

И.Ю. Юров, д-р биол. наук, профессор РАН

ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва; ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва; ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

ГЕНОМНАЯ ПЕДИАТРИЯ

Ключевые слова: генетические заболевания, педиатрия, анализ генома, молекулярные механизмы, научно обоснованная терапия

Keywords: genetic diseases, pediatrics, genome analysis, molecular mechanisms, science-based therapy

Резюме. Достижения в области молекулярной и персонализированной медицины позволили внедрить геномные технологии в педиатрическую практику. В настоящее время анализ генома является неотъемлемой частью диагностики генетически обусловленных заболеваний у детей, число которых из года в год увеличивается. Современные технологии, применяемые в области геномной педиатрии, позволяют не только выявлять генетическую причину болезни, но также предоставляют возможности определения ее механизмов с последующей разработкой тактики научно обоснованной терапии.

Summary. Achievements in molecular and personalized medicine have allowed the introduction of genomic technologies in pediatric practice. Currently, genome analysis is a part of diagnosing genetic diseases in children, the incidence of which progressively increases. Actual technologies applied in genome pediatrics give opportunities not only to uncover genetic causes of a disorder, but also provide disease mechanisms and development of science-based therapy.

Для цитирования: Юров И.Ю. Геномная педиатрия // Практика педиатра. 2022. № 4. С. 80–82.

For citation: Yurov I.Yu. Genomic pediatrics // Pediatrician's Practice. 2022;(4):80–82. (In Russ.)

Первые два десятилетия двадцать первого века были обозначены рядом открытий в геномной биологии и молекулярной медицине, которые легли в основу современной методологии поиска генетических (молекулярных и клеточных) механизмов заболеваний у детей. Принимая во внимание научно-практический потенциал применения технологий анализа причин и последствий вариаций генома (совокупности генетического материала индивидуума или отдельно взятой клетки) при осуществлении молекулярной диагностики генетически обусловленных детских заболеваний, было предложено выделить новую биомедицинскую дисциплину на стыке геномики и педиатрии – геномную педиатрию [1]. Изначально идеи относительно того, что изучение генома может быть использовано для определения молекулярных и клеточных механизмов отдельных клинических состояний, были сформулированы в ходе разработки и внедрения алгоритмов диагностики генетических нарушений при нервных и психических болезнях у детей в рамках парадигмы персонализированной медицины [2, 3]. Тем не менее активное включение геномных технологий в диагностическую практику (включая диагностическую практику в области педиатрии) было затруднено по причине крайней сложности интерпретации массивов

геномных данных в контексте их влияния на клинические проявления заболевания. Эта проблема была успешно решена при активном участии отечественных ученых путем внедрения биоинформатических методов системного анализа последствий генетической патологии [3–5]. В дальнейшем соответствующие методы анализа генома и интерпретации геномных данных были включены в диагностические схемы, используемые для определения генетических причин широкого спектра заболеваний у детей [4, 5]. Таким образом, разработки в области геномной педиатрии стали неотъемлемой частью молекулярной диагностики генных и хромосомных мутаций, вариаций числа копий последовательностей ДНК или фактически всех форм изменчивости генома у детей с нарушением развития центральной нервной системы, сердечно-сосудистой патологией, нефропатологией, болезнями желудочно-кишечного тракта, онкологическими и многими другими заболеваниями.

Обращаясь непосредственно к опыту наших лабораторий, можно отметить, что использование методологии геномной педиатрии, которая включает в себя комплексное клиничко-генетическое обследование, изучение хромосомных изменений с помощью цитогенетических (молекулярно-цитогенетических) методов, сканирование генома с высо-

