

УДК 575.21/.22:616-092.11

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОМОРБИДНОСТИ У ЧЕЛОВЕКА

© 2015 г. В. П. Пузырев

*Научно-исследовательский институт медицинской генетики Сибирского отделения
Российской академии медицинских наук, Томск 634050*

e-mail: p.valery@medgenetics.ru

Сибирский государственный медицинский университет, кафедра медицинской генетики, Томск 634050

Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск 634050

Поступила в редакцию 14.10.2014 г.

В обзоре рассмотрена динамика представлений о феномене сочетания болезней (коморбидности) у человека. Представлен анализ генетических основ трех форм феномена: коморбидность (синтропии), “обратная коморбидность” (дистропии), а также коморбидность менделевских и многофакторных болезней. Приведены результаты собственного геномного ассоциативного исследования генетического профиля предрасположенности к болезням сердечно-сосудистого континуума (ССК) — ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии (синтропия ССК), а также биоинформационный анализ общих генов и сетей молекулярных взаимодействий для двух (бронхиальная астма и туберкулез легких) редко встречающихся у одного пациента болезней (дистропия). Подчеркнута важность концепций “дизисома” и “сетевой медицины” в исследовании коморбидности. Обозначены перспективы геномных исследований коморбидности для классификации болезней и развития персонализированной медицины.

DOI: 10.7868/S0016675815040098

В исследованиях по генетике сложных признаков (нормальных и патологических) у человека, наряду с несомненными достижениями в генотипировании, все шире обсуждаются проблемы фенотипирования в условиях “бесконечности признаков” и отсутствия единого подхода к их систематике [1, 2].

В популяциях человека определено около 40 млн генетических вариантов, включая структурные изменения, такие как инсерции/делеции, вариации числа копий (CNVs), инверсии, а также SNP, составляющих 95% всех известных вариантов последовательностей [3]. В полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) в отношении почти 300 болезней и признаков показаны достоверные ассоциации с более 8900 SNP [4]. Но только 16% риск-ассоциируемых локусов “нагружены” SNP, затрагивающими кодирующие последовательности, что свидетельствует о непричастности большинства риск-ассоциированных локусов к изменениям в аминокислотных последовательностях белка [5]. Важной задачей постгеномных исследований является изучение ассоциаций всего набора генетических вариантов “рискового локуса” с геной экспрессией, сплайсингом РНК, связыванием факторов транскрипции, метилированием ДНК, модификацией гистонов [3]. Современные технологические достижения позволяют решать эти задачи.

Иного характера проблемы возникают при фенотипировании у человека. Потенциальная слож-

ность очевидна уже на клеточном уровне — человеческий интерактом включает не менее 1000 метаболитов и неопределенное количество различных белков и функциональных молекул РНК, а число клеточных компонентов, которые служат узлами интерактома, составляет более 100 тыс. [6]. Другая проблема заключается в том, что генотипирование и все варианты “омик”-проектов и технологий в ассоциативных исследованиях осуществляются преимущественно для индивидов, страдающих одной конкретной (относительно изолированной) патологией, в то время как в клинике известна проблема множественных болезней (сочетаний болезней) [7, 8]. Не менее трети населения имеют несколько заболеваний [9]. В США 80% бюджета здравоохранения расходуется на пациентов с четырьмя и более заболеваниями [10].

Первое рассмотрение множественности болезней принадлежало школе французских клиницистов второй половины XIX в. Ш. Бушар (Ch. Bouchard) предложил концепцию “артритизма”, объясняющую сочетание болезней суставов, ожирения, диабета и раннего атеросклероза общим расстройством обмена веществ (брадитрофия) и отягощенной наследственностью [11]. В дальнейшем исследования в этом направлении концентрировались вокруг представлений о ландшафте болезней человека, основывавшихся на данных клинико-эпидемиологических исследований, и составлении карт родственных патологических состояний [12–14]. Теперь они допол-

нены результатами геномных и биоинформационных исследований. Феномен коморбидности [7], обозначаемый как множественность болезней у одного пациента, активно исследуется с позиций современных генетических концепций “дизисома” [15] и “сетевой медицины” [6].

В настоящем обзоре представлен анализ результатов геномных исследований трех форм коморбидности у человека: прямая коморбидность (синтропии), обратная коморбидность (дистропии) и коморбидность между многофакторными (комплексными) заболеваниями и менделевскими (моногенными) болезнями.

КОМОРБИДНОСТЬ: ОТ СИНТРОПИЙ К СЕТЕВОЙ МЕДИЦИНЕ

Термин “коморбидность” (син.: полипатия, мультиморбидность) был предложен в 1970 г. американским врачом и специалистом в области эпидемиологии неинфекционных заболеваний А. Файнштейном и определяется как проявление дополнительного клинического состояния, которое существует или возникает на фоне текущего заболевания [7]. Таким клиническим состоянием может быть болезнь, патологический синдром, беременность, длительная “строгая” диета или осложнение после лекарственной терапии. Коморбидность представляет собой комплексы нескольких (мегаформы, конгломераты) болезней, одновременно существующих у отдельных пациентов и наблюдающихся значительно чаще, чем это можно ожидать при случайном распределении.

Отмечается возрастающий интерес к изучению феномена коморбидности. За 10 лет (1990–2000 гг.) по этой проблематике было опубликовано два, а в последующее десятилетие 39 обзоров; создано международное научное общество мультиморбидности (IRCM – International Research Community on Multimorbidity); с 2010 г. издается журнал “J. Comorbidity” [16].

Эпидемиологические сведения о распространенности коморбидности среди хронических неинфекционных заболеваний в различных популяциях варьируют и существенно зависят от параметров исследуемых выборок (пол, возраст, клинический полиморфизм болезней, приверженность исследователей к разным классификаторам болезненных состояний). Но однозначно – с возрастом, и особенно у женщин, индекс коморбидности выше. Так, распространенность коморбидности хронических заболеваний варьирует от 2.8 у молодых до 6.4 у старых [17]. Эти показатели, полученные на клиническом материале анализа историй болезней, совпадают с патологоанатомическими данными – при анализе более 3 тыс. аутопсий показано, что у лиц в возрасте 50–70 лет частота коморбидности составляет 94%; ча-

ще присутствуют сочетания по 2–3 болезням, но в единичных случаях (до 2.7%) у одного пациента обнаруживалось до 6–8 болезней одновременно [18].

