препараты, ингибиторы протоновых помп (омепразол), используемые при лечении кислотно-зависимых заболеваний, прогуанил и барбитураты (CYP2C19 обусловленные); бусульфан (GSTM1 обусловленный).

За счет отсутствия активности фермента NAT2 (генотип S2/S2) повышена чувствительность к различным побочным иммунотоксическим эффектам сульфониламидов, ариламинов и гидразинам, также может наблюдаться идиосинкразия к различным лекарственным препаратам.

### БРОНХО-ЛЕГОЧНАЯ ПАТОЛОГИЯ

О наличие генетического риска патологии легких и бронхов свидетельствуют изменения в генах, отвечающих за аллергические реакции: генотип n/m по гену IL4; секрет бронхов: генотип A/A по гену CC16; эластичность бронхов: генотип 10/15 по гену NOS1; и метаболизм ксенобиотиков: полиморфизм гена GSTM1.

## ИММУНОГЕНЕТИКА

Убедительных данных о наличии генетической предрасположенности к заболеваниям молочных желез (гены BRCA1, BRCA2, CHEK2), щитовидной железы (TSHR) не получено.

Результаты генотипирования гена рецептора лимфоцитов CCR5 не свидетельствуют о повышении устойчивости иммунной системы к ВИЧ-инфекции.

Генотипирование генов-интерлекинов в целом, не выявило аллели, связанные с риском развития атопии (аллергии) и иммунных нарушений. L/L генотип гена PON1 не повышает генетический риск развития болезни Паркинсона.

## ОСТЕОПОРОЗ

Анализ генов-кандидатов остеопороза свидетельствует о наличии генетического риска развития данного патологического состояния. Гетерозиготное состояние по вариантной аллели гена рецептора к витамину Д - VDR3 (генотип T/t), генотип C/C по гену CALCR определяет возможное угнетение активности кальцитриола, снижение минеральной плотности костной ткани и синтез функционально неполноценных коллагеновых волокон, приводящих к ремоделированию костной массы и остеопении.

## ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИСТРАСТИЯ

Анализ генов рецепторов, свидетельствующих об активности серотониновой и дофаминовой систем, вовлеченных в формирование патологических пристрастий, выявил наличие функционально неполноценного варианта гена серотонинового рецептора (SR). Генотип m/M по гену SR связан с проявлением определенной совокупности психологических и нейрофизиологических признаков у больных эндогенными психозами. Генотип A2/A2 по дофаминовому рецептору (DRD2A), который определяет повышенное число рецепторов, может приводить к повышенной нервной возбудимости.

Мутации в гене ADH1B, влияющей на повышенную активность фермента, не обнаружено.

## ДРУГИЕ МАРКЕРЫ

Выявлены изменения в гене ACNT3 (наличие аллели T приводит к полной замене быстрых мышечных волокон на медленные и как следствие - снижает скоростно-силовые показатели физической работоспособности человека).

Мутаций в генах AMPD1 (регулирует метаболизм скелетных мышц) и CNB (регулирует метаболизм кальция), не обнаружено.

Старший научный сотрудник .....

Руководитель организации .....



# ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ



**Генетический паспорт** - это база “ДНК – данных”, содержащая информацию об индивидуальных генетических особенностях человека

*(чл.-корр.РАМН, проф. Баранов В.С.)*

## Генетическое тестирование

может своевременно наметить пути **ранней профилактики заболеваний** и **коррекции образа жизни**

## Актуальна паспортизация для:

- ▶ **будущих супругов**
- ▶ **спортсменов-профессионалов**
- ▶ **людей экстремальных профессий**
- ▶ **и лиц, просто заинтересованных в информации о своем геноме**

# Образец генетического паспорта

Год рождения — xx.xx.xxxx

Идентификационный номер — xxxxxxxxxxxx

Национальность — xxxxxxxxxxxx

Совершенно секретно

## Кариотип

### Досимптоматическая диагностика

1. Нейродегенеративные заболевания :  
HD; SCA1; DRPLA; AR ;  
SCA2; MP1;
2. Семейный рак молочной железы:  
BRCA1; BRSA2
3. Семейный аденоматозный полипоз (FAP) APC
4. Болезнь Альцгеймера:  
PS-1; PS-2
5. Прочие

### Диагностика гетерозиготного носительства

- ▷ Муковисцидоз
- ▷ Миодистрофия Дюшенна
- ▷ Гемофилия А
- ▷ Фенилкетонурия
- ▷ Адено-генитальный синдром
- ▷ Спинальная мышечная атрофия

### Геномная дактилоскопия

vWF 5; ApoB; AR9; HPRT;  
STRX1; HLA

### Тестирование наследственной предрасположенности

- Бронхиальная астма: GSTM1; GSTT1
- Эндометриоз: GSTM1; NAT-2
- Остеопороз: VDR 3; COL1A1; CALCR
- Хронический обструктивный бронхит: mEPHX; CFTR.
- Рак легкого: GSTM1; GSTT1; NAT-2; CYP1A1; p53-6; p53-16; p-53-72;
- Рак простаты: AR; p53-6; p53-16; p-53-72
- Рак молочной железы: GSTM1; GSTT1; CYP17; CYP19; p53-6; p53-16; p-53-72
- Рак толстой кишки: GSTM1; GSTT1:NAT-2;
- Диабет I:  
HLA DR и DQ (DR3 и DR4) Mic-A; VDR-3
- Ишемическая болезнь сердца:  
ApoE; MTHFR; ApoC; PON; FV; FVII; ACE
- Гипертоническая болезнь: AGT; PAI1; ACE
- Пародонтоз: IL-1A(4845)+; IL-1B (3954)
- Алкоголизм: DRD3; DAT1
- Наркомания: DRD2A; DRD2
- Наследственная тромбофилия: FV
- Устойчивость к ВИЧ инфекции:  
32delCCR5/+

- МЕДИКО –ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ
- ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА
- ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