

Thompson & Thompson

GENETICS IN MEDICINE

Seventh Edition

Robert L. Nussbaum, MD

Holly Smith Distinguished Professor in Science and Medicine
Chief, Division of Medical Genetics
Department of Medicine and The Institute for Human Genetics
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Roderick R. McInnes, MD, PhD, FRS(C)

University Professor
Anne and Max Tanenbaum Chair in Molecular Medicine
Professor of Pediatrics and Molecular and Medical Genetics
University of Toronto and The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canada
Scientific Director, Institute of Genetics
Canadian Institutes of Health Research

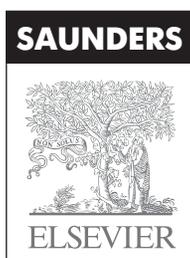
Huntington F. Willard, PhD

Director
Institute for Genome Sciences and Policy
Vice Chancellor for Genome Sciences
Nanaline H. Duke Professor of Genome Sciences
Duke University
Durham, North Carolina

With Clinical Case Studies updated and new cases prepared by

Ada Hamosh, MD, MPH

Clinical Director
Institute of Genetic Medicine
Scientific Director, OMIM
Associate Professor, Pediatrics
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland



Роберт Л. Ньюссбаум, Родерик Р. Мак-Иннес,
Хантингтон Ф. Виллард

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

397 наглядных иллюстраций, схем и таблиц,
43 клинических случая

Перевод с английского А.Ш. Латыпова

Под редакцией акад. РАМН Н.П. Бочкова



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2010

УДК [61:575](083.132)
ББК 52.5я81
Н94

Рекомендовано ГОУ ВПО «Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова» в качестве учебного пособия для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по дисциплине «Медицинская генетика» по специальностям 060101.65 «Лечебное дело», 060104.65 «Медико-профилактическое дело», 060105.65 «Стоматология», 060103.65 «Педиатрия», а также для системы последиplomной подготовки врачей в интернатуре и клинической ординатуре по дисциплине «Медицинская генетика».

Ньюссбаум Р. Л., Мак-Иннес Р. Р., Виллард Х. Ф.

Н94 Медицинская генетика : учеб. пособие / Роберт Л. Ньюссбаум, Родерик Р. Мак-Иннес, Хантингтон Ф. Виллард ; пер. с англ. А. Ш. Латыпова ; под ред. Н. П. Бочкова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 624 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-1575-7 (рус.)

Данная книга представляет собой перевод последнего издания всемирно известного руководства по медицинской генетике. Каждое из шести изданий этой книги становилось значимым событием в этой захватывающей и быстро развивающейся науке, в которую всё больше и больше внедряются современные достижения молекулярной генетики. Настоящее издание содержит новейшую информацию о молекулярной диагностике, проекте «Геном человека», фармакогенетике, генетике развития и генетике рака; для лучшего представления о том, как применять знания по генетике в повседневной практике, включено множество клинических примеров. В книге содержатся более 240 высококачественных фотографий различных генетических заболеваний человека.

Следует отметить практическую ориентацию издания, в связи с чем она, несомненно, будет полезна не только студентам медицинских вузов, специалистам-генетикам, но и всем практикующим врачам.

УДК [61:575](083.132)
ББК 52.5я81

Знания и подходы к лечению в этой области постоянно меняются. По мере появления новых данных в ходе научных исследований и клинических наблюдений, расширяющих знания, возникает необходимость изменить практические подходы, методы лечения и лекарственной терапии. Читателям необходимо проверять последние данные, касающиеся предлагаемых манипуляций, и инструкции производителей по каждому назначаемому препарату, что позволит им убедиться в соответствии рекомендуемых доз и состава препарата, способа и продолжительности применения, а также противопоказаний. Ответственность за постановку диагноза, определение оптимальной дозы и выбор наилучшего метода лечения для каждого пациента, а также за соблюдение всех мер предосторожности возлагается на врача и зависит от его знаний и клинического опыта. В соответствии с законодательством ни издательство, ни автор не несут ответственности за нанесение травм или причинение вреда людям или собственности в связи с любым использованием материала, содержащегося в этой книге.