Среди молодых пациентов (18–29 лет) с ожирением более двух хронических заболеваний имели 22% мужчин и 43% женщин; у 75% лиц с ожирением в данной канадской выборке присутствовали дислипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа [19]. У пожилых пациентов с артритами в 50% случаев отмечалась артериальная гипертензия, в 20% – сердечно-сосудистые заболевания, в 14% – сахарный диабет 2 типа [20].

Синтропии. Коморбидность может иметь несколько причин. Среди них – общие факторы окружающей среды (экологические, социальный статус, стиль жизни), побочные эффекты общих схем лечения болезней и др. Однако молекулярное происхождение таких сочетаний болезней (общие гены, “молекулярный” патогенез) заслуживают особого внимания [21, 22]. Именно для этой категории сочетанных болезней еще за полвека до появления термина “коморбидность” немецкие патологи М. Пфаундлер и Л. Зехт [12] обосновали понятие “синтропии”, “взаимной склонности”, “притяжения” (“attraction”) двух или нескольких болезней у одного индивидуума. По предположению этих авторов, такие сочетания обусловлены не только условиями жизни и питания, но и внутренними “особенностями реактивности организма”, которые они связывали с очень популярной в их время концепцией о “диатезах”, т.е. особых состояниях организма, передающихся по наследству и характеризующихся склонностью к развитию определенных групп заболеваний. Предположение о том, что в формировании синтропий важна роль генетических факторов, было высказано еще раньше при описании наследственного синдрома Пфаундлера–Гурлер [23]. Это заболевание, включающее несколько аномалий развития (множественные абарты: abart, нем. – уродство), было отнесено к синтропиям. Собственно, именно в этой работе впервые появился термин “синтропии” [23].

Позднее, основываясь на анализе более 30 тыс. историй болезней пациентов с хроническими заболеваниями, также была показана склонность некоторых болезненных состояний к совместному проявлению у отдельных больных и их ближайших родственников [12]. Такие конгломераты болезней, имеющие сходные механизмы развития (патогенез), генеалогическую конкордантность и встречающиеся чаще, чем теоретически ожидаемое при случайном распределении, в силу именно этих характеристик и составляют особую группу среди других вариантов сочетаний болезней (коморбидность, мультиморбидность). В современном определении подчеркивается, что синтропия – это природно-видовое сочетание

двух и более патологических состояний (нозологий, синдромов) у индивидуума и его ближайших родственников является неслучайным и имеет эволюционно-генетическую основу [24]. Неслучайность сочетания отдельных форм патологии, объединенных сходством патогенеза, и генеалогическая конкордантность указывают на возможность участия общих генов предрасположенности к развитию отдельных патологических составляющих и формированию конкретной синтропии. Гены, обуславливающие развитие синтропий, названы “синтропными генами” [24]. Более строго, это наборы функционально взаимодействующих ко-регулируемых генов, локализованных во всем пространстве генома человека, вовлеченных в общие для данной синтропии биохимические и физиологические пути.

Известно множество клинически убедительно доказанных синтропных заболеваний: сердечно-сосудистые заболевания, объединяемые в сердечно-сосудистый континуум (ССК) [25]; иммунозависимые болезни (аллергические и аутоиммунные болезни) [26, 27]; эндокринные заболевания, в т.ч. сочетание сахарного диабета, аутоиммунного тиреоидита и глютеновой энтеропатии [28]; психические заболевания, в т.ч. депрессивные и биполярные расстройства [29] и др. В исследованиях подобного рода сочетания болезней, как правило, не приводятся доказательства роли генетических факторов в формировании коморбидности, а лишь высказываются на этот счет различные предположения.

К этой же категории фенотипических исследований относится одно из первых значительных исследований на основе базы данных, включающей 1.5 млн медицинских записей как по моногенным, так и многофакторным заболеваниям. Используя соответствующие вероятностные модели и коррекцию возможной предвзятости по полу, возрасту, этнической принадлежности пациента к моменту возникновения заболевания, не делая никаких предположений о наследуемости и семейных случаях заболеваний, авторы исследования обнаружили корреляции для 161 заболевания [13]. Помимо ожидаемых и известных по клиническим наблюдениям сочетаний болезней (например, связь между шизофренией и биполярными расстройствами) были получены и неожиданные сведения. Так, обнаружены отрицательные корреляции между аневризмой аорты и шизофренией, раком молочной железы и биполярным расстройством. Эти данные указывают на неслучайность возникновения определенных сочетаний болезней в популяции человека.

Дизисом и сетевая медицина. Фенотипическая информация о взаимоотношениях (сочетаниях) болезней человека по мере совершенствования технологий генотипирования дополняется по-

строением генных сетей с последующим анализом “ген–фен” ассоциаций. До недавнего времени большинство из таких успешных исследований концентрировалось, однако, на одном заболевании – сетевые инструменты использовались для анализа взаимодействия между генами и отдельным заболеванием. К настоящему времени разработана концептуальная основа для исследования связи всех заболеваний человека (“феном” болезней) с полным списком генов, контролирующих заболевание (“геном” болезней), что создает глобальную картину “дизисома”, комбинирующего все известные ассоциации “ген–болезнь” [15]. По определению авторов, “дизисом” – это набор всех известных ассоциаций “ген–болезнь”, организованный в сеть болезней человека (“human disease network” – HDN), состоящую из “узлов” (хабов), в которых находятся болезни, и соединяющих “ребер”, которые представлены общими причинно-зависимыми генами. В частности, кластер рака включает в себя несколько взаимосвязанных заболеваний с сильной предрасположенностью к раку. И это естественно, так как многие онкогены или опухолевые супрессоры связаны с разными типами рака.

Нами проведено геномное ассоциативное исследование генетического профиля подверженности болезням сердечно-сосудистого континуума, которые мы обозначили как “синтропия ССК” [11, 24]. Она включает одновременное присутствие у пациента четырех болезней (патологических состояний): ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет 2 типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия (ГХ). Эту выборку, пациенты которой особенно “нагружены” болезнями (синтропия ССК), сравнивали с двумя другими выборками, одна из которых представлена пациентами только с ИБС, другая – пациентами, имеющими сочетание двух болезней: ИБС и АГ, но не страдающих СД2 и ГХ. В исследовании использовали 1400 генетических маркеров и проводили на платформе геномного сервиса “Мой ген” (www.i-gene.ru).

