

ГЕНЕТИКА В РЕВМАТОЛОГИЯТА

Р. Шумналиева и Зл. Коларов

Клиника по ревматология, МУ – София

GENETICS IN RHEUMATOLOGY

R. Shumnalieva and Zl. Kolarov

Clinic of Rheumatology, Medical University – Sofia

Резюме. Генетичните фактори и факторите на околната среда имат съществено участие в етиопатогенезата на аутоимунните ревматични заболявания. Гените влияят на ензимната активност и синтеза на цитокини, кодират рецепторни активатори и т.н. Носителството на определени гени не само предопределя развитието на дадена болест, нейната клинична изява и начина на протичане, но влияе и върху ефекта от провежданото лечение. Обзорът има за цел да разясни основните генетични понятия, които имат отношение към предиспозицията към основните ревматични болести, като законите на Мендел, пенетрантност и експресивна вариабилност, фенокопия и генетични варианти.

Ключови думи: генетика, дезоксирибонуклеинова киселина, ревматични заболявания

Summary. Genetic and environmental factors contribute significantly to etiopathogenesis of autoimmune rheumatic diseases. Genes affect enzyme activity and cytokine synthesis, encode receptor activators, etc. The presence of certain genes not only predetermines the occurrence of a disease, its clinical manifestation and mode of progression, but also influences the effect of therapy. This review clarifies basic genetic concepts, related with predisposition to main rheumatic diseases, such as Mendel's laws, penetrance and variable expression, phenocopies and genetic variants.

Key words: genetics, deoxyribonucleic acid, rheumatic diseases

Генетиката е наука за гените, наследствеността и изменчивостта на организмите.

Предполага се, че генетичните фактори участват в етиопатогенезата на различни възпалителни ставни заболявания (анкилозиращ спондилоартрит, псориазичен артрит, реактивни артрити, ревматоиден артрит – РА, и др.), системни заболявания на съединителната тъкан (системен лупус еритематозус – СЛЕ, прогресивна системна склероза и др.), кристални артропатии (подагра в отделни фамилии) и др. [17, 30, 32]. Това налага познаване и съвременна трактовка както на новите, така и на класическите генетични понятия за нуждите на ревматологичната научна и клинична практика.

Цел

Целта на обзора е да се изяснят:

1. Основните генетични понятия: унаследяване, пенетрантност, вариабилна експресивност, епистазис, генно взаимодействие и гени модификатори.
2. Концепцията за фенокопия и генокопия.
3. Преобладаващите генетични варианти при най-често срещаните ревматични заболявания.

Терминът генетика (от гръцки γεννώ – гено – раждам) е въведен от W. Bateson (1905 г.) за описание на унаследяването [12]. За родоначалник на генетиката се счита чешкият изследовател Gregor Mendel, който през 1866 г., въз основа на резултатите от опитите си със зелен грах, формулира трите основни закона на унаследяването [11, 21]. Те поставят фундамента на съвременната генетика и до момента остават непроменени.

F. Micher и сътр. идентифицират и впоследствие изолират ДНК (дезоксирибонуклеинова киселина) [13]. Биологичната роля на ДНК се установява по-късно (1944 г.) от O. Avery, C. MacLeod и McCarthy, които доказват, че тя е носител на генетична информация и се съдържа в повечето човешки и животински ядроносни клетки [10]. За откритието на двойноверижната структура на ДНК F. Crick и J. Watson получават Нобелова награда за физиология и медицина през 1962 г. [18, 28, 29]. През 1964 г. C. Yanofski и сътр. доказват, че последователността на нуклеотидите във веригата на ДНК съответства и предопределя подредбата и последователността на аминокиселините в белтъчната молекула [31].

Съвременният етап в развитието на генетиката се характеризира със:

- картиране (за първи път) на човешка хромозома № 22 през 1999 г.;
- картиране на гените на човешкия геном (2003 г.), включващ над 30 000 гена;
- изясняване връзката на огромен брой гени с различни вродени и придобити болести с моно- или полифакторно унаследяване;
- изясняване на механизмите на генно взаимодействие и на механизмите, чрез които съответните гени предопределят развитието на дадено заболяване [15].

ОСНОВНИ ПОНЯТИЯ В ГЕНЕТИКАТА

Генът е единица за наследственост, разположена върху определен участък от молекулата на ДНК. Състои се от два алела, единият унаследен от майката, а другият – от бащата. Всеки ген носи информация за проявява на отделен белег, например цвят на коса, ръст, телесна маса и др. На молекулярно ниво гените съдържат информация, необходима за синтезиране на различни аминокиселини и подредбата им по дължина на белтъчната молекула, т.е. информация за оформяне на фенотипа на индивида.

От съвременна гледна точка концепцията „един ген – един протеин“ е доста опростена, тъй като един ген може да предопредели синтеза на множество и различни продукти в зависимост от транскрипцията (преписването) на ДНК. Гените кодират нуклеотидни последователности в информационната РНК (рибонуклеинова киселина), транспортната РНК и рибозомната РНК, необходими за синтеза на белтъците.