This edition of «Thompson & Thompson Genetics In Medicine», Seventh edition
by Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard is published by arrangement with Elsevier Inc.

Данное издание, «Медицинская генетика» Роберта Л. Ньюссбаума, Родерика Р. Мак-Иннеса, Хантингтона Ф. Вилларда,
опубликовано по согласованию с «Elsevier Inc.».

ISBN 978-5-9704-1575-7 (рус.)
ISBN 978-1-4160-3080-5 (англ.)

© 2007, 2004, 2001, 1991, 1986, 1980, 1973, 1966
by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
перевод на русский язык, 2010

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке.....	7
Предисловие.....	8
Список сокращений.....	10
Глава 1. Введение	13
Глава 2. Геном человека и хромосомные основы наследственности	17
Глава 3. Геном человека: структура и функции генов	37
Глава 4. Методы молекулярной генетики	53
Глава 5. Принципы клинической цитогенетики.....	73
Глава 6. Клиническая цитогенетика: нарушения аутомомом и половых хромосом	101
Глава 7. Типы моногенного наследования	129
Глава 8. Генетика распространенных болезней с комплексным наследованием.....	165
Глава 9. Индивидуальные и популяционные генетические вариации: мутации и полиморфизм	191
Глава 10. Картирование генов человека и идентификация генов болезней.....	225
Глава 11. Принципы молекулярной патологии: уроки гемоглобинопатий.....	251
Глава 12. Молекулярные, биохимические и цитологические основы генетических болезней.....	273
Глава 13. Лечение генетических болезней.....	325
Глава 14. Генетика развития и врожденные пороки.....	355
Глава 15. Пренатальная диагностика	381
Глава 16. Генетика и геномика рака.....	401
Глава 17. Персонализированная генетическая медицина.....	427
Глава 18. Фармакогенетика и фармакогеномика.....	441
Глава 19. Генетическое консультирование и оценка риска.....	453
Глава 20. Этические вопросы в медицинской генетике.....	471
Описания клинических случаев, иллюстрирующих генетические принципы	480
1. Ахондроплазия.....	481
2. Возрастная дегенерация макулы.....	483
3. Болезнь Альцгеймера	485
4. Синдром Беквитта–Видемана	487
5. Наследственный рак молочной железы и яичников	490
6. Болезнь Шарко–Мари–Тута 1А типа	492
7. Синдром CHARGE.....	494
8. Хронический миелоидный лейкоз.....	496
9. Болезнь Крона.....	498
10. Муковисцидоз.....	500
11. Тугоухость (несиндромальная).....	502
12. Мышечная дистрофия Дюшенна	504
13. Семейный аденоматозный полипоз.....	507
14. Семейная гиперхолестеринемия.....	509
15. Синдром ломкой Х-хромосомы.....	511
16. Недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы	513
17. Наследственный гемохроматоз.....	515
18. Гемофилия.....	517
19. Наследственный неполипозный рак кишечника	519
20. Болезнь Гиршпрунга	522
21. Голопроэнцефалия (несиндромальная форма)	524

22. Болезнь Гентингтона.....	526
23. Инсулинзависимый сахарный диабет	528
24. Внутритрубная задержка роста	530
25. Синдром удлинённого QT.....	532
26. Синдром Марфана	535
27. Синдром Миллера–Дикера.....	537
28. Миоклонус-эпилепсия с «рваными» красными волокнами	539
29. Нейрофиброматоз I типа.....	541
30. Инсулиннезависимый сахарный диабет	543
31. Недостаточность орнитинтранскарбамилазы.....	545
32. Поликистоз почек	547
33. Синдром Прадера–Вилли	549
34. Ретинобластома.....	551
35. Синдром Ретта	553
36. Инверсия пола	555
37. Серповидноклеточная анемия.....	557
38. Болезнь Тея–Сакса.....	559
39. Талассемия	561
40. Недостаточность тиопурин-S-метилтрансферазы.....	563
41. Тромбофилия.....	565
42. Синдром Тернера	567
43. Пигментная ксеродерма	569
Словарь терминов	572
Ответы на вопросы	592
Предметный указатель.....	609