С фенотипом “только” ИБС ассоциировано 14 полиморфных вариантов, в том числе относящиеся к генам *APOB*, *CD226*, *NKX2-5*, *TLR2*, *DPP6*, *KLRB1*, *VDR*, *SCARB1*, *NEDD4L*, *SREBF2*, и четыре генетических маркера в межгенных промежутках (rs12487066, rs7807268, rs10896449 и rs944289). С фенотипом ИБС в сочетании с АГ ассоциировано 13 генетических маркеров, в том числе в генах *BTNL2*, *EGFR*, *CNTNAP2*, *SCARB1*, *HNFI1A*, и шесть вариантов в межгенных промежутках (rs801114, rs10499194, rs13207033, rs2398162, rs6501455 и rs1160312). С сочетанием нескольких болезней (синтропия) было ассоциировано 14 маркеров, в том числе в генах *TAS2R38*, *SEZ6L*, *APOA2*, *KLF7*, *CETP*, *ITGA4*, *RAD54B*, *LDLR*, *LDLR* и *MTAP*, и три маркера в межгенных промежутках

таний) болезней сердечно-сосудистого континуума, тогда как гены-регуляторы иммунной системы являются специфическими для ИБС и не вовлечены в формирование синтропии ССК.

В 2008 г. D.S. Lee с соавт. [30] создали схему “метаболической сети болезней”, в которой размещены ребра между узлами-болезнями в том случае, если дефектный фермент, ассоциированный с заболеваниями, отвечает за смежные реакции в метаболических путях. Было установлено, что ассоциированные пары болезней проявляют большое сходство в экспрессии генов, кодирующих соответствующие ферменты. Сетевой топологический подход раскрывает новые механизмы отдельной болезни на основании общей патофизиологии конгломерата ассоциированных болезней. Авторы отметили и очень важную деталь: коморбидность метаболических нарушений может быть лучше предсказана через оценку связей между нарушенными метаболическими реакциями, чем на основе наличия общих генов, ответственных за болезни. Это отмечено и R. Piro [22], анализируя работу по сетевой медицине: плотность сети сочетанных заболеваний заметно выше, чем плотность генетической сети заболеваний, и это указывает на то, что высокий уровень коморбидности может существовать, несмотря на отсутствие общих генов.

Представляется актуальным конструирование сетей, лежащих в основе биологических процессов и метаболических путей, ассоциированных с редкими (“орфанными”) болезнями (ОБ), имеющими частоту менее 65 на 10 тыс. жителей [22]. Первая “сеть орфанных болезней” появилась в результате исследований Zhang et al. [31], обнаруживших неожиданные патофизиологические и генетические взаимоотношения трех категорий болезней: ОБ моногенных, ОБ, для которых известно несколько “причинных генов”, и многофакторных заболеваний (МФЗ) с наследственной предрасположенностью. Было обнаружено, что мутантные гены, вызывающие ОБ, в большинстве своем кодируют эссенциальные белки, в то время как большинство генов для широко распространенных болезней не эссенциальны и не кодируют хабовые белки. Примерно 62% генов ОБ являются эссенциальными генами, нокаут которых у мышей летален. Это заметно больше, чем 18% эссенциальных генов в сети широко распространенных заболеваний многофакторной природы.

Важно, что, учитывая функциональную связь между “причинными генами”, вовлеченными в разные ОБ, могут быть выявлены общие молекулярные основы их патогенеза. Такие ассоциации могут быть использованы в будущем для разработки новых гипотез о молекулярных механизмах развития заболеваний, для обоснования релевантной терапии и выявления потенциальных кандидатов для лекарственного репозициониро-

вания [32]. Глобальный анализ всех ОБ может способствовать изучению причин коморбидности [31].

“ОБРАТНАЯ” КОМОРБИДНОСТЬ (ДИСТРОПИИ)

Отношения хронических болезней между собой у конкретного индивидуума (спектр сочетаний, синхрония — время их одновременного появления) не ограничиваются феноменом прямой (положительной) коморбидности. Параллельно с понятием синтропии как варианта коморбидности был предложен термин “дистропия” (“repulsion” — “взаимное отталкивание”) для тех форм патологии, которые редко встречаются одновременно у одного пациента [12]. Такие антагонистические отношения между болезнями (контр-ассоциации) получили название — “обратная коморбидность” [33], которое по сути является синонимом старого термина дистропии.

Существует эпидемиологическое доказательство того, что пациенты с синдромом Дауна, болезнью Паркинсона, шизофренией, диабетом, нервной анорексией, болезнью Альцгеймера, рассеянным склерозом и болезнью Хантингтона защищены от многих форм рака, в том числе солидных опухолей, опухолей, связанных с курением, развитием рака простаты [33]. Подобные взаимоотношения описаны на клиническом уровне и для других категорий болезней. Известны такие дистропии, как туберкулез и бронхиальная астма, сахарный диабет 1 типа и язвенная болезнь, пролиферативные процессы лимфоидного и миелоидного типов, единичность случаев совместного развития В- и Т-клеточных лимфом у одного индивидуума [11, 34].

Ассоциации болезней на уровне клинических фенотипов (через нозологические связи) имеют молекулярно-генетическую основу — общие гены и перекрывающиеся метаболические пути. Однако отмечена “парадоксальная природа обратной коморбидности”: дистропные гены оказываются одинаковыми для болезней при их контр-ассоциативных отношениях, но проявляют разнонаправленную экспрессию [33].