Алелите са структурни състояния на гена, определящи неговата конкретна фенотипна изява (белег). Те се определят още и като алтернативни функционални състояния на гените.

Хромозоми са постоянни клетъчни ядрени структури, носители на ядрената наследственост. При човека те са 46, подредени в 23 двойки, унаследяващи се съответно от единия и от другия родител. Като полова се определя 23-ата двойка хромозоми – XX при жени и XY при мъже. За разлика от нея останалите хромозоми (от 1 до 22), които са еднакви и за двата пола, се наричат автозоми. Всяка хромозома се състои от центромер, който я разделя на късо (p) и дълго (q) рамо [25].

Локус – участък от молекулата на ДНК, съответно хромозомата, върху който е разположен даденият ген.

Хомозигот – в един локус са представени два еднакви алела.

Хетерозигот – в един локус са представени два различни алела.

Хемизигот – в един локус е представен само един алел, другият липсва.

Рецесивно унаследяване – наследствената болест се проявява само ако засегнатият индивид притежава два рецесивни паталогични гена. Това може да се случи, ако двамата родители са носители на паталогичния ген и болният е унаследил по един паталогичен рецесивен ген от всеки от своите родители. Най-често родителите са здрави хетерозиготни носители. Вероятността да се роди болно дете е 25% [7].

Доминантно унаследяване – доминантните алели налагат своите свойства си върху рецесивните алели. Характерно за този тип унаследяване е, че има болни индивиди във всяко поколение на засегнатото родословие. Засегнати са и двата пола. Болният задължително е носител на доминантния паталогичен ген и обикновено е хетерозиготен индивид. При брак между него и здрав човек вероятността да се родят здрави и болни деца е 50%. Здравите потомци не предават заболяването на следващите поколения [6].

Кодоминантно унаследяване – и двата алела се изявяват във фенотипа на индивида. Поради това при този тип унаследяване пълната клинична картина на заболяването се проявява при хомозиготните носители на паталогичния ген. При хетерозиготните индивиди и нормалният, и паталогичният ген се изявяват във фенотипа на индивида [4].

Генотип – съвкупността от алели (фенотипно, външно изявените и неизявените, но генотипно съхранени, най-често това са рецесивни белези на индивида).

Фенотип – външна изява на генетичната информация на индивида, която варира в зависимост от вероятността да се изяви и активността на изява на съответния белег [4, 5].

Вероятността за изява на мутирания ген във фенотипа на индивида, която води до съответна клинична картина, се нарича **пенетрантност**. Определя се от отношението на броя на болните към общия брой на носителите на съответната гена мутация. При пенетрантност 100% клинични прояви се наблюдават при всички хетерозиготни носители на гена. При непълната пенетрантност (< 100%) фенотипната изява на мутирания ген прескача едно или няколко поколения. Пенетрантността зависи от други съпътстващи

генетични фактори и/или от фактори на околната среда.

Вариабилната експресивност отразява различната по тежест изява на гена във фенотипа на индивида. Подобно на пенетрантността тя зависи от други съпътстващи генетични фактори и/или от фактори на средата.

От казаното дотук следва изводът, че пенетрантността е *количествен*, а вариабилната експресивност – *качествен белег*.

Транскрипция – процес на презаписване на информацията от ДНК в молекули на информационна или матрична РНК (иРНК/мРНК) с помощта на ензима РНК-полимераза.

Транслация – превеждането на нуклеотидната последователност на молекулата на РНК в аминокиселинна последователност на синтезиращата се полипептидна верига.

Ексони – кодиращи участъци от ДНК, **интрони** – не кодиращи участъци от ДНК. Самото кодиране се определя като реализиране на генетичната информация за синтез на определен белтък.

Плейотропен ефект на мутантния ген – един абнормен ген предопределя различни фенотипни изяви в различни органи и системи.

Антиципация – тенденция за по-тежка клинична изява и по-ранно начало на автозомно-доминантно унаследената болест в следващото поколение. Дължи се на повтарянето на тринуклеотидни единици във или извън гените. По-големият брой на копията е свързан с по-тежка клинична картина.

Геномен импринтинг – активността на гена зависи от родителския му произход. Реализира се чрез метилиране на ДНК, което влияе на генната експресия. При нефункциониране на този механизъм настъпва патологична загуба на функция на интактен ген. Процесът е обратим в следващите поколения. Обект на генетичен импринтинг при човека са около 100 от 30 000 гена.

Герминативен мозаицизъм – част от гаметите са носители на генната мутация, а другите – не.

Соматичен мозаицизъм – мутацията възниква при деленето на зиготата или след това. Съответните тъкани съдържат две или повече клетъчни линии, които се отличават генетично.

Носител на генетичната информация при човека е ДНК. Тя се състои от захарен остатък и ковалентно свързани към него бази:

- **пуринови:** съставени от два хетероциклически пръстена: аденозин (А) и гуанин (Г);

- **пиримидинови:** съставени от един хетероциклически пръстен: цитозин (Ц) и тимин (Т) в ДНК и урацил (У) в РНК.