ким разрешением и системный (биоинформатический) анализ данных, полученных с помощью всех вышеуказанных генетических технологий, позволило в значительной степени увеличить эффективность диагностики аномалий генома у детей с нарушением развития центральной нервной системы и врожденными пороками [3, 6]. Более того, в отдельных случаях заболеваний, ассоциированных со структурными хромосомными аномалиями (крупными геномными нарушениями, которые затрагивают от нескольких до нескольких сотен генов), методы геномной педиатрии позволили предложить тактику научно обоснованной и эффективной терапии [7]. Принципиально отметить, что подавляющее большинство представителей современной медицинской общественности считает заболевания, причиной которых являются хромосомные аномалии, неизлечимыми. Тем не менее наша практика показывает, что это отнюдь не так, поскольку, как отмечалось выше, сканирование генома в сочетании с системным анализом геномных аномалий может стать основой научно обоснованных терапевтических вмешательств [5, 7]. Международный опыт применения геномных технологий для поиска генетических причин различных заболеваний у детей также демонстрирует высокую эффективность, позволяя иностранным коллегам рассматривать анализ варибельности генома с последующим биоинформатическим анализом в качестве наиболее перспективного для молекулярной диагностики генетической патологии у детей [8]. Суммируя результаты применения методов геномной педиатрии в диагностической практике, можно с уверенностью утверждать, что они в значительной степени могут способствовать улучшению качества жизни детей с генетически обусловленными болезнями.

Одним из неоспоримых достижений медицинской геномики последних лет можно считать определение геномной нестабильности (наличие популяции клеток в организме, в которых наблюдаются неспецифические нарушения генома) в качестве одного из распространенных механизмов заболеваний у детей [9]. Помимо этого, обнаружено также, что уровень нестабильности (пропорция аномальных клеток в организме) может увеличиваться с возрастом [10]. Это позволяет выдвинуть обоснованное предположение, что использование методов геномной педиатрии позволяет не только определить механизмы заболевания, наблюдаемого в настоящий момент у пациента, но также дает возможность профилактики болезней с поздней манифестацией, обусловленных геномной нестабильностью (нейродегенеративные и онкологические заболевания, бесплодие, иммунодефицит, преждевременное старение) [9, 10]. Таким образом, за

счет мониторинга нестабильности и варибельности генома в раннем возрасте диагностические исследования в области геномной педиатрии могут иметь особое прогностическое и профилактическое значение.

Другой немаловажной областью геномной педиатрии является изучение редких (орфанных) заболеваний. Геномная диагностика за счет высокоэффективного определения генных и хромосомных мутаций позволяет в значительной степени увеличить выявляемость данных болезней в раннем возрасте [11]. Это во многих случаях дает возможность своевременного лечения тяжелых орфанных заболеваний, создавая условия повышения качества жизни пациента до среднестатистического.

Современная медицинская геномика смещает свой фокус с отдельных генов на молекулярные и клеточные процессы-кандидаты клинических проявлений заболевания. Это связано с тем, что знание процессов, которые изменены из-за геномных вариаций, в большей степени способствует пониманию механизма болезни, и, как следствие, более успешному поиску возможностей для их коррекции в терапевтических целях [12]. Специалисты в области геномной педиатрии в данном случае исходят из того, что попытки молекулярной коррекции мутаций (вмешательство в структуру геномной ДНК) с наибольшей вероятностью приведут к нестабильности генома и сопутствующим ей патологическим процессам [9, 10], тогда как стимулирование или ингибирование процессов в клетке, нарушенных за счет изменений в геноме, осуществляемое на протеомном (белковом/ферментном) или метаболическом уровнях, сопряжено с меньшими рисками [4, 7, 12]. В целом можно считать обоснованным предположение о том, что результаты исследований в области геномной педиатрии составят твердую основу для дальнейших разработок тактики индивидуальной (персонализированной) терапии широкого спектра генетически обусловленных заболеваний у детей.

Безусловно, геномной педиатрии еще предстоит занять достойное место среди других медицинских дисциплин. Однако, учитывая неизменный рост популярности использования геномных технологий в медицине, практикующим педиатрам, которым, вероятно, предстоит неоднократно сталкиваться с результатами анализа генома в своей практике, необходимо иметь в виду ряд особенностей соответствующей процедуры [1, 9]. Во-первых, необходимо обратить внимание на то, что у каждого пациента выявляются, как правило, несколько (или множество) изменений генома, которые являются элементами комплексной системы, определя-