Недавно новые молекулярные доказательства обратной коморбидности между расстройствами центральной нервной системы и онкологическими заболеваниями были получены с помощью транскриптомного мета-анализа [35]. Авторы провели транскриптомный анализ трех патологий центральной нервной системы (ЦНС) (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и шизофрения) и трех типов рака (легких, простаты, прямой кишки), для которых ранее была описана обратная коморбидность. Используемый подход позволяет идентифицировать гены-кандидаты, потенциально связанные с обратной коморбид-

ностью. Так, выявлено, что 74 гена одновременно подавляются при трех расстройствах ЦНС и усиливают активность при трех исследованных видах рака. Напротив, экспрессия 19 генов одновременно усиливается при трех изученных заболеваниях ЦНС и подавляется при трех типах рака. Более того, сравнение дифференциально экспрессирующихся генов двух групп болезней (ЦНС и рака) для других болезней, для которых не описана обратная коморбидность (астма, ВИЧ, малярия, саркоидоз), разнонаправленного изменения регуляции экспрессии (характерного для заболеваний ЦНС и рака) не наблюдалось. При обсуждении полученных результатов авторы исследования высказали предположение, которое может иметь инновационное значение. Индивиды, от которых были взяты посмертные образцы мозга при расстройствах ЦНС или опухолевые ткани в случае рака, вероятно, получали медикаментозное лечение и возможно наблюдаемое изменение регуляции экспрессии может быть следствием действия именно этих препаратов. В этом случае можно предположить, что некоторые из препаратов, используемых для лечения расстройств ЦНС, могли вызывать реверсию экспрессии ряда генов, контролирующих развитие рака. Дальнейшие исследования в этой области могут открыть новые направления в поиске эффективных лекарственных препаратов.

Нами был осуществлен анализ общих генов подверженности бронхиальной астме (БА) и туберкулезу легких (ТЛ), двух заболеваний, которые, согласно эпидемиологическим данным, редко наблюдаются у одного индивида [36]. Используя сети молекулярных взаимодействий, реконструированные с помощью программы ANDSystem [37], было показано, что астма и туберкулез тесно связаны между собой в сравнении с 10 тыс. пар случайно выбранных болезней. Основная доля общих генов для БА и ТЛ относится к генам, кодирующим цитокины (интерлейкины, интерфероны, тумор-некротизирующий фактор, хемокины). Для четырех из них — *IL2*, *IL10*, *IL12B*, *VDR* — обнаружены разнонаправленные, противоположные эффекты (повышающие риск и протективные проявления) одного и того же генотипа в отношении развития БА и ТБ. Так, анализируя базы данных по ассоциациям этих генов с БА и ТЛ, обнаружено, что аллель T (rs2069762) гена *IL2* способствует риску развития БА [38]. В то же время известны работы, указывающие на протективную роль этого аллеля для ТЛ [39]. Подобным образом комбинация генотипов AA + GA (rs1800896) гена *IL10* оказывает защитный эффект для развития ТЛ (OR = 0.55; 95% CI 0.35–0.88; $p = 0.01$), в то время как генотип AA связан с повышенным риском БА (OR = 1.26; 95% CI 1.02–1.55; $p < 0.05$) [40, 41]. Исследование полиморфного варианта rs2228570 гена *VDR* показало, что генотип ff ассоциирован с риском разви-

тия ТЛ (OR = 1.91, 95% CI 1.44–2.52) [42] и отмечена его протективная значимость в отношении БА [43]. Генотип 2/2 полиморфного варианта rs3212227 гена *IL12B* снижает риск развития ТЛ [44] и способствует развитию БА [45].

Таким образом, обратная коморбидность представляет беспрецедентную возможность уточнения патогенеза многих широко распространенных и социально значимых заболеваний, а также понимания того, почему некоторые индивиды с диагнозом специфических расстройств защищены от других заболеваний. Эти сведения важны для новых методов лечения [33].

КОМОРБИДНОСТЬ МЕЖДУ МНОГОФАКТОРНЫМИ И МОНОГЕННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ

Недавний анализ более 110 млн электронных медицинских записей дал новое понимание соотношения моногенных (менделевских) болезней (МБ) и многофакторных (комплексных) заболеваний (МФЗ) [46]. Обнаружено 2909 парных коморбидностей между МФЗ и МБ, а также 462 — между МБ. Наличие таких ассоциаций не является сюрпризом, однако их широкое распространение неожиданно. В исследовании, основанном на анализе нескольких баз данных, установлено, что 54% (524 из 968) генов, мутации которых являются причиной менделевских болезней, также участвуют и в возникновении и развитии МФЗ [47].

Анализируя миллионы электронных клинических записей, полученных из различных регионов США и Дании, D.R. Blair et al. [46] основывались на высказанной ими гипотезе “транзитивной ассоциации”: если имеет место коморбидность многофакторного и менделевского заболеваний, то риск МФЗ определяется в том числе генами, вызывающими ассоциированное с ним МБ.

Наряду с известными случаями коморбидности (например, коморбидность между липопротеиновой недостаточностью и инфарктом миокарда, атаксией—телеангиэктазией и раком молочной железы) была обнаружена фенотипическая коморбидность между синдромом Марфана и несколькими нейropsychическими заболеваниями (аутизм, биполярное расстройство, депрессия), между фрагильностью X-хромосомы и астмой, псориазом, вирусной инфекцией, что отражает потенциальную дисфункцию иммунной системы у этих пациентов [48]. Авторы предполагают, что коморбидность между МФЗ и МБ указывает на то, что гены, контролирующие МБ, вероятно, вносят неаддитивный вклад в риск развития МФЗ, индуцируют разнообразные патологические следствия в соответствии с “менделевским кодом”. Распространенные рискованные варианты, ассоциированные с МФЗ, часто сосре-

доточены в коморбидных менделевских локусах. В этом смысле пациенты, включенные в полногеномные ассоциативные исследования (GWAS), несут генетические варианты, обуславливающие предрасположенность как к МБ, так и МФЗ. Эта гипотеза авторов подтверждается несколькими примерами.

Так, по результатам GWAS 4 из 7 опухолей ассоциированы как с редкими, так и частыми вариантами локуса *TERT*, кодирующего у человека обратную транскриптазу теломеразы. Некоторые из них полностью блокируют активность фермента и ведут к синдрому врожденного дискератоза [49]. Недавно идентифицирована редкая мутация в промоторном участке этого гена, который связан с семейной формой меланомы, и его носители имели также повышенный риск развития других опухолей [50]. Из анализа коморбидности в данном исследовании следует, что шизофрения, биполярное расстройство, аутизм и депрессия могут быть ассоциированы с менделевскими локусами *SYNE1*, *PRPF3*, *CACNA1C*, *PPP2R2B*. В этих же локусах обнаружены также частые полиморфизмы, ассоциированные с риском развития этих же заболеваний. Авторы ссылаются на результаты экзомного секвенирования у пациентов с аутизмом, выявившего как унаследованные, так и *de novo* мутации в гене *SYNE1* [51, 52], что указывало на то, что эти гены могут иметь также другие редкие варианты, которые обуславливают у их носителей предрасположенность ко многим нейropsychическим расстройствам. Если это действительно так, то стратегия объединения данных геномного секвенирования у пациентов с этими различными, но родственными фенотипами многофакторной природы может быть способом повышения эффективности идентификации редких вариантов с проявлением умеренных эффектов.