Структурата на ДНК (фиг. 1) представлява двойна спирала. Всяка от веригите е изградена от свързани помежду си мономерни единици (нуклеотиди) чрез ковалентни фосфодиестерни връзки. Фосфорната киселина на единия нуклеотид при 5' въглероден атом естерифицира хидроксилната група от 3' въглероден атом на пентозата на следващия нуклеотид.



Фиг. 1. Структура на ДНК

Двете молекули (вериги) ДНК са свързани със слаби водородни връзки между разположените една срещу друга бази. Аденин (А) се свързва специфично с тимин (Т) чрез две, а цитозин (Ц) – с гуанин (Г) чрез три водородни връзки, т.е. броят на адениновите е равен на тиминовите и съответно броят на цитозиновите – на гуаниновите бази. По този начин базовата структура на ДНК може да се определи чрез изчисляване процента на двойката Г-Ц бази [25].

Последователността на базите по веригата на ДНК кодира генетичната информация. Двете ДНК вериги на спиралата имат противоположен ход и са съответстващи една на друга. Последователността на базите в едната верига се описва в посока 5' към 3' – по посоката на синтез на нова ДНК при репликацията, т.е. в зависимост от удвояването на молекулите от веригата на ДНК в процеса на предаване на генетичната информация от поколение на поколение [2].

Три последователни нуклеотида от веригата на ДНК, наречени триплет или кодон, определят мястото на една аминокиселина в полипептидната белтъчна молекула. Комбинирането на четирите нуклеотидни бази дава възможност за 64 възможни кодона ($4^3 = 64$), които предопределят мястото на 20-те аминокиселини по дължината на белтъчната молекула [1, 2].

От казаното следва изводът, че ДНК кодът е богат, защото мястото на всяка аминокиселина в белтъчната верига се определя средно от 3 различни кодона, с изключение на някои аминокиселини, като метионин или триптофан, които се кодират от един, а други – като левцин и серин – от шест кодона [25].

Човешката ДНК е организирана в 46 хромозоми, които, както вече стана дума, се намират в клетъчното ядро. Изградени са от ДНК, образувача сложен комплекс с основни (хистони) и кисели (нехистоновите) протеини. Основната им структурна единица, наречена нуклеозома (фиг. 2), е изградена от сърцевина от 8 хистонове молекули – по две от H2A, H2B, H3 и H4 тип, около които е увита ДНК. Нуклеозомите са свързани помежду си с къси сегменти, в някои участъци на които се прикрепя H1 хистонов тип молекула. Образованата първична нуклеозомна нишка е с размер 10 nm.



Фиг. 2. Нуклеозома

Второто ниво на пакетиране на ДНК се характеризира с образуване на хроматинова фибрила с дебелина 30 nm. Нехистоновите белтъци образуват матрикса на хромозомата и изпълняват основна роля за регулация на генната активност и репликацията на ДНК. Към тях спада ензимът топоизомераза II [5].

Генетичната информация се реализира в два етапа:

I етап – транскрипция (преписване) – ДНК се трансформира в РНК чрез специфичен ензим – РНК полимераза в първичен РНК транскрипт, който се състои от 2 функционални и структурни

единици: интрони (некодиращи участъци от ДНК) и екзони (кодиращи участъци от ДНК). Интроните се отстраняват и екзоните формират матричната РНК [2, 25].

Счита се, че повече от 40% от гените за микро-РНК (много къси молекули, носещи фрагменти от генетичния код с дължина до 20 нуклеотида) са локализирани в интроните. Микро-РНК не кодира белтъци, но има важни регулаторни функции – например блокира изявата на отделни гени. Функцията на некодиращите участъци засега не е известна [16].

II етап – трансляция (пренасяне) – формираната матрична РНК се превежда в полипептидни, аминокиселинни последователности, които формират съответната белтъчна молекула.

Последователността на двойките бази по веригата предопределя специфичната биологична функция на ДНК при унаследяването. ДНК съхранява и предава специфичната последователност на двойките бази при делене на клетката – при митозата на соматичните и при мейозата на половите клетки. При деленето на съответната клетка двете вериги на всяка молекула ДНК се разделят и към тях се свързват специфични ДНК полимерази. Те свързват съответни нуклеотиди в последователност, съответна на наличната верига. По този начин се образуват две идентични двойноверижни ДНК молекули. Разстоянието между отделени места в хромозомите се измерва в килобази (kb – хиляди двойки бази) [25].

ОСНОВИ НА ГЕНЕТИЧНАТА ЕПИДЕМИОЛОГИЯ: МОДЕЛИ НА УНАСЛЕДЯВАНЕ

Голям брой състояния се унаследяват чрез изключително сложни механизми, но основните могоенни състояния се унаследяват по относително правилен начин според законите на G. Mendel:

Първи закон – закон за доминирането. При кръстосване на индивиди, различаващи се по една или няколко алтернативни двойки белези, в първото поколение (F1) се проявява само доминантният белег и се получава еднообразно потомство.

Втори закон – закон за разпадането. При кръстосването се нарушава еднообразието на хибридите и белезите се разпадат.

Трети закон – закон за независимото комбиниране. Гаметите се оплождат случайно и белезите, определяни от различни гени, се унаследяват по всички възможни начини [25].