Предисловие к изданию на русском языке

Генетика прочно вошла в медицину, особенно после завершения проекта «Геном человека» в 2003 г. Одним из основных результатов прогресса генетики человека является разработка генетических технологий, которые стали составной частью всех теоретических, клинических и профилактических разделов медицины. Благодаря современным методам и доскональному знанию генома человека обоснованы такие новые направления клинической медицины, как генетическое тестирование и предсказательная медицина (определение риска развития болезни в досимптоматической стадии), персонализированная медицина (особенно в области фармакотерапии на основе фармакогенетики), молекулярная медицина, преимплантационная диагностика, нутри- и токсикогеномика. Расшифровываются молекулярные механизмы патогенеза наследственных и многофакторных болезней.

Всё это требует от современного врача любой специальности, чтобы он регулярно восполнял сведения о достижениях в области фундаментальной генетики человека. По этой причине появление книги «Медицинская генетика» на русском языке можно считать весьма своевременным. Подобных книг на русском языке нет. Книга эта уникальна, она выдержала уже семь изданий. Ее цель — серьезно ознакомить врачей с генетическими основами понимания болезней, их лечения и профилактики.

В книге изложены все основные положения современной медицинской генетики. При этом генетические закономерности преподносятся в рамках клинических тем и вопросов и сопровождаются иллюстрациями конкретных болезней или генетических ситуаций. Читателя заинтересует логика генетического анализа и обширные возможности современных молекулярно-биологических методов. В ней отражены последние научные достижения медицинской генетики — от молекулярного уровня до популяционных закономерностей. Следует подчеркнуть, что любая глава требует серьезной проработки. Это относится даже к специалистам, хорошо разбирающимся в генетике.

В связи с расширением и углублением генетической службы в российском здравоохранении (медико-генетическое консультирование, ДНК-диагностика, пренатальная диагностика, неонатальный скрининг, мониторинг врожденных пороков развития) выход книги «Медицинская генетика» на русском языке можно считать весьма оправданным и своевременным. Она послужит хорошим подспорьем для подготовки интернов, ординаторов, аспирантов, а также может использоваться врачами разных специальностей для самообразования.

Д-р мед. наук, проф., акад. РАМН,
зав. кафедрой медицинской генетики ММА им. И.М. Сеченова



Н.П. Богков

Предисловие

В предисловии к первому изданию «Медицинской генетики», выпущенному более 40 лет назад, Джеймс и Маргарет Томпсон писали: «Генетика – фундаментальная и базисная наука, которую необходимо изучать на доклиническом этапе обучения в медицинском институте. Она является важной составляющей клинической медицины, общественного здоровья и научных изысканий. Наряду с пониманием роли генетики в современной медицине возник вопрос о месте ее в обучении студентов, но до сих пор во многих медицинских вузах он решен лишь частично. Эта книга была создана для студентов, чтобы они могли составить представление об основах медицинской генетики и чтобы представить им новейшие материалы по данной дисциплине. Если их преподаватели тоже сочтут ее полезной, мы будем удовлетворены вдвойне».

Генетика и знания о геноме человека становятся важной составляющей здравоохранения и клинической медицины. Новое, седьмое издание традиционно, как и предыдущие шесть изданий, содержит фундаментальные данные о генетике человека и клинической генетике. Информацию о генах и молекулярных механизмах, принимающих участие в развитии какого-либо заболевания, мы иллюстрируем реальными случаями из повседневной клинической практики.

Многое изменилось с момента выпуска последнего издания. По окончании проекта «Геном человека» мы получили полную карту человеческих генов, их структуры, а также огромное, всё еще пополняющееся описание различных его вариантов. Информация о геноме человека произвела переворот в генетике. Поэтому мы расширили рамки и цели этого издания, для того чтобы ввести понятие «персонализированная медицина», приводя примеры, как с помощью геномики можно прогнозировать течение заболевания и исходы лечения, и определить влияние генетических вариаций.

