



Генетические полиморфизмы и акушерские риски



зав.курсом медицинской генетики ФГБОУ
СОГМА МЗ РФ. доцент, к.м.н. акушер-
гинеколог, генетик Гетоева Залина
Казбековна

Жизнь и Здоровье



Окружающая среда



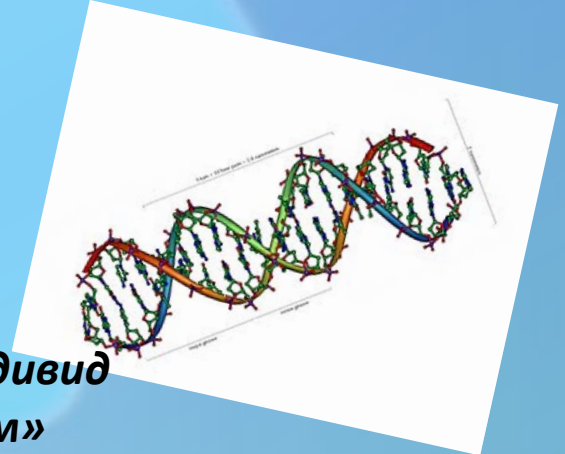
Случайные факторы



Воздействие



Генотип



«Мы можем только предсказать вероятность того, что индивид будет вести себя некоторым определенным образом»

Эйнштейн

Фенотип и генотип

Фенотип (от греч. phainon - обнаруживающий, являющийся и typos - отпечаток, образец) - обозначает всю совокупность признаков конкретного организма

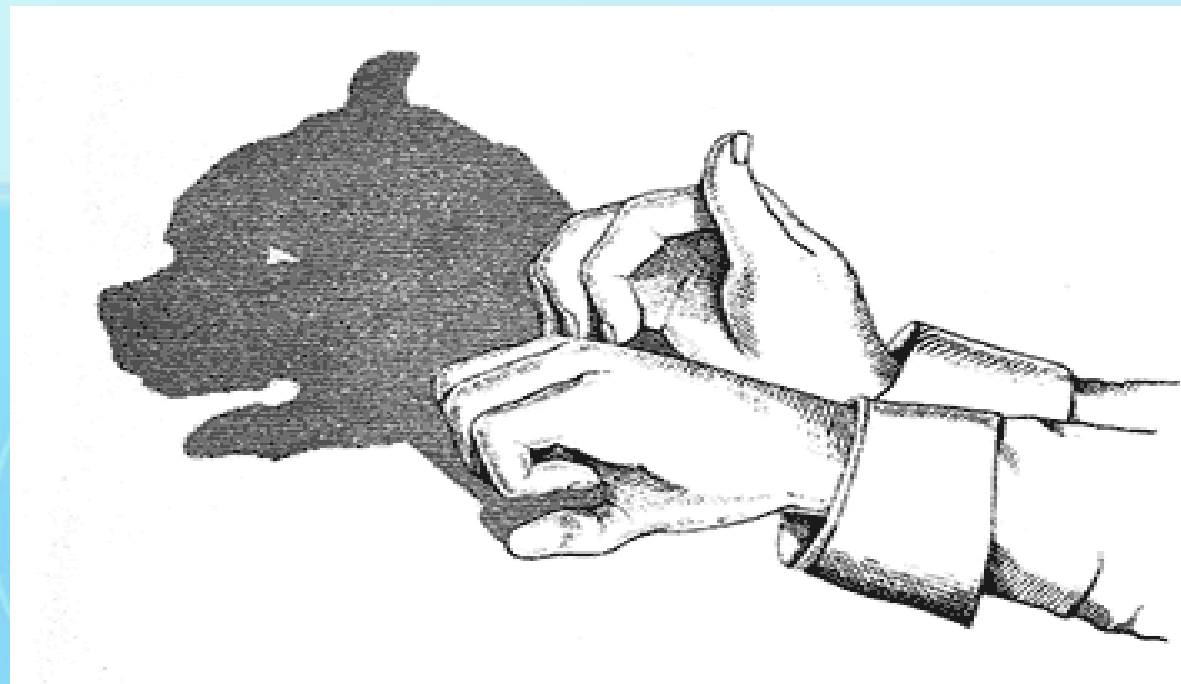
Генотип (от греч. genos - род, происхождение и typos – образец, отпечаток) - совокупность всех наследственных факторов организма



Театр теней

*Уточняйте значение слов, и вы избавите мир от
половины заблуждений*

Декарт



**Все общеклинические исследования в медицинской практике – анализ
фенотипа в определенный момент времени**

Генотипирование – анализ нуклеотидной последовательности ДНК

Генетический полиморфизм

- Генетический полиморфизм - сосуществование в пределах популяции двух или нескольких различных наследственных форм, находящихся в динамическом равновесии в течение нескольких и даже многих поколений.
- Различные варианты одного гена называются аллельными вариантами или **аллелями**.
- Разные аллели могут иметь разное фенотипическое проявление

Фенотипические проявления генного полиморфизма

- фенотипически не выраженные (например, полиморфные участки ДНК, используемые для идентификации личности молекулярно-генетическими методами);
- вызывающие фенотипические различия (например, в цвете волос или росте), но не предрасположенность к заболеванию;
- играющие некоторую роль в патогенезе заболевания (например, при полигенных болезнях);
- играющие основную роль в развитии заболевания

Заболевания, связанные с генетическими дефектами

- **Наследственная болезнь** — болезнь, для которой этиологическим фактором является генная, хромосомная или геномная мутация.
- **Мультифакториальные болезни**
(Болезни с наследственной предрасположенностью) — болезни, которые развиваются в результате взаимодействия определённых комбинации аллелей разных локусов и специфических воздействий факторов окружающей среды.