Съществуват различни начини на унаследяване по тези закони и реализиране на генетич-

ната информация: автозомно-доминантно, автозомно-рецесивно, Х-свързано доминантно и Х-свързано рецесивно.

Автозомно-доминантно унаследяване

При автозомно-доминантно унаследените болести мутантният ген е:

- експресиран в хетерозиготно състояние в някоя от 22-те автозоми на човека,
- изявявен във фенотипа на индивида.

Рецесивният белег остава скрит с възможност за предаване и изява в следващото поколение при липса на доминантен алел в генотипа.

Сами по себе си гените не са нито доминантни, нито рецесивни. Изявата на съответния белег зависи от доминантността или рецесивността на съответния алел, изграждащ дадения ген, унаследен от единия или от другия родител.

При автозомно-доминантното унаследяване:

- белезите се проявяват предимно при хетерозиготите,
- всеки болен има поне един болен родител,
- рискът за всяко дете да бъде болно в семейство на болен хетерозигот и здрав брачен партньор е 50%,
- рискът е постоянен и не зависи от броя на родените деца,
- засягат се и двата пола, като за разлика от Х-свързаното при доминантното унаследяване е възможно предаване на мутирания ген от баща на дъщеря,

– болният от автозомно-доминантно унаследена болест рядко е хомозигот и поради това родителите му най-често са хетерозиготи, като в повечето случаи клиничната картина на болестта е тежка – сублетална или субвitalна. Тези болни раждат само болни деца [6].

В родословието на болни с автозомно-доминантно унаследени болести често се откриват роднини в различни поколения, носители на доминантния белег. В тези случаи само децата на засегнатите родители ще унаследят мутацията и ще развият симптоми, докато децата на незасегнатите родители няма да унаследят съответната мутация. Възможно е даден индивид да е носител на мутация с добре установено автозомно-доминантно унаследяване, но да не развие болестта или да има по-тежка клинична картина от очакваната [25].

Отклонения от правилата за автозомно-доминантно унаследяване са:

- Непълна пенетрантност – носителството на мутирания ген се изявява клинично във фенотипа на част, а не на всички носители и е

възможно белегът да не се изяви в едно или няколко поколения.

- Слаба или липсваща вариабилна експресивност – различна степен на изява на мутирания ген.

- Късна поява на болестта въпреки генетичната предиспозиция за нейното развитие по време на гаметогенезата.

- Плейотропен ефект на мутантният ген – един абнормален ген предопределя множество фенотипни изяви в различни органи и системи.

- Антиципация – тенденция за по-ранно начало и по-тежка изява на автозомно-доминантно унаследеното заболяване в следващото поколение. Дължи се на увеличаване на тринуклеотидни единици във или извън гените. По-големият брой на повторенията е свързан с по-тежка клинична картина.

- Геномен импринтинг.
- Нововъзникнала мутация в единична герминативна клетка.
- Герминативен мозаицизъм – родословието имитира автозомно-рецесивно унаследяване.
- Соматичен мозаицизъм – две или повече генетични клетъчни линии в различните соматични клетки. Клиниката зависи от етапа на възникване на мутацията [6, 25].

Автозомно-рецесивно унаследяване

При автозомно-рецесивно унаследените болести мутантният ген е:

- локализиран върху една от 22-те автозоми;
- експресиран е в хомозиготно състояние (aa).

При хетерозиготните носители (Aa) липсва клинична изява. Въпреки това при някои от хетерозиготните носители определени автозомно-рецесивни болести могат да се изявят клинично с отделни симптоми.

Честотата на автозомно-рецесивно унаследените болести е малка. Срещат се в спорадични, изолирани случаи и при кръвнородствени бракове.

Основните характеристики на автозомно-рецесивно унаследяваните болести са:

- хоризонтално разпространение на болестта в засегнатата фамилия,
- рискът за потомството е 25%,
- болестта се среща при мъжете и при жените, т.е. полът не влияе върху клиничната експресия на автозомно-рецесивния ген,
- преобладават имунодефицитните състояния и ензимопатиите,
- най-често започват рано, непосредствено след раждането,

– хомозиготното носителство на автозомно-рецесивния патологичен ген е с много тежка клинична изява до летален изход.

При брак между болен хомозиготен и здрав хетерозиготен носител на един и същ автозомно-рецесивен ген се наблюдава псевдодоминантно, вертикално предаване на болестта на някои от децата.

Автозомно-рецесивно се унаследяват генетични дефекти в хуморалния имунитет като: селективен IgA дефицит; селективен дефицит на подкласове на IgG; тежък комбиниран имунен дефицит, дължащ се на намалена или липсваща продукция на Purine-Nucleoside-Phosphorylase (PNP); ретикуларна дисгенезия; МНС (Major Histocompatibility Complex) клас II дефицит – т.нар. Bare Lymphocyte Syndrome; конгенитален TCR (T-cell receptor) имунодефицит; CD8 (Cluster of Differentiation 8) и CD7 лимфоцитен дефицит; дефицити на компоненти от системата на комплемента като – C1q, C3, C4, B, D, H, I, DAF (Delay Accelerating Factor), CD59 и др. [7, 25].

