

Генетика человека

Лекция 9.

Понятие о мультифакторных (полигенных) заболеваниях, их особенности, диагностика и профилактика

Ловинская Анна Владимировна,

PhD, кафедра молекулярной
биологии и генетики

Мультифакторное наследование

Мультифакторные болезни:

Врожденные пороки развития:

- Расщелина губы/неба;
- Врожденный вывих бедра;
- Врожденные пороки сердца;
- Дефекты нервной трубки;
- Пилорический стеноз;
- Косолапость.

Приобретенные заболевания детства и взрослой жизни:

- Астма;
- Аутизм;
- Сахарный диабет;
- Эпилепсия;
- Глаукома;
- Гипертония;
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит);
- Ишемическая болезнь сердца;
- Ишемический инсульт;
- Маниакальная депрессия;
- Рассеянный склероз;
- Болезнь Паркинсона;
- Ревматоидный артрит;
- Шизофрения

Если в возникновении заболеваний участвуют несколько факторов, помимо генетических, то говорят о проявлении многофакторного наследования.

Такие заболевания демонстрируют определенную семейную тенденцию, но заболеваемость у близких родственников пострадавших лиц обычно составляет около 24 %.

Полигенное наследование

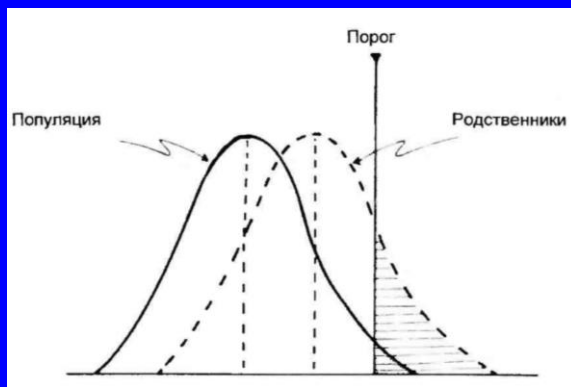
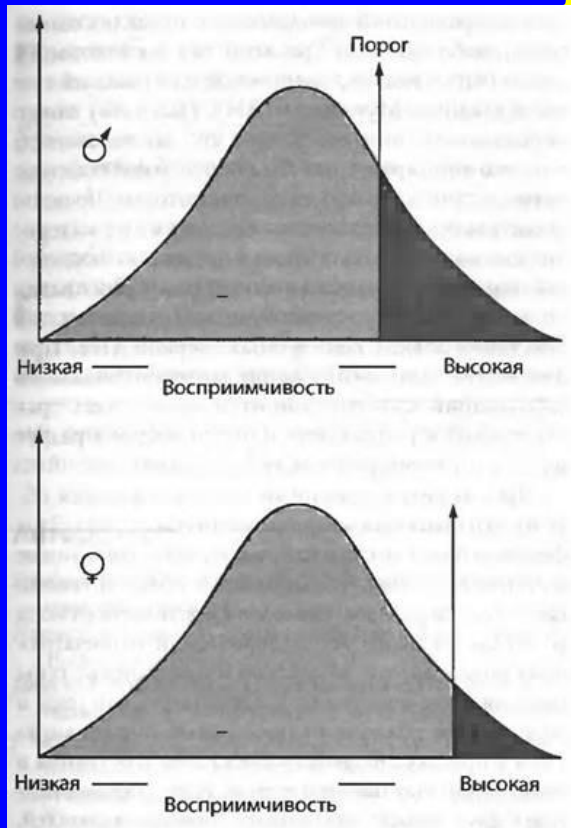
Полигенное или количественное наследование включает наследование и экспрессию фенотипа, определяемого многими генами в разных локусах, при этом каждый ген оказывает небольшой аддитивный (кумулятивный) эффект.

Некоторые человеческие характеристики демонстрируют непрерывное распределение в общей популяции. На самом деле, на характеристики человека (рост и интеллект) также влияет окружающая среда, и, возможно, также гены, которые могут доминировать. Если бы признак демонстрировал истинное полигенное наследование без каких-либо внешних воздействий, измерения у потомства были бы равномерно распределены вокруг среднего значения значений их родителей.