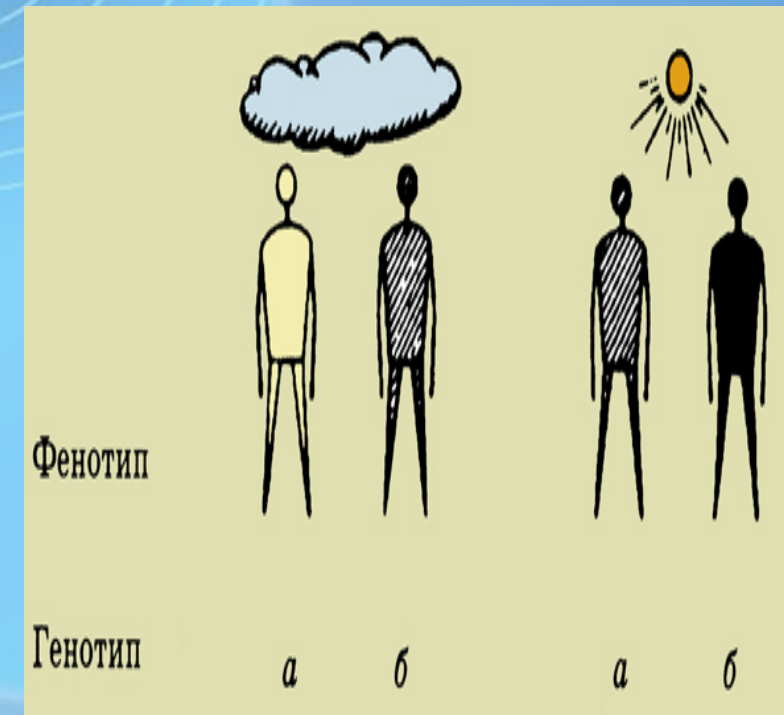
Двойственная природа мультифакториальных заболеваний

Генетические факторы

1. Половые различия
2. Этнические различия
3. Роль кровного родства
4. Конкордантность близнецов
5. Семейное накопление

Средовые факторы

1. Географические различия
2. Социально-экономические различия
3. Сезонные колебания заболеваемости
4. Долголетние колебания (цикличность)
5. Состояние матери



ЭТАПЫ РЕАЛИЗАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ В КЛЕТКЕ ДНК → РНК → БЕЛОК



РЕПЛИКАЦИЯ



ТРАНСКРИПЦИЯ



ПРОЦЕССИНГ



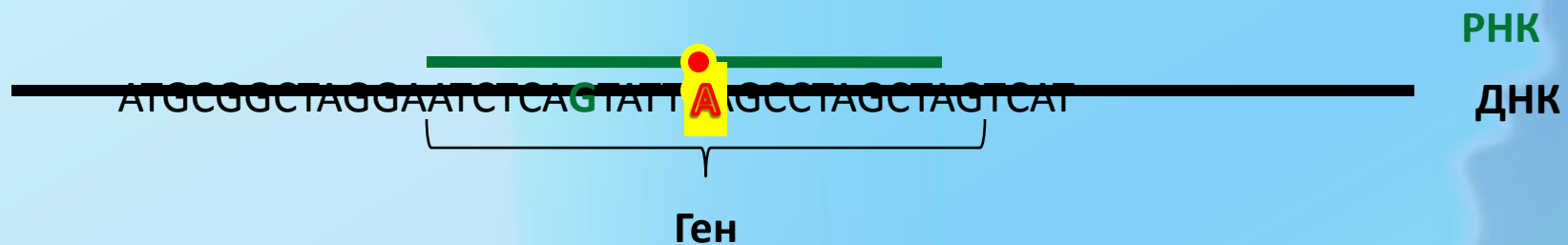
ТРАНСЛЯЦИЯ



ФОЛДИНГ



Белковая цепь



Мутация — изменение в наследственных структурах (ДНК, ген, хромосома, геном).

Мутациями называются скачкообразные и устойчивые изменения единиц наследственности

генная — изменение последовательности нуклеотидов в определенном участке молекулы ДНК;

- **структурная** — приводящая к протяженному (мульти-нуклеотидному) дефекту гена;

- **точковая (точечная, SNP)** — затрагивающая один нуклеотид либо 1—2 соседних нуклеотида;

хромосомная — любое нарушение структуры хромосом (деления, дупликация, инверсия, транслокация).