Таким образом, в соответствии с гипотезой транзитивных ассоциаций можно полагать, что каждое МФЗ имеет уникальную архитектуру аллелей менделевских болезней, создающую “невыврожденный код”, в котором “записана” вероятность каждой болезни ассоциированными с ней менделевскими локусами. Изучение коморбидности МФЗ-МБ может быть использовано для выявления менделевских локусов, которые таят в себе генетические варианты предрасположенности к МФЗ. Гены, ответственные за МБ, несут как редкие, так и частые неблагоприятные варианты и в риск заболеваний вносят вклад аллели всего спектра (гипотеза аллельных серий). Такого же мнения придерживаются и другие исследователи [53]. Дизайн GWAS позволяет определить только частые варианты, редкие обычно находят с помощью анализа сцепления и секвенирования. Исследование коморбидности “МБ—МФЗ” — дополнительный подход к поиску и оценке роли редких генов в патогенетике МФЗ.

МЕЖВИДОВЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ АССОЦИИ: ФЕНОЛОГИ И “НОВЫЕ ГЕНЫ” БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Исследования на основе метода построения одновременно анализируемых сетей болезней и генов сетей подтвердили существование глобальной организации фенома. Однако, опираясь исключительно на болезни человека с известной молекулярной основой и с известными генами, этот подход ограничивает возможность раскрытия новых механизмов и возможности предсказания новых генов, ответственных за развитие болезней [22]. Это ограничение ослабляется путем концептуального расширения пространства поиска от генов до фенотипов (болезней) у разных видов. Так, в работе K.L. McCary et al. [54] обнаружено значительное число межвидовых фенотипических ассоциаций совсем непонятных и удивительных с физиологических позиций. Например, рак сетчатки у человека и эктопическая вульва у нематоды оказываются следствием дефекта гена ретинобластомы 1 у человека и его ортолога у нематоды. Авторы использовали новый метод, позволяющий количественно и системно идентифицировать неочевидную эквивалентность (паритет) между фенотипами у различных видов, основываясь на перекрывании наборов ортологических генов у человека, мыши, дрожжей, червя и растений.

Суть метода заключается в следующем. Ортологи, два гена, дивергировавшие от общего предка (от одного предкового гена), детерминируют один и тот же признак у двух и большего числа современных видов. Межвидовые фенотипы, которые детерминируемы ортологичными генами, называют ортологичными фенотипами, или фенологами. Фенологи проявляют поразительную эволюционную сохранность (“законсервированность”) генов сетей, их детерминирующих. Если доказано, что перекрывание ортологов у двух видов статистически значимо, то среди такой группы ортологов у двух сравниваемых организмов могут быть гены, составляющие генетическую основу сходных признаков. На этой основе можно предсказывать даже абсолютно новые гено-фенотипические ассоциации. Примеры фенологов, идентифицированных при сопоставлении болезней человека и мутантных фенотипов модельных организмов, приведены в таблице. Предложена “дрожжевая” модель для выявления дефектов ангиогенеза, “червяковая” — для рака груди, “мышинная” — для аутизма, растительная — для дефекта развития нервного валика, ассоциированного с синдромом Ваарденбурга [53].

Авторы, исследовавшие данные модели, наблюдали поразительный фенолог между человеком

Примеры из более чем 6200 фенологов, идентифицированных при сопоставлении болезней человека (Hs) и мутантных фенотипов у мыши (Mm), дрожжей (Sc) и *Arabidopsis thaliana* (At) (по [54])

Вид 1	Фенотип 1	Вид 2	Фенотип 2	<i>n</i> 1	<i>n</i> 2	<i>k</i>	<i>p</i>
Hs	X-сцепленная кондуктивная слепота	Mm	Движение животного по кругу	47	50	12	2×10^{-20}
Hs	Синдром Барде–Бидля	Mm	Отсутствие хвоста сперматозоида	11	5	4	8×10^{-13}
Hs	Синдром Зеллвегера	Sc	Редуцированное число пероксисом	8	6	4	1×10^{-9}
Hs	Предрасположенность к аутизму	Mm	Аномальное социальное поведение	5	16	3	1×10^{-8}
Hs	Синдром Рефсума	At	Дефектный импорт белков в пероксисомный матрикс	4	5	2	1×10^{-5}
Hs	Умственная отсталость	At	Дефекты развития семядоли	13	5	2	1×10^{-4}
Hs	Гемолитическая анемия	Sc	Чувствительность к гидроксимочевине	11	23	3	2×10^{-4}
Hs	Амиотрофический латеральный склероз	Sc	Повышенная устойчивость к вортманнину	2	34	2	2×10^{-4}

Примечание. *n*1 — число ортологов у вида 1 с фенотипом 1; *n*2 — число ортологов у вида 2 с фенотипом 2; *k* — число перекрывающихся ортологов у двух видов.

и растением, связанный с дефектом отрицательного гравитропизма и синдрома Ваанденбурга. Этот врожденный синдром является следствием нарушения в развитии нервного гребня и характеризуется черепно-лицевыми дисморфиями, аномальной пигментацией и потерей слуха (фактически на его долю приходится до 5% от всех случаев глухоты у человека). С данным фенологом связаны три гена, вовлеченные в направленный рост у растений в ответ на силу притяжения (гравитацию). Было высказано предположение, что они же могут участвовать в формировании направленной миграции клеток нервного гребня и дифференциации в развитии эмбрионов у женщин. Для такого предположения имелись основания — было известно, что один из идентифицированных белков (STX12) у мышей вовлечен в нарушения пигментации и слуха. Два других белка не имели описания в литературе. Однако в отношении одного из них — белка *sec23ip*, который был идентифицирован на основе выявления ортолога, ответственного за дефект гравитропизма у растений, было показано, что его экспрессия при использовании мишень-направленной микроинъекции морфолином (МО) приводит к заметному дефекту миграции клеток нервного гребня на месте инъекции, подтверждая роль гена *SEC23IP* в развитии клеток нервного гребня. Таким образом, ген *SEC23IP*, по мнению авторов, является перспективным геном-кандидатом для генетически гетерогенного синдрома Ваанденбурга.