Х-свързано доминантно унаследяване

За разлика от автозомно-доминантните Х-свързаните доминантно унаследени заболявания зависят от пола на индивида, като мутиралият ген е локализиран върху Х-хромозомата и се проявява в хетерозиготно или хомозиготно състояние.

В семейства с болен баща хомозигот и здрава майка синовете са здрави, тъй като са унаследили „здрава“ Х-хромозома от майката и „здрава“ У-хромозома от бащата, а дъщерите хетерозиготи са болни, защото едната от двете им Х-хромозоми е носител на доминантната болестна мутация, унаследена от бащата.

Шансът жена с Х-свързана доминантна мутация да предава мутацията с всяка своя бременност е 50%, без значение пола на детето. И обратно: Х-свързаните доминантни мутации се предават от клинично болни бащи на всички дъщери, но не и на синовете, тъй като те получават от бащата У-, но не и увредената Х-хромозома. В родословието на фамилии с Х-свързани доминантно унаследени състояния често се срещат индивиди от различните поколения с една и съща мутация.

Подобно на автозомно-доминантното унаследяване, боледуват само деца на родители, носители на мутацията, а деца на клинично здравите родители не боледуват. Рискът е постоянен и не зависи от броя на родените болни деца.

Рядко болни жени с Х-свързано доминантно унаследяване са хомозиготи. В този случай клиничната картина на болестта е тежка, морбидният риск за поколението е 100% и за децата от двата пола.

Х-доминантният тип на унаследяване се характеризира с непълна пенетрантност, вариабилна експресивност, плейотропен ефект, антиципация, геномен импринтинг, соматичен мозаицизъм, герминативен мозаицизъм и de novo възникване на мутации [8, 25].

Х-свързано рецесивно унаследяване

При Х-свързаните рецесивно унаследени болести:

- мутиралият ген е локализиран върху Х-хромозомата,
- експресира се в хетерозиготно състояние при жените,
 - мъжете са хомозиготни носители с непълна пенетрантност на гена,
 - жените са хетерозиготни носители,
 - хомозиготното носителство е рядко поради леталния ефект на унаследения белег,
 - боледуват само индивидите от мъжки пол,
 - общият риск в потомството на хетерозиготна майка е 25%,
 - баща с Х-свързано рецесивно заболяване има 100% фенотипно здрави момчета и 100% фенотипно здрави дъщери, хетерозиготни носители на мутиралия ген.

Особености на Х-рецесивния тип на унаследяване:

- причина за клинична експресия на Х-рецесивния ген при жените най-често са бройни и структурни нарушения в половите хромозоми,
- възможна минимална клинична експресия при жени поради инактивация на Х-хромозомата чрез хетерохроматинизиране на едната от двете Х-хромозоми по време на ранното ембрионално развитие. Носителките се определят като манифестни носители. Тъй като Х-хромозомата е богата на гени, а У-хромозомата – бедна, инактивацията на Х-хромозомата и изключването ѝ от превеждане е уникален механизъм за балансиране на различното количество гени при мъжете и жените. Фактът, че някои ревматични автоимунни болести се срещат по-често при жените, в сравнение с мъжете, е възможно да се дължи на инактивация на Х-хромозомата (напр. прогресивната системна склероза) и допълнително въздействие на други фактори, например полови хормони и др. [9, 25].

ОТКЛОНЕНИЯ ОТ МЕНДЕЛОВИТЕ ЗАКОНИ

Описаните родословни модели са фундаментални принципи в генетиката. С напредването на познанието за гените и механизма на техните ефекти и въздействия са установени различни отклонения от описаните закони на G. Mendel. Подобни отклонения се наблюдават при моногенните болести, при които вариациите в клиничната картина, освен на непълна пенетрантност и вариабилна експресивност на гените, се дължат и на наличието на модифициращи гени – процес, наречен епистазис. Някои генетични заболявания имат комплексна, генетично-детерминирана патогенеза, поради което се определят като мултифакторни. Те се развиват под въздействие на различни генни локуси, фактори на околната среда или тяхното съчетание.

Епистазисът отразява взаимодействието между гените и по-конкретно взаимодействието между алелите от различни локуси. Фенотипната изява на един алел зависи от наличието и въздействието му с други алели, т.е. гените не функционират независимо един от друг, а съвместно в общата клетъчна среда, която осигурява взаимодействието между тях.

При позитивния епистазис двата гена предопределят съответния белег по един и същи механизъм, а при негативния – един белег се предопределя по различни механизми.

Спорен е въпросът, дали генното взаимодействие е отклонение от сумарния и умножението ефект.

Съществуват различни модели на генните взаимодействия (епистазис):

1. Комплементарно генно действие – експресията на конкретен белег се предопределя от два гена и от функционалните им продукти.

2. Доминантен епистазис – алел А доминира над ефекта на В или b алела.

3. Супресор – определен генетичен фактор потиска изявата на алел от друг локус [25].

Гените, с качествено ефект върху експресията на други гени, т.е. предопределящи изявата им, се определят като модифициращи.