геномная — изменение числа хромосом

- **полиплоидия** - кратное гаплоидному числу

- **анеуплоидия** - некратное

SNP (Single Nucleotide Polymorphism)

- это однонуклеотидные позиции в геномной ДНК, для которых в некоторой популяции имеются различные варианты последовательностей (аллели), причём редкий аллель встречается с частотой не менее 1%.★

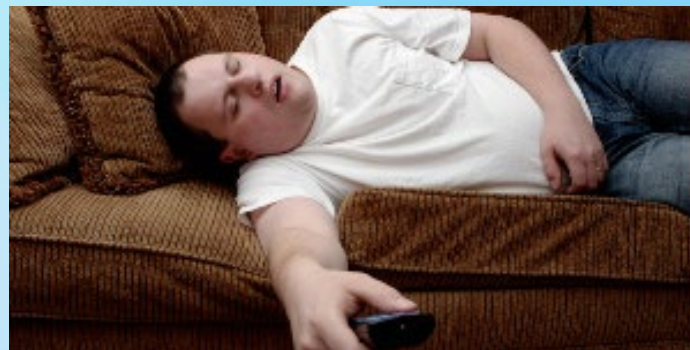
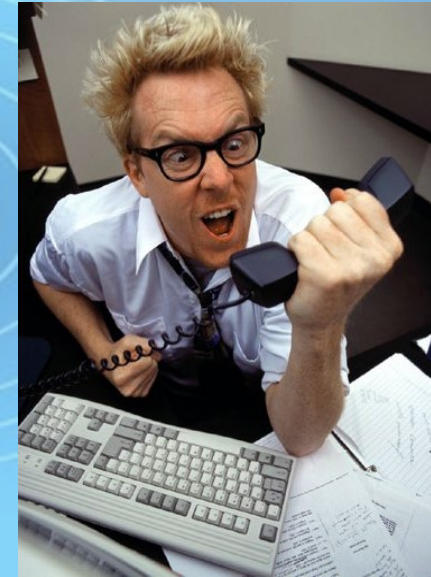
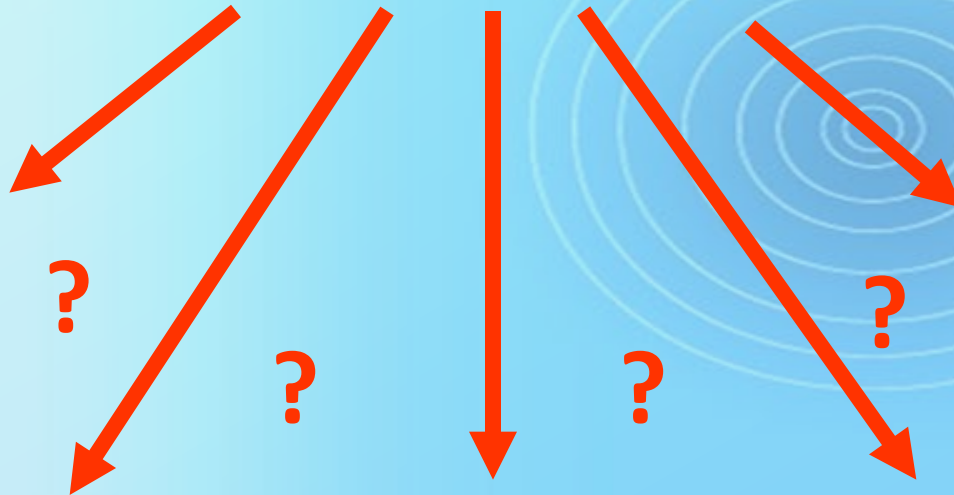
- *По различным оценкам в геноме человека 3 - 10 миллионов SNP.*

Генетический полиморфизм - сосуществование в пределах популяции двух или нескольких различных наследственных форм, находящихся в динамическом равновесии в течение нескольких и даже многих поколений.

Мультифакториальная патология

- Генетический полиморфизм СВЯЗАН с определением предрасположенностью к развитию заболевания
- Заболевание возникает при ВЗАИМОДЕЙСТВИИ различных факторов (генетических и негенетических)
- Один полиморфизм может быть связан С РАЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
- Разные факторы влияют на развитие заболевания ПО-РАЗНОМУ
- Разные факторы влияют на развитие заболевания С РАЗНОЙ СИЛОЙ

Какие факторы внешней среды
могут претендовать на роль
главных причин
прогрессирующего роста
заболеваемости МФЗ?





Беременность

Выживание «аллогенного» плода в организме матери обеспечивается комплексом анатомических, гормональных и иммунологических механизмов, большинство из которых действует на уровне маточно-плацентарного барьера.



Возможные механизмы развития патологии беременности при гипергомоцистеинемии

Гомоцистеин

↓
Тромбоз сосудов
Васкулиты

↓
Нарушение маточно-плацентарного
и фетоплацентарного кровообращения

↓
Самопроизвольный аборт
Внутриутробная задержка развития плода
Внутриутробная гибель плода
Отслойка плаценты
Гестоз, преэклампсия
Плацентарная недостаточность