Человеческие характеристики, которые показывают непрерывное нормальное распределение

Кровяное давление;
Дерматоглифика (количество гребней);
Окружность головы;
Интеллект;
Цвет кожи

Многофакторное наследие: модель восприимчивости/порога



Мультифакторная модель предполагает нормальное распределение генов, предрасполагающих к развитию определенной аномалии или заболевания. Теоретически существует точка на кривой (порог восприимчивости к заболеванию), выше которой проявляются клинические симптомы заболевания и ниже которой болезнь не развивается. Факторы окружающей среды могут смещать пороговую точку влево или вправо.

Признаки полигенного наследования

1. Чем реже встречается болезнь в популяции, тем выше риск для родственников пробанда и тем больше разница в величине риска между родственниками I и II, и II и III степени родства.
2. Чем сильнее выражена болезнь у пробанда, тем выше риск заболевания для его родственников.
3. Риск для родственников пробанда будет выше, если имеется другой больной кровный родственник.
4. В случае разницы в частоте болезни по полу риск для родственников будет выше, если пробанд относится к менее поражаемому полу.
5. Риск рецидива для родственников первой степени (т. е. братьев, сестер и потомства) приближается к квадратному корню из общей заболеваемости населения. Таким образом, если заболеваемость составляет 1 на 1000, риск для братьев и сестер и потомства будет равен примерно 1 из 32, или 3 %.

Наследуемость

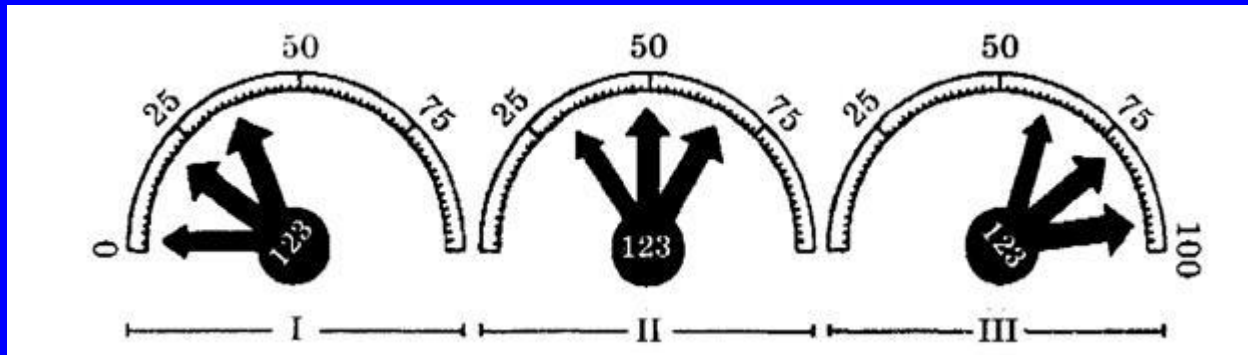
Наследуемость - это степень, с которой предрасположенность к заболеванию определяется генетическими факторами в сравнении с факторами окружающей среды.

Оценки наследуемости различных заболеваний

Болезнь	Частота (%)	Наследуемость	Болезнь	Частота (%)	Наследуемость
Шизофрения	1	85	Ишемическая болезнь сердца	3	65
Астма	4	80	Гипертензия (первичная)	5	62
Расщелина губы/нёба	0.1	76	Врожденный вывих бедра	0.1	60
Пилоростеноз	0.3	75	Анэнцефалия и расщепление позвоночника	0.3	60
Анкилозирующий спондилит	0.2	70	Язвенная болезнь	4	37
Косолапость	0.1	68	Врожденный порок сердца	0.5	35

Наследуемость

Существуют три степени наследственной предрасположенности и воздействия среды: слабая, умеренная, сильная. При слабой наследственной предрасположенности и небольших воздействиях среды организм поддерживает гомеостаз и болезнь не развивается, но при усилении воздействия вредных факторов среды определённый процент лиц уже заболевает. При большей степени наследственной предрасположенности факторы среды приводят к большему числу заболевших.