Кроме того, значение данного подхода представляется наряду с открытием новых генов болезней человека важным в пересмотре классификаций заболеваний и для разработки методов их диагностики [14]. По сути, это путь радикального увеличения числа гено-фенотипических ассоциаций на ландшафте заболеваний как у человека, так и у модельных организмов. Предполагается, что фенологи могут быть использованы для предсказания генов, ассоциированных с третьей или даже половиной тестируемых заболеваний человека [54].

ИННОВАЦИОННЫЕ ОЖИДАНИЯ

Широко известный в клинике и до сих пор остающийся загадочным феномен коморбидности по мере его изучения с помощью геномных и сетевых подходов раскрывается более полно, рождая новые концепции, предлагая новые классификации, обсуждая перспективы приложения новых знаний в геномную медицину. Важные этапы этого пути представлены на рис. 2. Следует подчеркнуть, что мы приблизились к этапу возможного практического использования теоретических построений (дизисом) в управлении сетями (сетевая медицина) [6, 55]. Автор концепции сетевой медицины, один из пионеров сетевой биологии А.-Л. Барабаши обозначил парадигму сетевой медицины как: “думать глобально, действовать локально” [6].

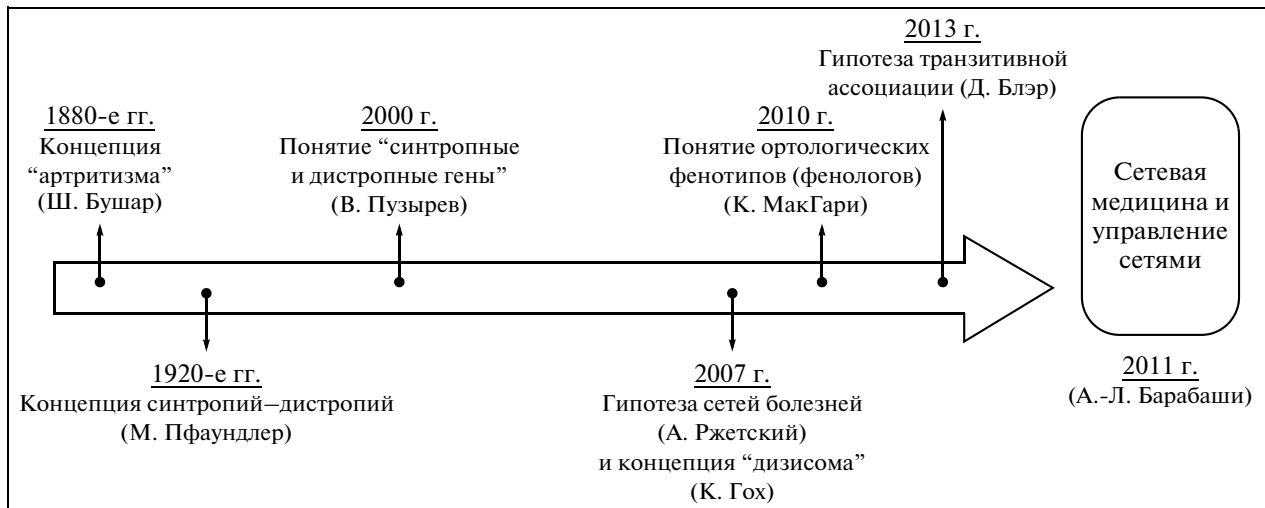


Рис. 2. Этапы изучения коморбидности у человека.

Актуальным аспектом обдумывания приложения сетевой медицины к проблемам коморбидности является задача лечения такого рода болезней. Прежде всего заметим, что коморбидность, будучи распространенным явлением в практике современного врача, нередко сопровождается полипрагмазией, т.е. назначению пациентам большого числа лекарственных препаратов в стремлении “вылечить” все болезни, составляющие конкретную синтропию. Это нередко становится опасным, вызывая лекарственные побочные осложнения (ятрогенция). В связи с этим представляется актуальным поиск альтернативных подходов к лечению множественных сочетанных заболеваний.

Одним из этих подходов является “узловая терапия синтропных коморбидных заболеваний”, направленная на модуляцию или даже “распад” узловых сетей, участвующих одновременно в регуляции нескольких сигнальных путей, общих для соответствующей синтропии [16]. Авторам этого подхода, опираясь на экспериментальные сведения о том, что “удаление” 5–15% узлов (хабов) приводит к распаду сети, удалось показать, что для больных ранними формами коронарного атеросклероза при сочетании с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит, псориаз) статины являются общим, эффективным и безопасным лекарственным средством.

Предполагается, что получаемые данные по дизисому орфанных болезней (ОБ), для которых считается нерентабельным поиск и разработка лекарственных препаратов ввиду большой редкости этой группы болезней, могут изменить ситуацию. Изучение дизисома ОБ, особенно при построении сетей функциональных взаимодей-

ствий ОБ, а не только генных, может быть полезным как для прогнозирования развития болезней, так и для выявления специфических для ОБ генетических модификаторов или лекарственных мишеней (по аналогии с другими “омными” проектами этот подход назван “драгомом”) [31].

Уместно заметить, что успехи в области геномики укрепили позиции персонализированной медицины. И действительно, практика уже знает много примеров так называемой “прецизионной медицины”, направленной на терапевтическую коррекцию конкретных генных мутаций [56]. В то же время разработка генетических основ коморбидности как МБ, так и, особенно, МФЗ открывает перспективы создания одинаковых схем лечения для разнородных болезней, имеющих общие сетевые узлы. И такая универсальная медицина должна соседствовать с персонализированной.

Помимо практической пользы для раскрытия природы конкретных заболеваний и разработки новых терапевтических стратегий анализ коморбидности, сетей фенотипов и генных сетей (анализ дизисома), углубляя наши знания о топологии фенома человека, может стимулировать пересмотр текущих классификаций болезней [14, 22], выделение в таких классификациях подтипов с различным прогнозом для пациента и членов семьи, с пониманием дифференцированного ответа на лечение [57].