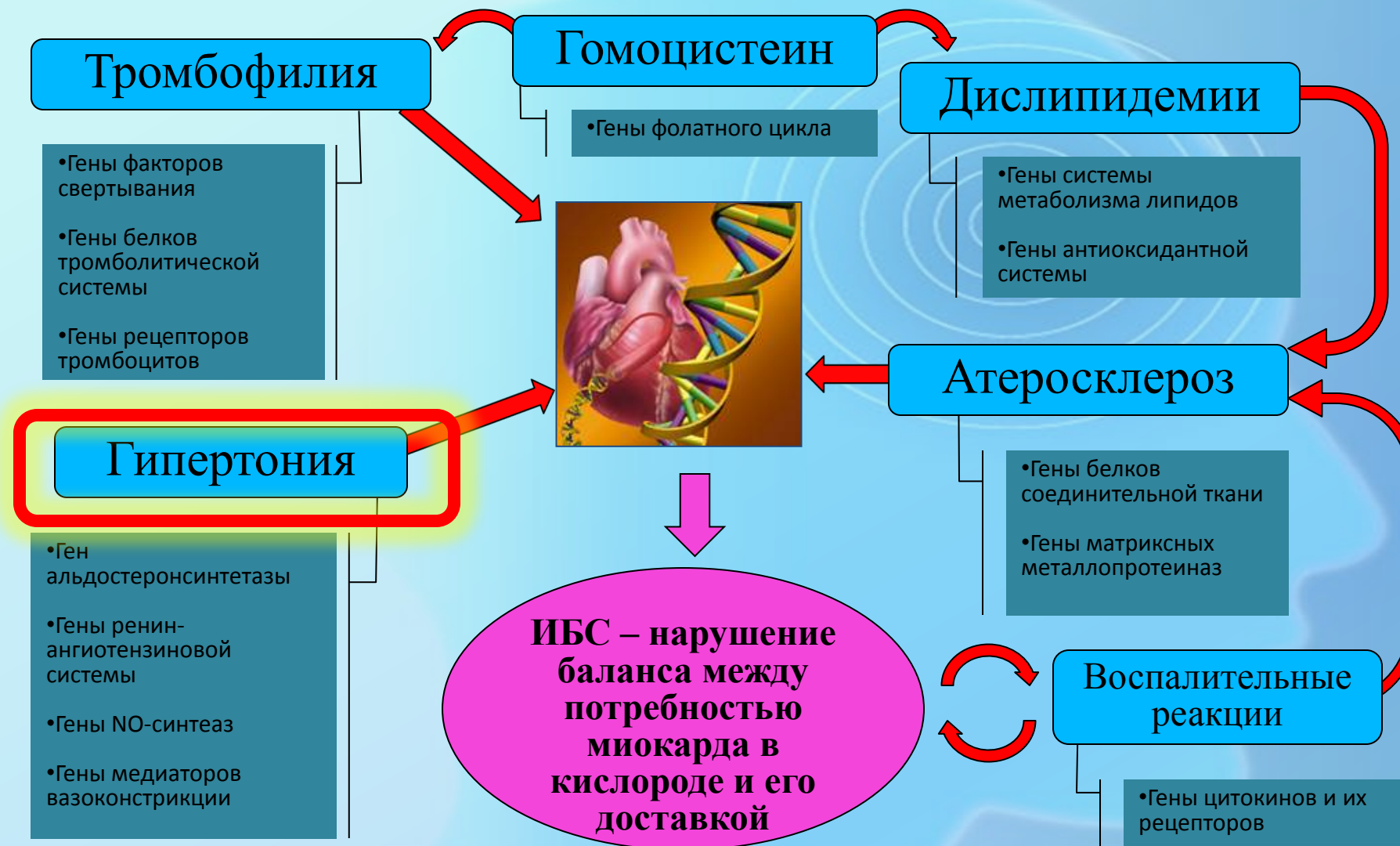
Уровень гомоцистеина в крови обратно пропорционален массе плода и новорожденного



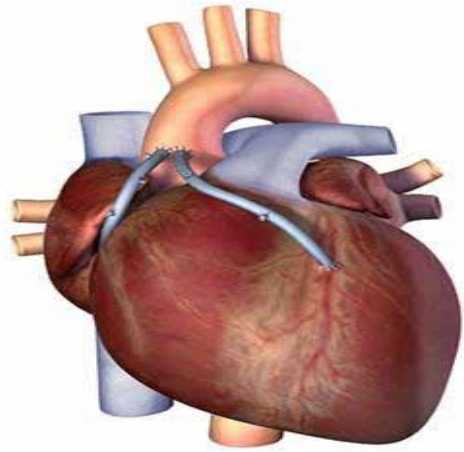
Предрасположенность к гипертонии при беременности