Соотношение роли генетических и внешних факторов в развитии болезней с наследственной предрасположенностью: I, II, III - степени наследственной предрасположенности (слабая, умеренная, сильная соответственно); 1, 2, 3 - провокационные факторы среды различной силы; по шкале - доля больных (%)

Отличия болезней с наследственной предрасположенностью от других форм наследственной патологии (генных и хромосомных болезней):

- 1) при генных болезнях, всех членов семьи пробанда можно разделить на больных и здоровых, а болезни с наследственной предрасположенностью имеют непрерывные клинические переходы в пределах одной и той же нозологической формы;
- 2) для болезней с наследственной предрасположенностью характерно различие в их проявлении и тяжести течения в зависимости от пола и возраста;
- 3) определить эпидемиологию (распространенность) таких болезней во времени достаточно сложно, поскольку в популяциях генетическая предрасположенность и факторы среды широко варьируют;
- 4) высокая частота болезней с наследственной предрасположенностью в определённых семьях (накопление), обусловленная генетической конституцией семьи.

Классификация

врожденные пороки развития

- расщелина губы и нёба,
- спинномозговая грыжа,
- стеноз привратника,
- анэнцефалия и черепно-мозговая грыжа,
- гипоспадия

психические и нервные болезни

- шизофрения,
- эпилепсия,
- маниакально-депрессивный психоз,
- рассеянный склероз

болезни среднего возраста

- псориаз,
- бронхиальная астма,
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки,
- ишемическая болезнь сердца

90% всех случаев хронических болезней

Классификация

моногенная форма

- Патологическая мутация одного гена+ обязательное действие нескольких строго специфических внешнесредовых факторов.
- Похоже на аутосомно-рецессивный или X-сцепленный рецессивный тип наследования.
- Примеры: фавизм, цилиакия, непереносимость жирной пищи

полигенная форма

- Аллели нескольких генов+комплекс нескольких внешнесредовых факторов.
- Каждый аллель в отдельности скорее нормальный, чем патологический. Предрасполагает к болезням определённая их комбинация.
- Примеры: шизофрения, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, сахарный диабет

Диагностика

Клинико-генеалогический метод

- Необходимо обеспечить точную диагностику заболевания у всех явно или предположительно поражённых членов семьи.
- При оценке выраженности болезни у разных членов семьи следует отмечать сходство фенотипического проявления среди различных поражённых родственников.
- Степень кровного родства среди больных членов семьи должна быть установлена точно.
- Необходимо собирать подробные и точные сведения о действии факторов среды в пре- и постнатальном периодах. Это позволяет существенно уточнить прогнозы.

Близнецовый метод

- сравнение внутрипарного сходства (конкордантность) моно- и дизиготных близнецов.
- Конкордантность - наличие определённого признака у обоих близнецов, или среди группы людей.
- Для количественной оценки роли наследственности и среды вычисляют, в частности, коэффициентами наследуемости (H) и влияния среды (E), вычисляемыми по формуле Хольцингера.
- Если $H \geq 70\%$, то признак определяется наследственными факторами; если $50\% < H < 70\%$, то признак определяется и наследственными и средовыми факторами; если $H \leq 50\%$ - признак определяется факторами среды.

$$H = \frac{C_{mz} - C_{dz}}{100\% - C_{dz}} * 100\% \quad E = 100\% - H$$

где: C_{mz} - процент конкордантных пар в группе монозиготных близнецов,
 C_{dz} - процент конкордантных пар в группе дизиготных близнецов.

Диагностика

Популяционно-статистический метод

- Для определения частоты встречаемости заболевания среди населения;
- Трудность в подборе групп: должны быть одинаковыми внешние условия или, наоборот, надо выбрать строго изолированные этнические группы.

Молекулярно-генетические методы

- доклиническая диагностика мутаций и генотипирования по маркерам заболеваний наследственной предрасположенности.