Значителен е броят на непроучените варианти на генни взаимодействия, при които определени непатогенни гени, разпространени широко в популацията, влияят върху експресията на гени от други локуси и предизвикват появата на болест. При проучването и отчитането на генните взаимодействия трябва да се има предвид, че патогенетична роля изпълняват не само генетичните фактори и генните взаимодействия, но и фак-

торите на околната среда и конкретно тяхното взаимодействие с генотипа на индивида.

Генетичните рискови фактори и факторите на околната среда са с малък до среден риск за развитието на многофакторни, генетично детерминирани болести, за разлика от моногенните (Менделови) болести, при които рискът е голям.

Повечето ревматични болести са многофакторни. Малък е броят на моногенните заболявания, които се унаследяват според законите на G. Mendel.

Примери за моногенни, генетично детерминирани болести:

- наследствен автоинфламаторен синдром, който се характеризира с периодична треска.

- фамилна средиземноморска треска (Familial Mediterranean fever – FMF) – най-добре проучената болест от тази група. Касае се за аутозомно-рецесивно унаследено заболяване, което се среща предимно при лица от Средиземноморието и Средния изток. Генът, който го детерминира, е MEFV. Той кодира протеина пирин, медиращ освобождаването на IL-1 β (Interleukin 1 β), който предизвиква треска, серозит и синозит. Най-често срещаните мутации са M694V, V726A, M694I и M680I. Описани са и генетични варианти, които се срещат рядко. Съществуват и фамилии с класически фенотип на FMF, с аутозомно-доминантно унаследяване и редуцирана генна пенетрантност. Модифициращ ген при FMF е генът, кодиращ серумния амилоид А [19].

Наследствените трески се свързват с мутации на ген Cas-1, кодиращ синтеза на криопирин. Той активира ензима каспаза-1, който от своя страна превръща про-IL-1 β в активен IL-1 β цитокин, предизвикващ бурна възпалителна реакция. Представители на тази група заболявания са фамилният автоинфламаторен синдром (Familial Cold Autoinflammatory syndrome – FCAS), синдромът на Muckle-Wells и хроничният неврологично-кожно-ставен синдром (CINCA – Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, and Articular). Тези синдроми са моногенни, аутозомно-доминантни и се припокриват фенотипно. Характеризират се с повтарящи се епизоди на системна възпалителна реакция, следвани от безсимптомни периоди. Повлияват се от лечение с анти IL-1 медикаменти [19].

Други моногенни болести, които се характеризират с периодична треска, са периодични синдроми, асоциирани с рецептора за тумор-некротизиращ фактор (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome – TRAPS) и Hyper-

IgD синдром. Унаследяват се съответно автозомно-доминантно и автозомно-рецесивно [20].

Повечето ревматични заболявания, като ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и системен лупус еритематозус, са комплексни, многофакторни болести. Генетичните им варианти са обект на задълбочени проучвания през последните няколко десетилетия [25].

ФЕНОКОПИЯТА КАТО РИСКОВ ФАКТОР ЗА ПОЯВАТА НА БОЛЕСТИ

В ревматологията дефиницията болест най-често отразява синдром със специфична клинична изява, основана на специфични фенотипни характеристики. Много често даден синдром е следствие от съчетанието на различни патогенетични механизми, предиспозиращи един и същ, специфичен за синдрома фенотип, т.е. различни генетични фактори предиспозират един фенотип при различни индивиди.

Съществува и противоположна ситуация – определен генетичен вариант предиспозира развитието на различни болести. Например генетично модифицираният праг на активация на В- и Т-клетките е патогенетичен механизъм за развитието на различни автоимунни болести. Доказана е асоциация между носителството на ген RTRN22 и ревматоиден артрит, системен лупус еритематозус, диабет тип 1 и болест на Greves [26].

ГЕНЕТИЧНИ ВАРИАНТИ ПРИ РЕВМАТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Един от най-известните генетични варианти е мутацията. Представлява персистираща промяна в нуклеотидната последователност на ДНК. Новополучените мутантни гени са познати под името мутантни алели и често пъти се изявяват с абнормен фенотип [3].

Мутацията може да засегне соматичните клетки (соматична мутация) или герминативните клетки (полова мутация). Соматичните клетки не образуват гамети, съответно мутациите в тези клетки не се предават на следващото поколение. Герминативните клетки образуват гамети и предават мутациите на следващото поколение. Мутациите в герминативните клетки не се изявяват при лицето, което ги носи, но могат да се предават на следващите поколения.

В осъществяването 1-10 млн. мейози през живота на индивида един нуклеотид може да се замени с друг под въздействието на мутагенни химични или физични фактори или когато ДНК репарира-

щият ензим, отговорен за отстраняване на ново-възникнали мутации, не функционира.

Най-често срещаната мутация е точковата мутация, при която има промяна (инсерция или делеция) в един нуклеотид.

При промяна на генетичния код мутацията може да промени аминокиселинната последователност на полипептидната верига със съответните функционални последици за организма.

Възможно е мутации да засегнат и големи фрагменти от генетичния материал – редки случаи на „счупване“ на хромозомите и пренареждането им в ядрото. Теоретично мутациите могат да засегнат целия геном, но съществуват т.нар. преференциални места – области, в които хромозомите са най-податливи на „счупване“, или области, в които възникването на точкови мутации е много вероятно.