ющей тяжесть клинических проявлений заболевания. Более того, именно предоставление данных относительно совокупности этих генетических изменений (а не поиск одной единственной генетической причины заболевания!) позволяет получить знания относительно вышеуказанной системы и ее взаимодействий с окружающей средой, которые являются необходимыми для понимания механизма болезни непосредственно у исследованного пациента. Важно добавить, что принцип «одна мутация – одна болезнь», который является до сих пор популярным в среде специалистов в области медицинской генетики, следует рассматривать как устаревший по причине того, что он не отражает действительность. Во-вторых, принцип «одна мутация – одна болезнь» лежит в основе другого принципа, популярного в среде специалистов в области генетики человека и медицинской геномики и формулируемого как «один геном – один индивидуум». Фактически этот принцип приводит логически к тому, что человек рассматривается в качестве одноклеточного организма. Даже неспециалистам в области биологии очевидно, что подобная логическая цепочка свидетельствует о несуразности («антибиологичности») подобного принципа. Следовательно, нельзя исключать возможности наличия геномной патологии в клетках индивидуума, которые не исследовались в данном случае. В данном контексте необходимо отметить, что современная медицинская геномика позволяет проводить анализ генетических нарушений практически во всех типах биопсии [9, 10]. Эта возможность геномных методов особо актуальна при диагностике геномной нестабильности. В завершение крайне полезным для широкой медицинской (педиатрической) общественности видится знание о том, что в современной медицинской геномике отсутствует единственный универсальный метод, который способен предоставлять полноценную и всестороннюю информацию о вариабельности генома и ее патологическом значении. В последнее время наблюдается исключительно агрессивная коммерциализация процесса молекулярной/геномной диагностики. Это приводит к тому, что процедура поиска генетических нарушений, требующая комплекса клинических, цитогенетических, молекулярно-генетических и биоинформатических методов, сводится к единственной методике, исключающей, как правило, ключевые элементы алгоритма, позволяющего определить механизм заболевания. В связи с этим представляется обоснованным вывод о том, что геномная диагностика должна включать в себя клинико-генетическое обследование, изучение хромосомных изменений с помощью цитогенетических (молекулярно-цитогенетических) методов, сканирование генома с высоким разрешением

и системный анализ данных, полученных с помощью всех вышеуказанных генетических технологий. Корректное использование достижений в области клинической генетики и медицинской геномики в значительной степени будет способствовать развитию и успешному практическому внедрению методологии геномной педиатрии. ■

Литература

1. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г. Геномная педиатрия – инновационное направление в современной биомедицине // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022. № 4. С. 268–269. DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2022.
2. Feero W.G., Guttmacher A.E. Genomics, personalized medicine, and pediatrics // *Academic Pediatrics*. 2014. Vol. 14, No. 1. P. 14–22. DOI: 10.1016/j.acap.2013.06.008.
3. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты. М., 2014.
4. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. In silico molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research // *Molecular Cytogenetics*. 2014. Vol. 7. P. 98. DOI: 10.1186/s13039-014-0098-z.
5. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Systems cytogenomics: are we ready yet? // *Current Genomics*. 2021. Vol. 22, No. 2. P. 75–78. DOI: 10.2174/1389202922666210219112419.
6. Структурные вариации генома при аутистических расстройствах сумственной отсталостью / И.Ю. Юров [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 7. С. 50–54. DOI: 10.17116/jnevro20161167150-54.
7. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies CCK as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances / I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, V.Y. Voinova, Y.B. Yurov // *Molecular Cytogenetics*. 2015. Vol. 8. P. 82. DOI: 10.1186/s13039-015-0185-9.
8. Eichler E.E. Genetic variation, comparative genomics, and the diagnosis of disease // *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 381, No. 1. P. 64–74. DOI: 10.1056/NEJMr1809315.
9. The cytogenomic “theory of everything”: chromohelkosis may underlie chromosomal instability and mosaicism in disease and aging / I.Y. Iourov [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, No. 21. P. 8328. DOI: 10.3390/ijms21218328.
10. Chromosome instability, aging and brain diseases / I.Y. Iourov, Y.B. Yurov, S.G. Vorsanova, S.I. Kutsev // *Cells*. 2021. Vol. 10, No. 5. P. 1256. DOI: 10.3390/cells10051256.
11. New diagnostic approaches for undiagnosed rare genetic diseases / T. Hartley [et al.] // *Annual Reviews in Genomics and Human Genetics*. 2020. Vol. 21. P. 351–372. DOI: 10.1146/annurev-genom-083118-015345.
12. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Pathway-based classification of genetic diseases // *Molecular Cytogenetics*. 2019. Vol. 12. P. 4. DOI: 10.1186/s13039-019-0418-4.