Наконец, подчеркнем тот важный факт, что сложные взаимодействия между генами, белками или клеточными путями, складывающиеся в условиях коморбидности, появляются совершенно иным образом, чем для отдельных заболева-

ний, рассматриваемых как независимые события. Но в обоих случаях (коморбидность и одно конкретное заболевание) в современных работах по изучению сетей болезней используется информация, не всегда отражающая суть динамичной природы биологических систем. Данные о белках интерактома, например, часто являются статическими, хотя белок-белковые взаимодействия могут не иметь значения, если гены, кодирующие белки, не экспрессируются в изученных тканях [58]. Поэтому обоснована рекомендация для будущих исследований сместить акцент со статики на то, что обозначено как “динамическая сетевая медицина” [22].

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ “Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами” (соглашение № 14-15-00305).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Venter J.C. Multiple personal genomes await // *Nature*. 2010. V. 464. P. 676–677.
2. Пузырев В.П., Кучер А.Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека // *Генетика*. 2011. Т. 47. № 12. С. 1573–1585.
3. Zhang X., Bailey S.D., Lupien M. Laying a solid foundation for Manhattan – “setting the functional basis for the post – GWAS era” // *TIG*. 2014. V. 30. № 4. P. 140–149.
4. Hindorf L.A., MacArthur J., Morales J. et al. A Catalog of Published Genome – Wide Associations Studies. www.genome.gov/gwastudies
5. Schaub M.A., Boyle A.P., Kundaje A. et al. Linking disease association with regulatory information in human genome // *Genome Res*. 2012. V. 22. P. 1748–1759.
6. Barabasi A.-L., Gulbahce N., Loscalzo J. Network Medicine: a network-based approach to human disease // *Nat. Rev. Genet*. 2011. V. 12. № 1. P. 56–68.
7. Feinstein A.R. The Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic diseases // *J. Chronic Diseases*. 1970. V. 23. № 7. P. 455–468.
8. Valderas J.M. Increasing clinical, community and patient-centered health research // *J. Comorbidity*. 2013. V. 3. № 2. P. 41–44.
9. Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поспелов Т.И. и др. Особенности коморбидности в современной клинике внутренних болезней // *Бюлл. СО РАМН*. 2014. Т. 34. С. 44–48.
10. Valderas J.M., Starfield B., Sibbald B. et al. Defining comorbidity: implications for the understanding of health and health services // *Ann. Fam. Med*. 2009. № 7. P. 357–363.
11. Пузырев В.П., Makeeva O.A., Freidin M.B. Syntropy, genetics testing and personalized medicine // *Person. Med*. 2010. V. 4. № 7. P. 399–405.
12. Pfaundler M., von Seht L. Über Syntropie von Krankheitszuständen // *Z. Kinderheilk*. 1921. Bd. 30. S. 298–313.
13. Rzhetsky A., Wajngurt D., Park N., Zheng T. Probing genetic overlap among complex human phenotypes // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. P. 11694–11699.
14. Linghu B., Snitkin E.S., Hu Z. et al. Genome-wide prioritization of disease genes and identification of disease-disease association from an integrated human functional linkage network // *Genome Biol*. 2009. V. 10(9). R. 91.
15. Goh K.I., Cusich M.E., Vall D. et al. The human disease network // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. P. 8685–8690.
16. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины // *Сиб. мед. журн*. 2014. Т. 29. № 1. С. 7–11.
17. Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Prevalence of multimorbidity among adult seen in family practice // *Ann. Fam. Med*. 2005. № 3. P. 223–228.
18. Вёрткин А.Л., Скотников А.С. Роль аллергического воспаления в патогенезе бронхиальной астмы и его рациональная фармакотерапия у пациентов с полипатией // *Леч. врач*. 2009. № 4. С. 61–67.
19. Bruce S.G., Riediger N.D., Zacharias J.M., Young T.K. Obesity and obesity-related comorbidities in Canadian First Nation population // *Prev. Chronic Dis*. 2011. V. 8. № 1. P. 1–8.
20. Caughey G.E., Ramsay E.N., Vitry A.J. et al. Comorbid chronic disease, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study // *J. Epidemiol. Community Health*. 2010. V. 64. № 12. P. 1036–1042.
21. Vidal M., Cusick M.E., Barabasi A.-L. Interactome networks and human disease // *Cell*. 2011. V. 144. P. 986–998.
22. Piro R.M. Network medicine: linking disorders // *Hum. Genet*. 2012. V. 131. P. 1811–1820.
23. Hurler G. Über einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem // *Z. Kinderheilk*. 1919. Bd. 24. S. 220–224.
24. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний у человека // *Acta Naturae*. 2009. № 3. С. 57–63.
25. Dzau V.J., Autman E.M., Black H.R. et al. The Cardiovascular Disease continuum validated: clinical avoidance of improved patient outcomes. Part I. Pathophysiology and Clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation*. 2006. V. 114. P. 2850–2870.
26. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium // *Nat. Rev. Immunol*. 2004. V. 4. P. 978–988.
27. Zhernakova A., van Diemen C.C., Wiymenda C. Detecting shared pathogenesis from shared genetics of im-