Эта книга не создавалась ни как краткое руководство по генным болезням, ни как энциклопедический справочник по генетике человека и генетике в целом. Авторы надеются, что седьмое издание «Медицинской генетики» создаст плацдарм, на основе которого студенты смогут продолжить дальнейшее изучение этой науки. Раздел «Клинические случаи», впервые представленный в предыдущем издании с целью помочь читателю детально разобраться в основах наследования заболеваний, патогенеза, диагностики, ведения и консультирования больных с генетическими заболеваниями, по-прежнему остается важной составляющей нового издания. Мы расширили главу «Клинические случаи», дополнив обычный набор заболеваний, который включает основные заболевания с менделевским типом наследования, информацией о наиболее часто встречающихся сложных заболеваниях. Чтобы книга стала более удобной, информативной и позволяла глубже усвоить материал, седьмое издание дополнили специальными ссылками, указывающими номер клинического примера, и выделили их синим цветом. Ссылки позволят читателям быстро обратиться к клиническому примеру, иллюстрирующему тему, речь о которой идет в главе.

Студенты, особенно заинтересованные в генетике, выпускники медицинских вузов, интерны, ординаторы, практикующие врачи, а также специалисты других областей медицины сочтут эту книгу полной, но не исчерпывающей (или утомительной!), содержащей фундаментальные знания по генетике человека и геномике применительно к здоровью и заболеваниям.

*Роберт Л. Ньюссбаум (Robert L. Nussbaum, MD),
Родерик Р. Мак-Иннес (Roderick R. McInnes, MD, PhD),
Хантингтон Ф. Виллард (Huntington F. Willard, PhD)*

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы хотят выразить благодарность многим коллегам, идеи, критика, поддержка которых помогли усовершенствовать седьмое издание «Медицинской генетики». В частности, мы очень признательны Лесли Бисекеру за его труд и знания в области молекулярной морфологии и генетики, которые он вложил в главу 14 «Генетика развития и врожденные пороки». Мы также благодарим Вина Ариаса из Национального института здоровья, Питера Баерса и Георга Стаматояннопулуса из университета Вашингтона, Диану Кокс из университета Альберта, Гарри Каттинга и Дэвида Валли из Медицинской школы им. Дж. Хопкинса, Ро-

берта Денсика из университета Маунт Синай, Курта Харриса из Национального института рака, Дугласа Р. Хиггса из Института молекулярной медицины, Катрин Хиг из Детского госпиталя Филадельфии, Дженифер Дженнингс из Института генетики Канады, Марка Кая из университета Стэнфорда, Муина Кхоури из Центра контроля за заболеваниями, Питера Рея и Стива Шеррера из Госпиталя для детей, Торонто; Джозефа Невинса и Хуттона Кеарнея из университета Дюка, Джона Филлипса III из университетской медицинской школы Вандербилта, Дженифер Пак и Мела Грумбаха из университета Калифорнии, Сан-Франциско. Эрика Шубриджа из университета Мак-Гилла, Ричарда Спилмана из университета Пенсильвании, Питера Сент-Георга-Хислопа из университета Торонто, Любовь Вартиховски из Национального института рака, Паула Уотерса из университета Британской Колумбии, Худа Зогби и Артура Ваудетта из Медицинского колледжа Бейлора, а также Кристину Лис Мартин из Университета Эмори. Мы также благодарим многих студентов из Университета Дж. Хопкинса, изучавших курс генетики, за конструктивную критику предыдущего издания.

Мы еще и еще раз выражаем глубочайшую благодарность доктору Маргарет Томпсон за предоставленную возможность работать над последующими изданиями книги, которую она создала 40 лет назад вместе со своим последним мужем Джеймсом С. Томпсоном. Наконец, мы благодарим наши семьи за понимание и терпение, пока мы проводили долгие часы в работе над седьмым изданием «Медицинской генетики».