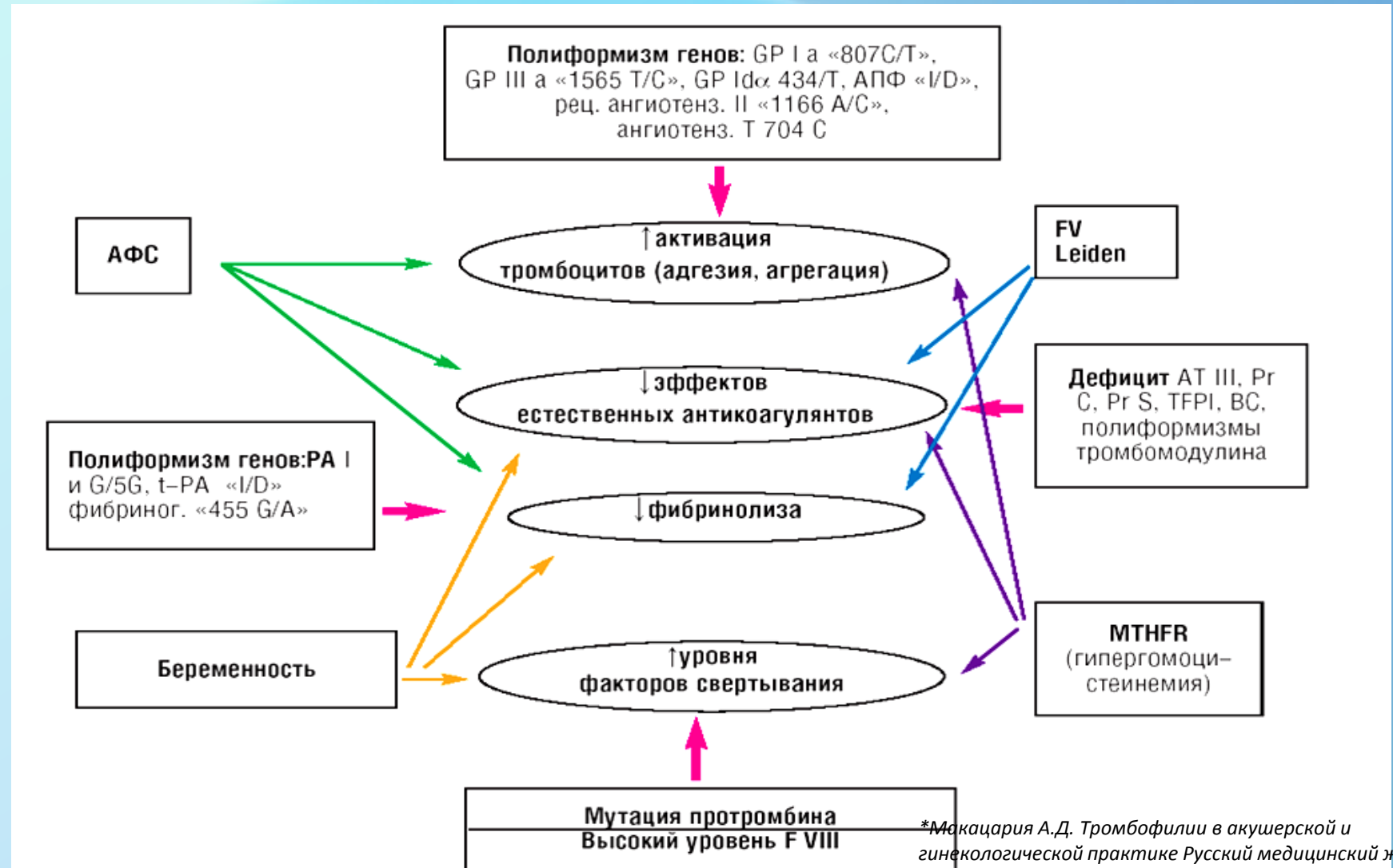
Гены, связанные с патогенезом ИБС



Синергизм тромбофилических состояний



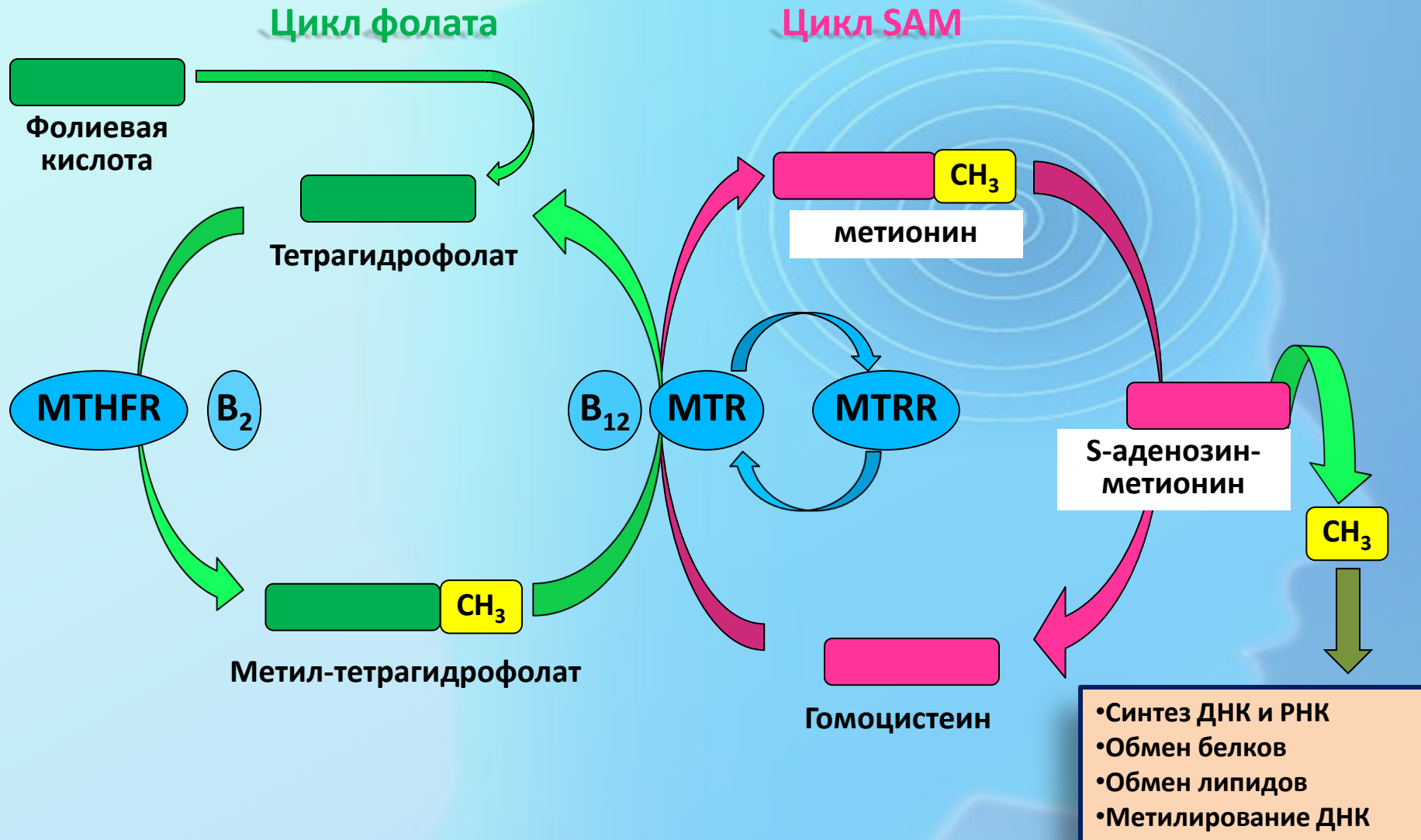
zygote.com



Результаты генотипирования

Генный полиморфизм	К. 31 год . Бер-ть 12 нед.	Б. 24 года Бер-ть 25 нед.
<i>Плазменное звено гемостаза</i>		
<i>Свертывающая система</i>		
F2: 20210 G>A (Фактор II, протромбин)	G/G	G/G
F5: <u>Лейден мутация</u> , 1691 G>A (Arg506Gln) (Фактор V)	G/G	G/G
FGB: -455 G>A (Фактор I, Фибриноген beta-субъединица, F1)	G/G	G/G
<i>Система фибринолиза</i>		
SERPINE1 (PAI-1): -675 5G>4G (Ингибитор активатора <u>плазминогена</u> типа I)	5G/4G	5G/4G
<i>Тромбоцитарное звено гемостаза</i>		
ITGA2: 807 C>T (F224F) (Гликопротеин Ia (VLA-2 <u>рецептор</u>))	C/C	C/C
ITGB3: 1565 T>C (L33P) (Гликопротеин IIIa (GpIIIa), интегрин бета-3 (тромбоцитарный <u>рецептор фибриногена</u>))	T/T	T/T
<i>Гены ферментов фолатного цикла</i>		
MTHFR: 677 C>T (Метилентетрагидро-фолат <u>редуктаза</u>)	C/C	C/C
MTHFR: 1298 A>C (E429A) (Метилентетрагидро-фолат <u>редуктаза</u>)	A/C	A/A
MTR: 2756 A>G (D919G) (Метионин <u>синтаза</u>)	G/G	A/A
MTRR: 66 A>G (I22M) (Метионин-синтаза- <u>редуктаза</u>)	G/G	A/G