- mune-related diseases // *Nat. Rev. Genet.* 2009. V. 10. № 1. P. 43–55.
28. Doolan A., Donaghue K., Fairchild J. et al. Use of HLA Typing in diagnosing celiac disease in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* 2005. V. 28. P. 806–809.
 29. Harvey M., Belleau P., Barden N. Gene interactions in depression: pathways out of darkness // *Trends Genet.* 2007. V. 23. P. 547–556.
 30. Lee D.S., Park K.A., Christakis Z.H., Barabasi A.L. The implication of human metabolic network topology for disease comorbidity // *PNAS.* 2008. V. 105. № 29. P. 9880–9885.
 31. Zhang M., Zhu Ch., Jacomy A. et al. The orphan disease networks // *Am. J. Hum. Genet.* 2011. V. 88. № 10. P. 755–766.
 32. Linghu B., DeLisi Ch. Phenotypic connections in surprising places // *Genome Biol.* 2010. V. 11. P. 116.
 33. Tabares-Seisdedos R., Valderas J.M. Inverse comorbidity: the power of paradox in the advancement of science // *J. Comorbidity.* 2013. V. 3. P. 1–3.
 34. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // *Клин. мед.* 2000. Т. 78. С. 56–58.
 35. Ibanez K., Boulosa C., Tabares-Seisdedos R. et al. Molecular evidence for the inverse comorbidity between central nervous system disorders and cancers detected by transcriptomic meta-analyses // *PLoS Genet.* 2014. 10(2). e1004173.
 36. Bragina E.Yu., Tiys E.S., Freidin M.B. et al. Insights into pathophysiology of dystrophy through the analysis of gene networks: an example of bronchial asthma and tuberculosis // *Immunogenetics.* 2014. V. 66(7–8). P. 457–465.
 37. Demenkov P., Ivanisenko T., Kolchanov N., Ivanisenko V. ANDVisio: a new tool for graphic visualization and analysis of literature mined associative gene networks in the ANDSystem // *In silico Biol.* 2011. № 11. P. 149–61.
 38. Christensen U., Haagerup A., Binderup H.G. et al. Family based association analysis of the IL2 and IL15 genes in allergic disorders // *Eur. J. Hum. Genet.* 2006. V. 14. P. 227–235.
 39. Selvaraj P., Alagarasu K., Harishankar M. et al. Cytokine gene polymorphisms and cytokine levels in pulmonary tuberculosis // *Cytokine.* 2008. V. 43. № 1. P. 26–33.
 40. Zhang Y., Zhang J., Tian C. et al. The-308 G/A polymorphisms in TNF- α gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis // *J. Clin. Immunol.* 2011. V. 31. № 2. P. 174–185.
 41. Zheng X.Y., Guan W.J., Mao C. et al. Interleukin-10 Promoter 1082/-819/-592 Polymorphisms are Associated with Asthma Susceptibility in Asians and Atopic Asthma: A Meta-Analysis // *Lung.* 2013. doi: 10.1007/s00408-013-9519-8.
 42. Cao S., Luo P.F., Li W. et al. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis among Chinese Han ethnic group // *Chin. Med. J. (Engl).* 2012. V. 125. № 5. P. 920–925.
 43. Maalmi H., Sassi F.H., Berraies A. et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study // *Hum. Immunol.* 2013. V. 2. № 2. P. 234–240.
 44. Tso H.W., Lau Y.L., Tam C.M. et al. Associations between IL12B polymorphisms and tuberculosis in the Hong Kong Chinese population // *J. Infect. Dis.* 2004. V. 190. № 5. P. 913–919.
 45. Hirota T., Suzuki Y., Hasegawa K. et al. Functional haplotypes of IL-12B are associated with childhood atopic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. V. 116. № 4. P. 789–795.
 46. Blair D.R., Lyttle Ch.S., Mortensen J.M. et al. A nondegenerative code of deleterious variant in Mendelian loci contributes to complex disease risk // *Cell.* 2013. V. 155. P. 70–80.
 47. Jin W., Qin P., Jin L., Xu S. A systematic characterization of genes underlying both complex and Mendelian diseases // *Human Mol. Genet.* 2012. V. 21. № 7. P. 1611–1624.
 48. Ashwood P., Nguyen D.V., Hessel D. et al. Plasma cytokine profiles in Fragile X subjects: is there a role for cytokines in the pathogenesis? // *Brain Behav. Immun.* 2010. V. 24. P. 898–902.
 49. Kirwan M., Dokal I. Diskeratosis congenital, stem cells and telomeres // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. № 1792. P. 371–379.
 50. Huang F.W., Hodis E., Xu M.J. et al. Highly recurrent TERT promoter mutation in human melanoma // *Science.* 2013. № 339. P. 957–959.
 51. O’Roak B.J., Deriziotis P., Lee C. et al. Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations // *Nat. Genet.* 2011. V. 43. P. 585–589.
 52. Yu T.W., Chahrour M.H., Coulter M.E. et al. Using whole-exome sequencing to identify inherited causes of autism // *Neuron.* 2013. V. 77. P. 259–273.
 53. Lupski J.R., Belmont J.W., Bocrwinkle E., Gibbs R.A. Clan genomics and the complex architecture of human disease // *Cell.* 2011. V. 147. P. 32–43.
 54. McCarty K.L., Park T.J., Woods J.O. et al. Systematic discovery of nonobvious human disease models through orthologous phenotypes // *PNAS.* 2010. V. 107. № 14. P. 6544–6549.
 55. Liu Y.-Y., Slotine J.-J., Barabasi A.-L. Controllability of complex networks // *Nature.* 2011. V. 473. P. 167–173.
 56. Ledford H. Drug bests cystic-fibrosis mutation // *Nature.* 2012. V. 482. P. 145.
 57. Manolio T.A. Bringin genome-wide association findings into clinical use // *Nat. Rev. Genet.* 2013. V. 4. № 8. P. 549–558.
 58. Przytycka T.M., Singh M., Slonim D.K. Toward the dynamic interactome: it’s about time // *Brief. Bioinform.* 2010. № 11. P. 15–19.

Genetic Bases of Human Comorbidity

V. P. Puzyrev

Institute of Medical Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, 634050 Russia

Department of Medical Genetics, Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia

National Research Tomsk State University, Tomsk, 634050 Russia

e-mail: p.valery@medgenetics.ru

In this review, the development of ideas focused on the phenomenon of disease combination (comorbidity) in humans is discussed. The genetic bases of the three forms of the phenomenon, comorbidity (syntropias), inverse comorbidity (dystropias), and comorbidity of Mendelian and multifactorial diseases, are analyzed. The results of personal genome-wide association studies of the genetic risk profile that may predispose an individual to cardiovascular disease continuum (CDC), including coronary heart disease, type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia (CDC syntropy), as well as the results of bioinformatic analysis of common genes and the networks of molecular interactions for two (bronchial asthma and pulmonary tuberculosis) diseases rarely found in one patient (dystropy), are presented. The importance of the diseasome and network medicine concepts in the study of comorbidity is emphasized. Promising areas in genomic studies of comorbidities for disease classification and the development of personalized medicine are designated.

English translation of the paper is published in "Russian J. Genetics" (2015, vol. 51, no. 4), www.maik.ru.