

# Эпидемиология наследственных болезней в практике здравоохранения: эволюция от теории к технологиям и наоборот

Назаренко Л.П.<sup>1,2</sup>, Назаренко М.С.<sup>1,2</sup>

1 — Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук  
634050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10

2 — ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2.

В настоящее время наиболее сильное изменение в области эпидемиологии наследственных болезней заключается в переходе от теоретических обобщений популяционной генетики к активному использованию молекулярно-генетических технологий в отношении тестирования отдельных индивидов. Это позволяет персонализировать оказание медицинской помощи, а также генерировать новые знания о грузе наследственных болезней в популяциях с их последующей трансляцией в практику здравоохранения.

**Ключевые слова:** наследственные заболевания, молекулярно-генетические технологии, эпидемиология

**Для цитирования:** Назаренко Л.П., Назаренко М.С. Эпидемиология наследственных болезней в практике здравоохранения: эволюция от теории к технологиям и наоборот. *Медицинская генетика* 2020; 19(7): 15-16.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.07.15-16

**Автор для корреспонденции:** Назаренко Людмила Павловна; **e-mail:** ludmila.nazarenko@medgenetics.ru

**Финансирование.** Программа фундаментальных научных исследований РАН.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## *Epidemiology of hereditary diseases in health care: the evolution from theory to technologies and vice versa*

Nazarenko L.P.<sup>1,2</sup>, Nazarenko M.S.<sup>1,2</sup>

1 — Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
Naberezhnaya Ushaiki 10, Tomsk, 634050, Russia

2 — Siberian State Medical University  
Moskovsky trakt 2, Tomsk, 634050, Russia

At the present time the most dramatic changes in the epidemiology of hereditary diseases is the transition from theoretical principles of population genetics in public health to the active use of molecular genetic technologies for individuals. Genetic discoveries are the basis of individualized medicine, as well as the source of new knowledge about the load of hereditary diseases in populations with their subsequent translation into healthcare system.

**Keywords:** hereditary diseases, molecular genetic technologies, epidemiology

**For citation:** Nazarenko L.P., Nazarenko M.S. Epidemiology of hereditary diseases in health care: the evolution from theory to technologies and vice versa. *Medical genetics*. 2020; 19(7): 15-16 (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.07.15-16

**Corresponding author:** Nazarenko Ludmila Pavlovna; **e-mail:** ludmila.nazarenko@medgenetics.ru

**Funding.** Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, the Program for basic scientific research.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Accepted:** 20.05.2020

**В** последние годы активное использование молекулярно-генетических технологий в практике здравоохранения позволяет не только провести тестирование частых мутаций наследственных заболеваний у населения определенной территории, но и подтвердить или даже изменить диагноз от-

дельным пациентам. В связи с этим, изучение эпидемиологии наследственных болезней переходит на новый молекулярный уровень детализации. Однако стоимость, затраченное время и диагностическая эффективность использования современных технологий в области медицинской генетики человека значитель-

но варьируют, делая актуальным оптимизацию алгоритма обследования в практике здравоохранения.

**Цель и задачи:** изучение эпидемиологии наследственных болезней на основе комплексного популяционно-генетического и медико-генетического подходов, в том числе с помощью проведения неонатального скрининга и молекулярно-генетического тестирования пациентов с муковисцидозом, фенилкетонурией и галактоземией; селективного скрининга на лизосомные болезни среди групп риска, а также ДНК-диагностики отдельных случаев наследственных заболеваний.

### Материалы и методы

В работе использованы различные методы: клинико-генеалогическое обследование, биохимические и функциональные методы, тандемная масс-спектрометрия, молекулярно-генетическое тестирование (секвенирование по Сэнгеру, массовое параллельное секвенирование).

### Результаты и обсуждение

В результате неонатального скрининга и обследования пациентов с муковисцидозом, галактоземией и фенилкетонурией установлен спектр наиболее частых мутаций в генах *CFTR*, *GALT* и *PAH* для Сибирского региона и оптимизирован алгоритм ДНК-диагностики, включающий не только тестирование наиболее частых мутаций, но и секвенирование кодирующих регионов генов по Сэнгеру, массовое параллельное секвенирование.

Проведение селективного скрининга на лизосомные болезни среди пациентов кардиологических и неврологических отделений, а также диализных центров в Сибирском регионе позволило выявить пациентов с болезнями Помпе, Фабри, Краббе, Гоше тип II, Нимана-Пика С, Сандхоффа, нейрональным цероидным липофусцинозом. У всех пациентов диагноз подтвержден молекулярно-генетическими методами.

У отдельных пациентов с вариабельностью симптомов и предполагаемой генетической гетерогенностью заболевания диагноз был установлен с использованием анализа клинического экзоза. В частности, у больного с клиническим диагнозом синдром Жёна (низкий рост, укорочение ребер, узкая грудная клетка) найдены мутации p.Met1Thr/c.449+5G>A в гене *ORC6*. В результате диагноз был изменен на синдром Мейера-Горлина, что также дает возможность провести пренатальную диагностику в этой семье.

В некоторых случаях аутосомно-рецессивных заболеваний, анализ клинического экзоза позволяет идентифицировать только один генетический вариант и пациенту необходимо проводить полногеномное секвенирование. У больного с легким интеллектуальным недоразвитием, миопией средней степени, ожирением, гипотонией и сколиозом найден редкий вариант с «неопределенным значением» в гетерозиготном состоянии p.Ala590Thr в гене *VPS13B*. Ранее этот же вариант в гетерозиготном состоянии выявлен у итальянской пациентки с диагнозом синдром Кохена, второй мутации также не было обнаружено [1]. Фенотип обоих пациентов отличался от классического для данного заболевания. Кроме того, вторичной находкой секвенирования клинического экзоза пациента было обнаружение гетерозиготного носительства мутации p.507\_508del в гене *CFTR*.

### Выводы

Проведение неонатального скрининга на муковисцидоз, галактоземию и фенилкетонурию, а также селективного скрининга на лизосомные болезни в группах риска с последующей ДНК-диагностикой позволило оптимизировать алгоритм обследования пациентов на территории Сибирского региона.

Диагностическая эффективность секвенирования экзоза/генома высока у пациентов с вариабельностью клинических симптомов и предполагаемой генетической гетерогенностью заболевания. Эффективное использование молекулярно-генетических технологий и корректная интерпретация результатов зависят от слаженной работы команды профессионалов (врачей-клиницистов, врачей клиничко-лабораторной службы, научных сотрудников).

Накопление данных секвенирования экзозомов/геномов отдельных индивидов позволит идентифицировать новые генетические варианты/гены/фенотипы заболеваний, оценить груз гетерозиготного носительства наследственных заболеваний. В результате полученные знания могут быть транслированы в практику здравоохранения.

### Литература/References

1. Katzaki E., Pescucci C., Uliana V., Papa F.T., Ariani F., Meloni I., Priolo M., Selicorni A., Milani D., Fischetto R., Celle M.E., Grasso R., Dallapiccola B., Brancati F., Bordignon M., Tenconi R., Federico A., Mari F., Renieri A., Longo I. Clinical and molecular characterization of Italian patients affected by Cohen syndrome. *J Hum Genet.* 2007;52(12):1011–1017.