Внутриклеточный метаболизм фолатов



Фолаты — обязательное назначение.

Для профилактики ДНТ, других пороков развития и осложнённого течения беременности всем без исключения женщинам, готовящимся к зачатию, необходимо в течение 3 мес прекоцепционного периода и как минимум на протяжении I триместра гестации принимать фолаты (оптимально в составе фолатсодержащих комплексов) в дозировке 400–800 мкг/сут.

В группах высокого риска ДНТ доза должна быть увеличена до 4000 мкг/сут (под контролем содержания гомоцистеина в крови).

Неназначение фолиевой кислоты, предписанной порядками оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями, разработанными и утверждёнными в соответствии с частью 2 ст. 76 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», причисляют к дефектам оказания медицинской помощи.

Назначение фолиевой кислоты мужчине в программах ПП может быть уместно в случае нарушений сперматогенеза.



Метафолин (метилфолат) – активная форма фолиевой кислоты позволяет обеспечить фолатами большинство женщин вне зависимости от полиморфизма гена MTHFR

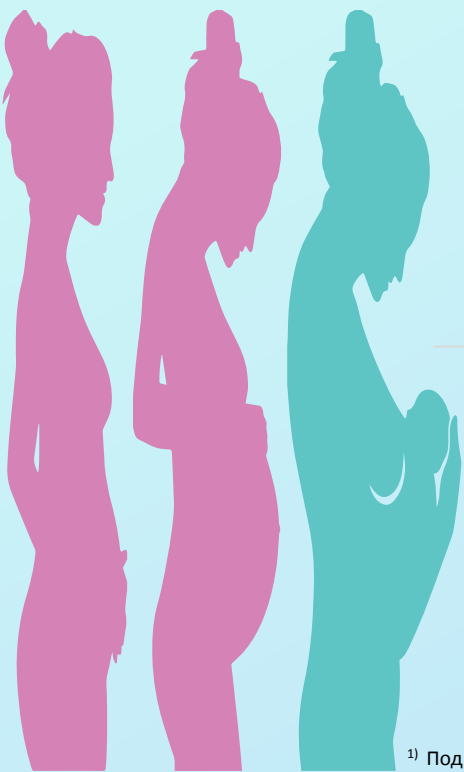
Реакции превращения фолиевой кислоты, ведущие к образованию активного метаболита