Мутация, при която има замяна на една нуклеинова база с друга и чиято честота е > 1%, се нарича полиморфизъм на единствен нуклеотид (SNP – single nucleotide polymorphism).

Мутацията тип SNP може да предизвика придобиване или загуба на функция. Мутация с придобиване на функция преобладава при доминантните алели, а със загуба на функция най-често предразполага към рецесивен белег [15, 25].

Уточняването на мястото им върху картата на човешкия геном и откриването на най-честите SNP дава възможност да се състави мрежа на SNP в генома през интервали от един SNP на 300 базови двойки от ДНК. Ако SNP се намират близо един до друг (50 или по-малко kb), много вероятно е алелите, които носят, да се предават свързани в блок от майката на детето, тъй като рядко се разместват по време на мейозата, отколкото SNP, които се намират на по-голямо разстояние. Този феномен се нарича свързано неравновесие – linkage disequilibrium, и позволява един SNP вариант в подобен блок да е заместител на други SNP варианти. Наскоро завършилият международен проект ХарМар очерта архитектурата на тази подредба и даде възможност да се селектират SNP (наречени скачени SNP) във всеки блок. Установяването им подсказва наличие на други SNPs. Подредбата на генетичните варианти в блок в една хромозома се нарича хаплотип.

SNP, които се намират близо един до друг и се унаследяват заедно, са част от хаплотипа на индивида.

Генът, регулиращ синтеза на IL-1, е ключов регулатор на значителен брой хронични болести, като РА, възпалителни чревни заболявания,

атеросклероза, остра и хронична миелогенна левкемия, инсулино-зависим захарен диабет и други [14]. А. Smith и сътр. изследват връзката между девет полиморфни локуса на IL1R1 промоторен ген (осем на генния комплекс, включващ IL1 α , IL1 β и IL1ra) и асоциацията им с остеоартроза (ОА) – най-често срещаната ревматична болест с комплексна патогенеза, асоциирана с ниска възпалителна активност. При генотипизиране на 195 здрави контроли и 141 болни по 17 локуса авторите установяват, че промоторните хаплотипове IL1r1 не се асоциират с болестта. За разлика от тези данни комплексът IL1 α , IL1 β и IL1ra идентифицира общ хаплотип, който повишава 4 пъти риска от ОА, и хаплотип IL1 β и IL1ra, асоцииран с 4 пъти по-нисък риск за развитие на болестта [24].

Доказана е асоциация между носителството на SNP на гена, кодиращ протеин-тирозинфосфатаза-рецептор 22 (PTPN22), и развитието на аССР-положителен РА. Алелът Т PTPN22 е рисков не само за РА, но и за развитието и на други аутоимунни болести, като СЛЕ, захарен диабет тип 1, болест на Graves [27].

Други причини за поява на вариации в генетичната информация са делецията, дупликацията, инверсията и транслокацията на ДНК нуклеотиди. Тези мутации (аберации) са вътрехромозомни, когато засягат структурата на една отделна хромозома, и междухромозомни, когато засягат две нехомоложни хромозоми.

В някои случаи вариациите в броя на копията променят генната експресия. Същественото е, че вариации в броя на копията съществуват в генома и на фенотипно здрави индивиди. 13-17.7% от унаследените вариации в генната експресия се дължат на вариации в броя на копията. Фенотипната експресия зависи повече от SNP, отколкото от вариациите в броя на копията.

SNP и вариациите в броя на копията са независими едни от други. За пълното охарактеризиране на генетичните основи на фенотипните вариации, когато се търси връзка между SNP и дадена болест, трябва да се анализират и двата типа генетични варианти.

R. Redon и сътр. (2006 г.) съставят първата генетична карта на геномните вариации на броя на копията за целия геном. Данните от това проучване доказват съществената роля на геномните вариации при унаследяването на определени белези. Авторите идентифицират вариации в броя на копията в 1400 области, които се припокриват с 14.5% от генните дупликации при човешките болести [23].

Спорадичните болести могат да се дължат на нова геномна промяна, която причинява вариации в броя на копията, или на комбинация от две или повече вариации в броя на копията, унаследени от родителите.

Проучванията за асоциацията между вариациите в броя на копията и фенотипната изява на болестите са оскъдни. Едно от проучванията, демонстриращо ролята на вариациите в броя на копията, свързани с фенотипни различия, доказва асоциацията между определени вариации в броя на копията на един от рецепторите за константната част на гена на IgG, FC γ RIIB и СЛЕ. Знае се, че отговорът на левкоцитите към имунни комплекси се повлиява от рецептори за Fc региона на IgG (Fc γ Rs). Различията в неговия афинитет или функция са свързани с вариации в броя на копията. Нарушеното Fc γ R медирано очистване на имунните комплекси и контрол на възпалителния отговор се приема като предразполагащ фактор за СЛЕ [22].