Список сокращений

- А — аденин
АДА — аденозиндезаминаза
АДПКП — аутосомно-доминантный поликистоз почек
АСО — аллельспецифический олигонуклеотид
АФП — α -фетопротеин
БВХ — биопсия ворсин хориона
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВМД — возрастная макулярная дегенерация
Г — гуанин
Г-6-ФД — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГВТ — глубокий венозный тромбоз
ГДФ — гуанозиндифосфат
ГТФ — гуанозинтрифосфат
ДНК (DNA) — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНТ — дефекты нервной трубки
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗВУР — задержка внутриутробного развития
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИЗСД — инсулинзависимый сахарный диабет
ИКСИ — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов
ИНСД — инсулиннезависимый сахарный диабет
иЦВТ — идиопатический церебральный венозный тромбоз
кДНК — комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота
КТ — компьютерная томография
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
митДНК — митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ — магнитно-резонансная томография
НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НВЗК — неспецифические воспалительные заболевания кишечника
ННПРТК — наследственный неполипозный рак толстой кишки
ННРК — наследственный неполипозный рак кишечника
НПФГ — наследственное персистирование фетального гемоглобина
ОДО — остеодистрофия Олбрайта
ОР — обонятельный рецептор
ОТК — орнитинтранскарбамилаза
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с
ПБГ — порфибилиноген
ПГПТ — псевдогипопаратиреоз
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭГ — полиэтиленгликоль
РНК (RNA) — рибонуклеиновая кислота
рРНК — рибосомальная рибонуклеиновая кислота
САП — семейный аденоматозный полипоз
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
Т — тимин
ТМС — тандемная масс-спектрометрия
тРНК — транспортная рибонуклеиновая кислота
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФАГ — фенилаланингидроксилаза
ФКУ — фенилкетонурия
ХГЧ — хорионический гонадотропин человека
ХКЦ — хранители клеточного цикла
ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз
Ц — цитозин
ЦНС — центральная нервная система
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
 β APP — β -амилоидный белок-предшественник
АpoE — аполипопротеин E
A β — β -амилоидный пептид
BAC — хромосомы бактериальные искусственные (*bacterial artificial chromosomes*)
BH₄ — тетрагидробиоптерин
CGH — сравнительная геномная гибридизация (*comparative genome hybridization*)
CNP — полиморфизм числа копий (*copy number polymorphism*)
FGF — фактор роста фибробластов
FGFR — рецептор фактора роста фибробластов
FISH — флюоресцентная гибридизация *in situ* (*fluorescence in situ hybridisation*)
FXTAS — синдром тремора/атаксии с ломкой X-хромосомой (*fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*)
НарMap — карта гаплотипов (*haplotype map*)
HbA — взрослый гемоглобин
Hb_{A1c} — гликозилированный гемоглобин
HbF — фетальный гемоглобин
HbS — серповидно-клеточный гемоглобин
HIPAA — правила секретности страхования здоровья (*Privacy Rule of the Health Insurance Portability and Accountability Act*)

- HLA — человеческие лейкоцитарные антигены (*human leucocyte antigens*)
- IQ — коэффициент интеллекта (*intelligence quotient*)
- LCR — локус-контролирующая область (*locus control region*)
- LINE — длинные диспергированные повторы (*Long Interspersed Nuclear Element*)
- LOD — статистический метод, выявляющий сцепление двух локусов генетических маркеров в семьях (*logarithm of the odds*)
- LQT — удлинённый Q-T
- MCAD — ацетил-коА-дегидрогеназа средних цепей
- MEN — множественные эндокринные неоплазии
- MERRF — миоклонус-эпилепсия с «рваными» красными волокнами
- MHC — главный комплекс гистосовместимости (*major histocompatibility complex*)
- NPL — непараметрическая LOD-оценка
- PAPP-A — ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (*pregnancy-associated plasma protein-A*)
- Rh — резус-фактор
- SCAD — ацетил-коА-дегидрогеназа коротких цепей
- SKY — спектральное кариотипирование (*spectral karyotyping*)
- ОНП — однонуклеотидный полиморфизм (*single nucleotide polymorphism*)
- SRY — область Y-хромосомы, ответственная за определение пола, англ. *sex-determining region on the Y*
- STRP — полиморфизм коротких tandemных повторов (*short tandem repeat polymorphisms*)
- TCR — T-клеточный рецептор
- TGFβ — трансформирующий фактор роста β
- TPMT — тиопуринметилтрансфераза
- U — урацил
- VNTR — переменное число tandemных повторов (*variable number tandem repeats*)