Не требуется метаболических превращений для образования активного метаболита



Элевит – линейка из трех витаминно-минеральных комплексов, которая предлагает индивидуальный подход к каждой женщине и заботится о рождении здорового ребенка

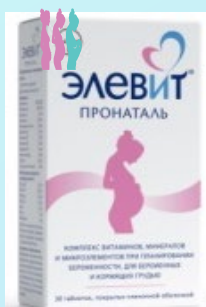


Для женщин с осложненным анамнезом

Для женщин без осложненного анамнеза

Планирование и 1 триместр

Элевит Пронаталь



Элевит Пронаталь с первых дней и на протяжении всей беременности поддерживает правильное развитие ребенка, т.к. имеет полную¹⁾ формулу с 800 мкг фолиевой кислоты витаминами D, E и железом.

Элевит 1



Элевит Планирование и первый триместр⁴⁾ заботится о правильном формировании органов и систем ребенка с первых дней беременности, т.к. в отличие от других комплексов²⁾, имеет формулу с 400 мкг метафолина³⁾, йодом и железом.

Беременность 2-3 триместры

Элевит Пронаталь



Элевит Пронаталь поддерживает правильное развитие систем и органов ребенка, т.к. имеет полную формулу¹⁾ с витаминами D, E и железом

Кормление

Элевит Кормление



Элевит Кормление⁴⁾ – формула с витаминами и минералами усиленная йодом, железом и Омега-3, для поддержки матери и ребенка

¹⁾ Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку

²⁾ По результатам исследования проведенного ЗАО ДСМ групп по состоянию на август 2017

³⁾ В пересчете на фолиевую кислоту ⁴⁾ Имеют регистрационный статус «БАД»

Генотипирование при беременности – что делать дальше?

Диагностика

общеклиническое обследование!

Медико-генетическое консультирование

Предсказательная медицина

Определение риска развития мультифакториальных заболеваний

Определение генетической **предрасположенности!!!**

(«сильного» и «слабого» звена)

Прогноз

Терапия

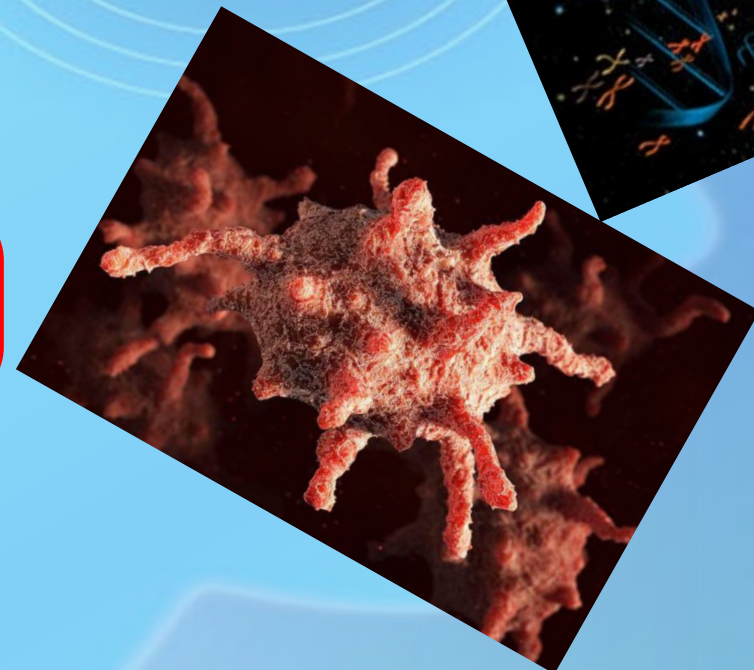
Определение ведущего патогенетического звена