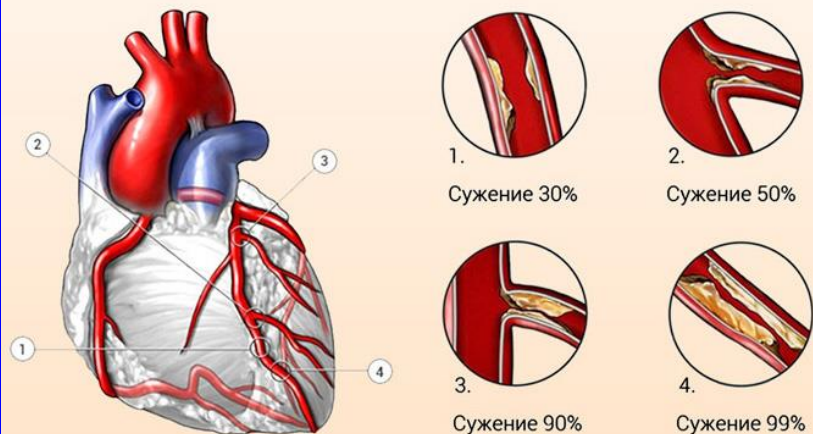
Генетико-эпидемиологический метод

- Сочетание популяционно-статистического, клинико-генеалогического и близнецового методов.
- С возрастом увеличивается вклад наследственной предрасположенности в развитие патологии. Доля наследственной предрасположенности к болезням в детском возрасте около 10%, в среднем возрасте - 15-20%, а в пожилом - 25-50%.

Ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца - возникает вследствие уменьшения или прекращения снабжения миокарда кровью в связи с патологией в коронарных сосудах.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА



Генетически детерминированные факторы риска по ИБС

- ✓ высокие концентрации в сыворотке крови общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП);
- ✓ высокая концентрация в плазме крови фибриногена;
- ✓ артериальная гипертензия;
- ✓ гетерозиготность по гомоцистинурии;
- ✓ пол пробанда (у женщин клиника возникает на 10-15 лет позже);
- ✓ гиперстенический тип телосложения

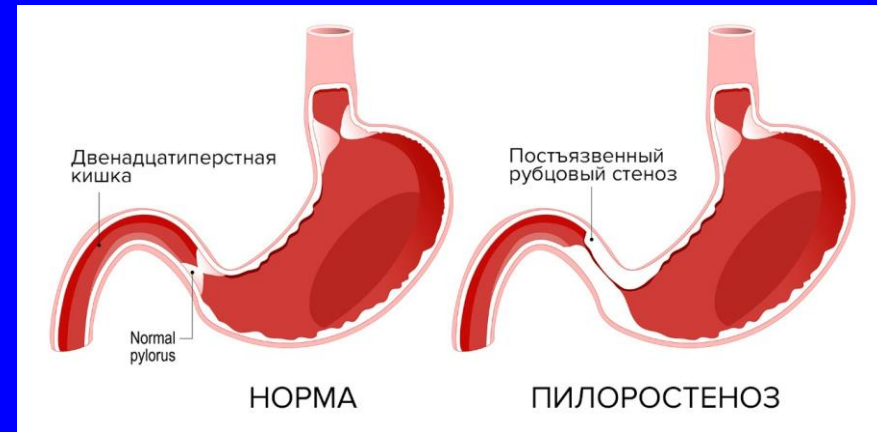
Средовые факторы развития ИБС

- ✓ курение;
- ✓ гиподинамия;
- ✓ несбалансированное питание;
- ✓ воздействие отрицательных психосоциальных факторов;
- ✓ прием контрацептивных стероидов;
- ✓ изменение минерального состава воды - длительный прием мягкой воды, бедной минеральными солями (Ca, Mg, литий, цинк).

Пилоростеноз (стеноз привратника)

Пилоростеноз - сужение отверстия, ведущего из желудка к двенадцатиперстной кишке.

Множественные локусы восприимчивости обнаружены на на хромосомах 11q14-q22, 12q, 16p13-p12, 16q24, Xq23.



Может возникать вследствие внутриутробных вирусных инфекций (цитомегаловирусная, герпетическая), а также гестоза, стрессов и других воздействий среды на организм матери.