Введение

● ГЕНЕТИКА И ГЕНОМИКА В МЕДИЦИНЕ

Применение генетики в медицине началось в начале XX столетия, с понимания Гарродом и другими врачами, что законы наследования Менделя могут объяснить повторное появление отдельных заболеваний в семьях. В течение последующих 100 лет медицинская генетика выросла от небольшого раздела, занимающегося несколькими редкими наследственными заболеваниями, до признанной медицинской специальности, понятия и методы которой — важные компоненты диагностики и лечения множества заболеваний, как частых, так и редких. И более того, в начале XXI в. завершен проект «Геном человека» — международное исследование, поставившее целью определить полное содержание генома человека как сумму генетической информации нашего вида (суффикс *-оте* — от греч. «все» или «полный»). Теперь мы можем изучать геном человека как единый цельный объект, а не по одному гену за раз. Медицинская генетика стала частью более широкой области — геномной медицины, проводящей крупномасштабный анализ генома человека, включая управление экспрессией генов, исследования варибельности генов человека и взаимодействия генов со средой, с целью расширения возможностей медицины.

Медицинская генетика фокусирует внимание не только на пациенте, но на всей его семье. Исчерпывающая семейная история — важный первый шаг для анализа любого заболевания, независимо от того, генетическое оно или нет. Как указывал Чайлдс, «не уточнить семейную историю — плохая практика». Семейная история важна, поскольку она может быть определяющей в диагностике, она может указывать, что заболевание наследственное, может рассказать о естественной истории болезни и изменениях в ее течении, наконец, она может

помочь выяснить тип наследования. Кроме того, осознание семейного компонента в заболевании позволяет оценить риск для других членов семьи, нуждающихся в обследовании или профилактике, а пациенту и его семье может быть предложено медико-генетическое консультирование.

За последние несколько лет проект «Геном человека» сделал доступной полную последовательность всей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) человека, знание которой позволяет идентифицировать все гены человека, определить степень их изменчивости в различных популяциях и в конце концов понять то, как изменения в этих генах содействуют здоровью или болезни. В партнерстве со всеми другими современными биологическими дисциплинами проект «Геном человека» революционно изменил медицинскую генетику, обеспечив понимание основ многих болезней и продвинув разработку дальнейших диагностических инструментальных средств, предупредительных мер и терапевтических методов, основанных на исчерпывающем представлении о структуре генома.

Генетика быстро становится центральным организационным звеном в медицинской практике. Вот только несколько примеров обширного массива приложений генетики и геномики в медицине сегодня.

- Ребенок, имеющий многочисленные врожденные пороки развития и нормальный обычный хромосомный анализ, проходит геномный тест с высоким разрешением для исключения субмикроскопических хромосомных делеций или частичных трисомий.
- Молодая женщина с семейной историей рака молочной железы получает целенаправленное обучение, интерпретацию проведенных обследований и поддержку консультанта, специали-

зирующегося по наследственному раку молочной железы.

- Акушер-гинеколог посылает образцы ворсин хориона, взятые у 38-летней беременной в лабораторию цитогенетики на обследование для исключения аномалий в количестве или структуре хромосом плода.
- Гематолог объединяет семейную и медицинскую историю с исследованием генов молодого человека с глубоким венозным тромбозом (ГВТ), чтобы оценить преимущества и риски от введения антикоагулянтной терапии.
- В онкологии применяют микрочиповый анализ экспрессии генов опухоли для определения прогноза и выбора тактики лечения.
- Онколог тестирует пациентов на наличие генетических вариантов, которые могут предсказать хороший ответ или неблагоприятную реакцию на химиотерапевтический препарат.
- Судебно-медицинский патолог использует базы данных генетических полиморфизмов в анализе образцов ДНК, полученных из останков жертв и их родственников, чтобы идентифицировать погибших (например, 11 сентября 2001 г. при нападении на Центр международной торговли в Нью-Йорке).
- Обнаружение сигнального пути онкогенеза, активизируемого соматической мутацией, привело к разработке мощного специфического ингибитора данного пути, который успешно используют в лечении раковых опухолей.