Выбор терапии

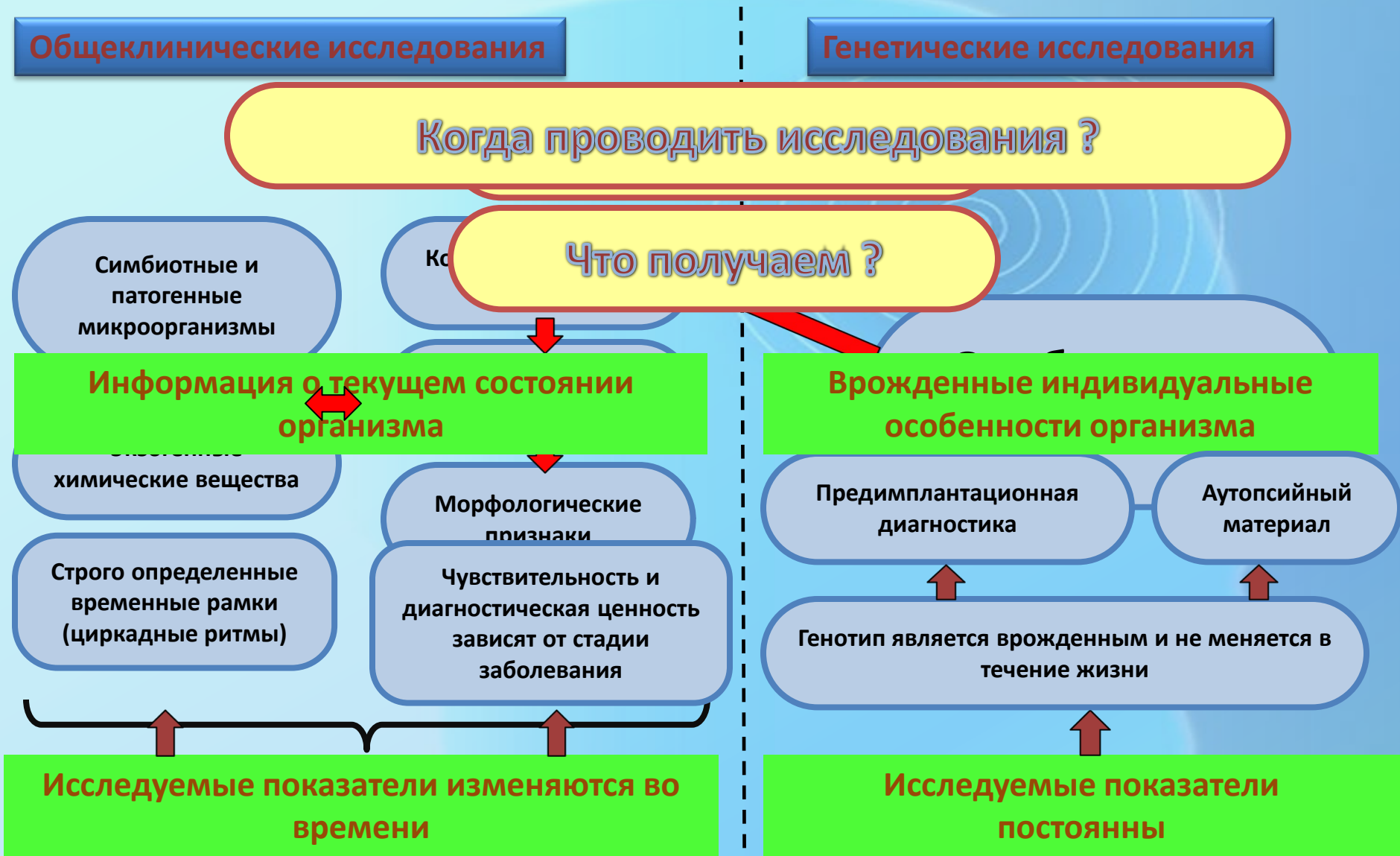
Индивидуальный подбор!!!!!!!!!!

Идентификация

Генеалогия



Сравнение генетических и общеклинических исследований



Открытие генетической информации о полиморфизмах и акушерские риски



- Существует чрезвычайно высокий уровень интереса к генетическому тестированию предрасположенности к широко распространенным заболеваниям

- **Ожидания от возможностей генетического тестирования сильно завышены**

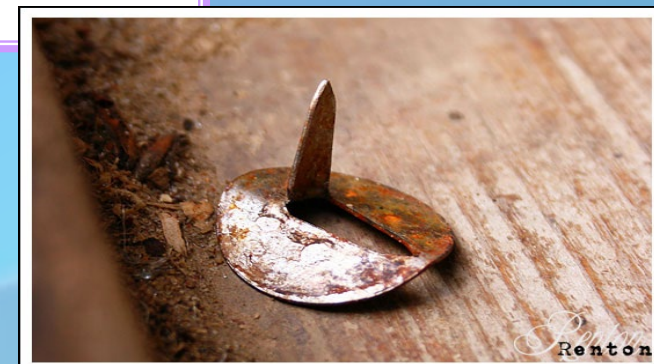
- Большинство тестов не предназначены для применения у здоровых людей
- Чем больше тестов выполняется, тем больше вероятность обнаружить, что «что-нибудь не так»



- Психологические риски не особо большие, но все же
- Ненужные медицинские манипуляции при беременности
????????????????????????????????

Тестирование на подверженность риску осложнений при беременности можно проводить только у женщин с осложненным семейным анамнезом!!!!!!!!!!!!

ГВОЗДЬ НА ДОРОГЕ - БЕРЕГИ КОЛЕСА



«Предиктивное генетическое тестирование: наука, медицина и общество»

Наука:

■ Существует острая необходимость проспективной валидации генетических панелей, используемых для оценки риска, а также изучение эффектов открытия генетической информации: влияние на изменение образа жизни, психологические эффекты.

Медицина:

■ Главным фактором, который может повлиять на решение пройти генетический тест, является беспокойство о состоянии здоровья

■ Исследования показали, что психологический вред открытия генетической информации не очень велик и может корректироваться грамотным медико-генетическим консультированием

■ Большинство существующих на сегодняшний день генетических тестов **не предназначены для использования здоровыми людьми**

■ Низкие предиктивные возможности существующих тестов требуют грамотной интерпретации и участия МГ консультантов

PUBLIC INTEREST



Доктор, с помощью интернета я уже выяснил причины своих недомоганий...
Но решил зайти и к вам, чтобы услышать альтернативное мнение.



Благодарю за внимание!