Библиография

1. Ангелов, П., Попов и В. Ишев. Молекулни основи на генетиката. С., Просвета, 1999, 20-21.
2. Ефремов, Г. Организация на човешкия геном. Медицинска генетика, С., 1999, 13-24.
3. Ефремов, Г. Етиология на генетичните заболявания. – Мед. генетика, 1999, 42-75.
4. Коларов, Зл. Съвременни аспекти в патогенезата на ревматоидния артрит, 1999, 10-11.
5. Лалчев, С. Структура и функция на хромозомите. Хромозомен хетероморфизъм. – Мед. генетика, 1999, 24-42.
6. Славчев, С. и Д. Тончева. Основни подходи за изграждане на генетичната диагноза и прогноза на моногенните заболявания с автозомно-доминантен тип на унаследяване. – Мед. ген. в клин. практ., 1999, 9-38.
7. Славчев, С. и Д. Тончева. Основни подходи за изграждане на генетичната диагноза и прогноза на моногенните заболявания с автозомно-рецесивен тип на унаследяване. – Мед. ген. в клин. практ., 1999, 41-91.
8. Славчев, С. и Д. Тончева. Основни подходи за изграждане на генетичната диагноза и прогноза на моногенните заболявания с Х-доминантен тип на унаследяване. – Мед. ген. в клин. практ., 1999, 92-96.
9. Славчев, С. и Д. Тончева. Основни подходи за изграждане на генетичната диагноза и прогноза на моногенните заболявания с Х-рецесивен тип на унаследяване. – Мед. ген. в клин. практ., 1999, 97-105.
10. Avery, O. T., C. M. MacLeod et M. McCarty. Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types: Induction of Transformation by a Desoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from Pneumococcus Type III. – J. Exp. Med., 79, 1944, № 2, 137-158.
11. Bardoie, C. et G. Mendel: The Friar who grew peas, HN Abrams, 2006.
12. Bateson, P. W. Bateson – a biologist ahead of his time. – J. Genet., 81, 2002, № 2, 49-58.
13. Dahm, R. Discovering DNA: Friedrich Miescher and the early years of nucleic acid research. – Hum. Genet., 122, 2008, № 6, 565-581.

14. Dinarello, A. et S. Wolff. The Role of Interleukin-1 in Disease. – N. Eng. J. Med., 328, 1993, № 2, 106-113.
15. Eichler, E. Completing the map of human genetic variation. – Nature, 447, 2007, № 7141, 161-165.
16. Golan, D. et al. Biased hosting of intronic microRNA genes. – Bioinformatics, 26, 2010, № 8, 992-995.
17. Karlson, E. et al. Cumulative association of 22 genetic variants with seropositive rheumatoid arthritis risk. – Ann. Rheum. Dis., 69, 2010, № 6, 1077-1085.
18. Maddox, B. The double helix and the 'wronged heroine'. – Nature, 421, 2003, № 6921, 407-408.
19. Martinon, F. et al. NALP Inflammasomes: a central role in innate immunity. – Semin. Immunopathol., 29, 2007, 213-229.
20. McDermott, M. et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. – Cell, 97, 1999, 133-144.
21. Mendel, G. Versuche über Pflanzenhybriden. – Verh. Nat. Ver., Brünn, 4, 1866, 3-47.
22. Niederer, H. et al. Copy number, linkage disequilibrium and disease association in the FCGR locus. – Hum. Mol. Genet., 19, 2010; № 16, 3282-3294.
23. Redon, R. et al. Global variation in copy number in the human genome. – Nature, 444, 2006, № 7118, 444-454.
24. Smith, A. et al. Extended haplotypes and linkage disequilibrium in the IL1R1-IL1A-IL1B-IL1RN gene cluster: association with knee osteoarthritis. – Genes. Immun., 5, 2004, № 6, 451-460.
25. Van der Helm, A. et al. Genetics for Rheumatologists. – EULAR Compendium, 2009, 230-243.
26. Van der Helm-van Mil, A., R. Toes et T. Huizinga. Genetic variants in the prediction of rheumatoid arthritis. – Ann. Rheum. Dis., 69, 2010, 1694-1696.
27. Van der Helm-van Mil, A. et T. Huizinga. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. – Arthritis Res. Ther., 10, 2008, № 2, 205.
28. Watson, J. et F. Crick. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. – Nature, 171, 1953, № 4356, 737-738.
29. Whyte, B. Maurice Wilkins: the third man of the double helix. – Drug Disc. Today, 9, 2004, № 22, 956-957.
30. Wong, M. et B. Tsao. Current topics in human SLE genetics. – Springer Semin. Immunopathol., 28, 2006, № 2, 97-107.
31. Yanofsky, C. Gene structure and protein structure. – Sci. Am., 216, 1967, № 5, 80-94.
32. Zaka, R. et C. Williams. Genetics of chondrocalcinosis. – Osteoarthr. Cart., 13, 2005, № 9, 745-750.

Постъпил за печат на 27 октомври 2011 г.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Р. Шумналиева
Клиника по ревматология
Медицински университет
ул. "Урвич" № 13
1612 София

✉ Address for correspondence:

R. Shumnalieva, M. D.
Clinic of Rheumatology
Medical University
13, Urvitch Str.
Bulgaria – 1612 Sofia