Генетические принципы и подходы не ограничиваются одной медицинской специальностью или субспециальностью, а проникают в различные области медицины. Для того чтобы пациенты и их семьи получили максимальную пользу от расширяющихся генетических знаний, все врачи должны понимать основные принципы генетики человека. Эти принципы включают: существование альтернативных форм генов (**аллелей**) в популяциях; возможность появления сходных **фенотипов**, вызванных мутациями или вариантами различных генов; понимание того, что семейное заболевание может возникать вследствие вариантов генов, которые вызывают восприимчивость к болезни при взаимодействии генов между собой и с окружающей средой; роль соматических мутаций в развитии рака и старении; возможность пренатального диагноза, доклинического тестирования и массового скринингования населения; перспективы больших возможностей генотерапии. Эти понятия в настоящее время влияют на всю медицинскую практику и в будущем станут только более важными.

Классификация генетических заболеваний

Для клинической практики главное значение генетики — объяснение роли генетических вариантов и мутаций в предрасположенности к болезни, изменении ее течения или в самой причине болезни. Фактически любая болезнь возникает в результате комбинированного действия генов и среды, но относительная роль генетического компонента может быть большей или меньшей. Среди заболеваний, вызванных целиком или частично генетическими причинами, выделяют три основных типа: хромосомные, моногенные и многофакторные болезни.

При **хромосомных болезнях** дефект вызван не единичной ошибкой в генетическом коде, а избытком или недостатком генов, содержащихся в целых хромосомах или хромосомных сегментах. Например, появление дополнительной копии одной хромосомы 21 приводит к специфическому заболеванию, синдрому Дауна, даже если ни один индивидуальный ген в хромосоме не поврежден. Как отдельная группа, хромосомные болезни встречаются достаточно часто, поражая около 7 на 1000 живорожденных и вызывая примерно половину всех спонтанных абортс первого триместра. Эта группа заболеваний обсуждается в главе 6.

Моногенные болезни вызываются мутациями в отдельных генах. Мутация может находиться только в одной хромосоме пары, сочетающейся с нормальной аллелью в гомологичной хромосоме, или в обеих хромосомах пары. В некоторых случаях мутация обнаруживается в митохондриальном, а не ядерном геноме. В любом случае причиной является критическая ошибка в генетической информации, несомой единственным геном. Моногенные заболевания, например муковисцидоз, серповидноклеточная анемия, синдром Марфана, обычно имеют характерное распределение больных в родословной. Большинство таких дефектов очень редки, с частотой не выше чем 1 на 500–1000 человек, обычно значительно реже. Хотя каждое из заболеваний встречается относительно редко, моногенные болезни в целом вызывают значимую часть болезней и смертей. Рассматривая население в целом, отметим, что моногенные болезни вызывают заболевания в течение жизни примерно у 2% человек. В популяционном исследовании, включившем более чем 1 млн живорожденных детей, частота серьезных моногенных заболеваний в детской популяции была оценена как 0,36%; среди госпитализированных детей, вероятно, от 6 до 8% имеют моногенные заболевания. Эти заболевания обсуждаются в главе 7.

Многофакторное наследование ответственно за большое число болезней, которые имеют генетический вклад, что подтверждается повышен-

ным риском повторения у родственников больных или повышенной частотой у однояйцовых близнецов, а отмечаемый в семьях тип наследования не соответствует характерным для моногенных заболеваний типам. Многофакторные болезни включают врожденные пороки развития, например болезнь Гиршпрунга, расщелины губы и неба, врожденные пороки сердца, а также много частых заболеваний, проявляющихся у взрослых, как, например, болезнь Альцгеймера, диабет, гипертония. При многих этих заболеваниях не найдено единичных мутаций в генетической информации. Вероятно, эти болезни возникают в результате взаимодействия двух и более различных генов, вместе производящих или предрасполагающих к серьезным дефектам, часто совместно с факторами окружающей среды. Оценка влияния многофакторных болезней такова: от 5% в детской популяции до более чем 60% в популяции в целом. Эти заболевания рассматриваются в главе 8.

● ВПЕРЕД!