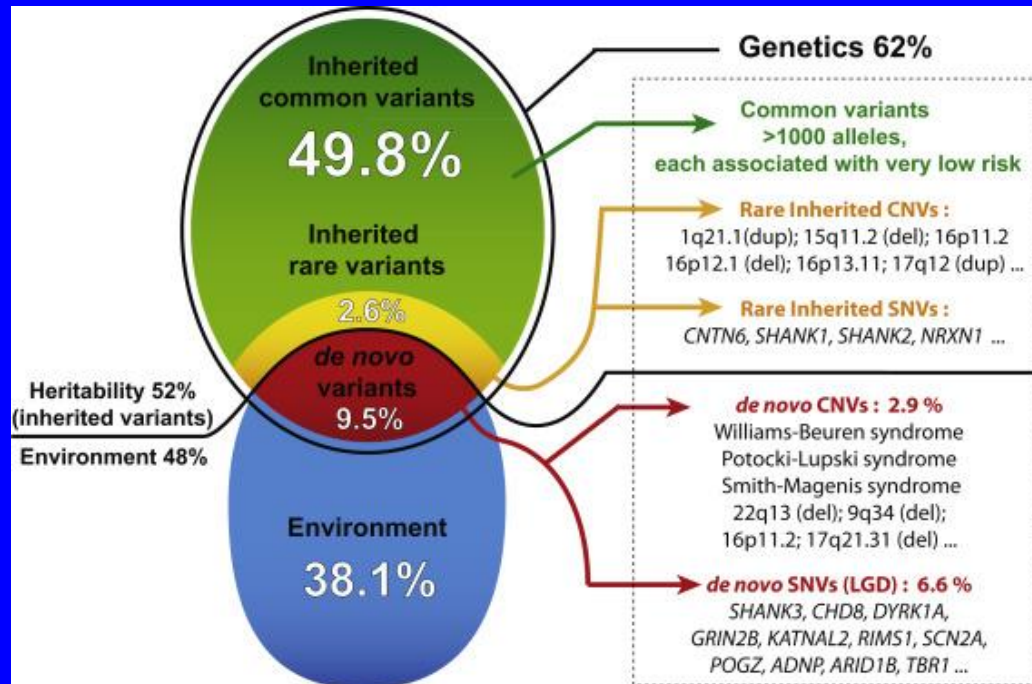
Аутизм

Аутизм – расстройство, возникающее вследствие нарушения развития головного мозга и характеризующееся выраженным и всесторонним дефицитом социального взаимодействия и общения, а также ограниченными интересами и повторяющимися действиями.



Признаки аутизма

- Отсутствие речи или её слабое развитие
- Гиперактивность или пассивность
- Странное отношение к предметам
- Использование игрушек не по назначению
- Гиперчувствительность или слабая чувствительность к посторонним звукам
- Неумение или нежелание приспосабливаться к изменениям
- Смех или плач без причины
- Неумение находить общий язык с другими детьми
- Непонимание опасных ситуаций



Генетический прогноз и тяжесть течения при мультифакторных заболеваниях:

- возраст и пол больного, работы его эндокринной системы, неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды (язвенной болезнью желудка чаще страдают мужчины, а патологией щитовидной железы - женщины);
- чем ниже частота распространенности заболевания в популяции, тем выше риск для родственников пробанда иметь такую же патологию;
- чем сильнее выраженность болезни у члена семьи, тем выше вероятность унаследования группы генов предрасположенности у его родственников;
- чем больше родственников имеют нарушения, тем выше вероятность иметь такую же патологию для здоровых членов семьи.

Профилактика мультифакторных заболеваний:

Важное значение в профилактике большинства мультифакториальных заболеваний имеет здоровый образ жизни:

- ✓ правильный режим дня с рациональной физической нагрузкой и достаточным сном,
- ✓ сбалансированное питание,
- ✓ исключение алкоголя, наркотиков и курения,
- ✓ использование защитных средств при работе с вредными излучениями и веществами.

СЛАГАЕМЫЕ ЗДОРОВЬЯ

Распределение суточного рациона на отдельные приемы пищи по энергетичности и продуктовому набору

энергетизаторы энергия пищи

3 км
пешком в день

30 минут
умеренной физической активности

Давление ниже
140/90
мм.рт.ст

Уровень сахара
5,5 ммоль/л

Уровень общего холестерина ниже
5,0 ммоль/л

0 сигарет
Хотите отказаться от курения? Вам помогут в Центре медицинской профилактики и реабилитации: г. Калининград, ул. Литовский вал, 64-А, 8(4012)46-79-12

500 г фруктов и овощей в день или 5 порций

1:1:4 соотношение белков, жиров, углеводов

Индекс массы тела равен:
вес (кг)
рост² (м²)

не ниже **18,5** Индекс массы тела не выше **25**

Окружность талии:
менее **94 см** для мужчин
менее **80 см** для женщин

Министерство здравоохранения Калининградской области

Спасибо за внимание!