За 50 лет профессиональной работы сегодняшнего выпускника и аспиранта всегда происходят значительные изменения в исследовании, развитии и использовании знаний в генетике и геномике, а также в использовании инструментальных средств

в медицине. Однако трудно представить себе, чтобы любой другой период смог охватить изменения большие, чем те, что произошли за последние 50 лет, в течение которых наши представления в этой области прошли путь от первого осознания роли ДНК как активного носителя наследственности, до открытия молекулярной структуры ДНК и хромосом и определения полного кода генома человека. И пока, судя по ускоряющемуся темпу открытий в течение только прошлого десятилетия, можно быть уверенными в том, что мы еще лишь в начале революции в интеграции знаний генетики и геномики в практическое здравоохранение. Понимание языка и понятий медицинской генетики и оценка перспектив воздействия генетики и геномики на норму и патологию формируют основу пожизненного образования — неотъемлемую часть профессионального роста каждого медика.

Литература

- Guttmacher A.E., Collins F.S. Genomic medicine—a primer // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — N 347. — P. 1512–1520.
- Peltonen L., McKusick V.A. Genomics and medicine. Dissecting human disease in the postgenomic era // *Science.* — 2001. — N 291. — 1224–1229.
- Willard H.F., Angrist M., Ginsburg G.S. Genomic medicine: genetic variation and its impact on the future of health care // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 2005. — N 360. — P. 1543–1550.



Геном человека и хромосомные основы наследственности

Чтобы оценить значения генетики для медицины, необходимо понимать природу наследственного материала, знать, как он упакован в *геноме* и как передается от клетки к клетке в ходе деления и от поколения к поколению в процессе воспроизводства. Геном человека состоит из больших количеств ДНК, которая определяет своей структурой генетическую информацию, необходимую для всех аспектов эмбриогенеза, развития, роста, метаболизма и воспроизведения — по существу, для всего, что позволяет человеку функционировать как организм. Каждая ядерная клетка в организме несет свою собственную копию генома, который содержит около 25 000 **генов**. Гены, рассматриваемые здесь просто как единицы генетической информации, закодированные в ДНК генома, организованы в ядре каждой клетки в виде линейных органелл, называемых **хромосомами**. Влияние генов и генетики на состояние здоровья весьма велико, и причины этого лежат в информации, закодированной в ДНК, формирующей геном человека. Наши знания природы и состава генов и человеческого генома экспоненциально возрасли в течение нескольких последних десятилетий, достигнув высшей точки в ходе расшифровки последовательности ДНК фактически всего генома человека в 2003 г.

Каждый биологический вид имеет характерный хромосомный состав (**кариотип**) с точки зрения количества и морфологии хромосом, которые создают геном. Гены расположены вдоль хромосом в линейном порядке, каждый ген имеет точную позицию или **локус**. **Карта генов** отображает позиции генов в хромосомах и характерна для каждого вида и индивидуума в пределах вида.

Исследованием хромосом, их структуры и особенностей наследования занимается **цитогенетика**. Начало современной цитогенетики человека, как науки, датируют 1956 г., когда было установле-

но, что нормальное число хромосом у человека — 46. С того времени стало известно очень многое о хромосомах человека — их структура в норме, молекулярный состав, локусы генов, которые они содержат, многочисленные и разнообразные аномалии.

Анализ хромосом и генома стал важной диагностической процедурой в клинической медицине. Здесь указаны некоторые из приложений цитогенетики, более подробно разбираемые в последующих главах.

Клиническая диагностика. Многочисленные заболевания, включая некоторые частые, например синдром Дауна, связаны с микроскопически видимыми изменениями в количестве или структуре хромосом, что обуславливает необходимость хромосомного или геномного анализа для диагностики и генетического консультирования (см. главы 5 и 6).

Картирование и идентификация генов. Главная цель медицинской генетики сегодня — картирование генов на хромосомах и объяснение их роли в развитии болезней. Эта тема подробно обсуждается в главе 10.

Цитогенетика рака. Геномные и хромосомные изменения в соматических клетках связаны с возникновением и развитием многих типов рака (см. главу 16).

Пренатальная диагностика. Хромосомный и геномный анализ — важная процедура в пренатальной диагностике (см. главу 15).

Умение интерпретировать цитогенетическое заключение и некоторое знание методологии, возможностей и ограничений хромосомных исследований — ценный профессиональный навык врачей и других специалистов, связанных с уходом за пациентами с врожденными дефектами, умственной задержкой, нарушениями полового развития и многими типами рака.