Лекція 18

Генетичне тестування - створення унікального генетичного профілю людини

Генетичне тестування докорінно змінило наше розуміння геному людини та його впливу на здоров'я. Ці передові методи дозволяють зазирнути в нашу ДНК і отримати цінну інформацію про свою унікальність.

1. Види генетичних тестів та їх призначення:

1. **Діагностичні тести** — Підтвердження або виключення конкретного генетичного захворювання у симптоматичного пацієнта.
2. **Прогностичні (пресимптоми) тести** — Визначення ризику / наявності патогенного варіанту до появи симптомів.
3. **Тести носійства (carrier screening)** — Виявлення носійства рецесивних мутацій, що можуть проявитися у дітей, якщо обидва батьки – носії.
4. **Скринінгові тести** — Раннє виявлення прихованих станів у безсимптомних групах населення.
5. **Самостійні тести (DTC) / "fun genetics"** — Тести, які люди замовляють без лікаря (онлайн/аптека): "цікавість" або "wellness".

2. Методи генетичного тестування

Існує декілька найвідоміших типів генетичних тестів. Від судово-медичних досліджень до діагностики генетичних розладів, кожен метод пропонує унікальний підхід до аналізу нашого генетичного коду. Зокрема, розуміння цих тестів є ключем до розкриття потенціалу персоналізованої медицини та індивідуального підходу до багатьох сфер життя: від харчування до вибору професії чи виду спорту.

Основні методи:

1. **STR – генетичний профіль** (профіль повторюванної ДНК, генетичний фінгерпринтинг, генетичні відбиткі пальців).

Короткі тандемні повтори (STR) - це повторювані послідовності ДНК, розкидані по всьому геному, які зазвичай складаються з 2-7 нуклеотидів, які повторюються до декілька десятків разів.

У криміналістиці STR-аналіз здійснив революцію в ДНК-профілюванні, дозволивши слідчим ідентифікувати людей з безпрецедентною точністю. Порівнюючи STR-патерни зі зразків з місця злочину зі зразками підозрюваних або базами даних ДНК, правоохоронці можуть встановити тісний зв'язок між особами та злочинною діяльністю.

Генетичний паспорт на основі STR-панелі – основний для встановлення родинних зв’зків та батьківства.

Крім того, STR-аналіз має діагностичне застосування, зокрема, для виявлення генетичних захворювань, спричинених повторними розширеннями, таких як хвороба Гентингтона і синдром ламкої Х-хромосоми. Визначаючи кількість повторів у певних локусах, медичні працівники можуть ставити точні діагнози та приймати рішення щодо лікування.

2. **Однонуклеотидний поліморфізм (SNP)** – основний тип генетичної мінливості та причина індивідуальних особливостей біохімії та фізіології процесів організму.

Однонуклеотидний поліморфізм (SNP) - найпоширеніший тип генетичних змін, що характеризується зміною однієї пари основ у послідовності ДНК. Ці незначні зміни можуть мати глибокий вплив на ознаки людини, сприйнятливість до хвороб і реакцію на ліки, що робить SNP-профілювання цінним інструментом у різних дослідженнях і клінічних застосуваннях і лежить в основі **персоналізованої медицини**, в якій лікування підбирається відповідно до унікального генетичного профілю людини.

Одним з найбільш відомих застосувань SNP-профілювання є **фармакогеноміка.** Аналізуючи SNP-профіль людини, медичні працівники можуть передбачити, як вона може реагувати на певні ліки, що дозволяє застосовувати персоналізовані підходи в медицині. Це дозволяє оптимізувати

дозування ліків, мінімізувати побічні реакції та покращити результати лікування.

Вигоди від впровадження фармакогенетики**:**

- **Зменшення побічних реакцій.** Фармакогенетичні тести допомагають уникнути серйозних ускладнень, адаптуючи дозу або виключаючи небезпечні препарати. Наприклад, *HLA-B58:01* — протипоказання до алопуринолу (смертельно небезпечний). *UGT1A1* варіанти — корекція дози іринотекану (препарат в онкології) для зменшення токсичності.

- **Підвищення ефективності лікування** Пацієнти з генетичними особливостями можуть не відповідати на стандартну терапію. Наприклад, при *CYP2C19*2/2* — заміна клопідогрелю на інший антиагрегант. Бо клопідогрель — це «проліки», які мають активуватися в печінці, а у носіїв певних варіантів генів цей механізм не працює, тож ефекту від ліків не має, а це важливий кардіологічний препарат. У психіатрії персоналізований підбір антидепресантів покращує відповіді на терапію, особливо у резистентних випадках.

SNP-профілювання також знаходить застосування у судово-медичній ідентифікації, особливо у випадках, коли зразки ДНК деградовані або обмежені в кількості.

У сфері генетичних досліджень SNP-профілювання відіграє ключову роль у вивченні асоціацій захворювань. Порівнюючи SNP-профілі осіб з певним захворюванням і без нього, дослідники можуть ідентифікувати генетичні варіанти, які можуть впливати на ризик захворювання. Ці знання можуть призвести до розробки нових діагностичних інструментів,

Крім того, SNP-аналіз можна використовувати для відстеження успадкування асоційованих із захворюванням варіантів у сім'ях, що дає цінну інформацію про шляхи генетичної передачі.

3. **Каріотипування та FISH- гібридизація** – візуальне дослідження хромосом

Каріотипування - це фундаментальний цитогенетичний метод, який передбачає візуальне дослідження хромосом людини. Аналізуючи розмір, форму та кількість хромосом, можна виявити широкий спектр хромосомних аномалій, які можуть мати значні наслідки для здоров'я та розвитку.

Флуоресцентна гібридизація in situ (FISH) - це потужний молекулярно-цитогенетичний метод, який використовує флуоресцентні зонди для візуалізації та картування специфічних послідовностей ДНК на хромосомах. Гібридизуючи ці зонди з комплементарними послідовностями, FISH дозволяє висвітлити **генетичний ландшаф**т, надаючи цінну інформацію про хромосомні особливості.

Одним з основних застосувань каріотипування є **пренатальне тестування.** Досліджуючи хромосоми плода, отримані шляхом амніоцентезу або взяття зразків ворсин хоріона, медичні працівники можуть виявити хромосомні порушення, такі як синдром Дауна (трисомія 21), синдром Тернера (45,X) та інші анеуплоїдії. Ця інформація має вирішальне значення для майбутніх батьків, дозволяючи їм приймати обґрунтовані рішення та підготуватися до потенційних викликів.

Каріотипування також відіграє життєво важливу роль у діагностиці та моніторингу раку. Багато видів раку характеризуються специфічними хромосомними аномаліями, такими як філадельфійська хромосома при хронічній мієлогенній лейкемії. Виявляючи ці аномалії, медичні працівники можуть точно діагностувати типи раку, приймати рішення щодо лікування та відстежувати прогресування або ремісію захворювання.

У контексті репродуктивного здоров'я каріотипування може допомогти виявити хромосомні проблеми, які можуть сприяти безпліддю або повторюваним викидням.

3. Генетичний паспорт

Генетичний паспорт (ДНК-профіль) — це документ, що містить унікальний набір генетичних маркерів людини, отриманий шляхом лабораторного аналізу ДНК (типування). Це персональний документ, що містить результати розширеного аналізу ДНК конкретної людини. Він створюється один раз у житті, оскільки генетичний код залишається незмінним.

Залежно від мети, лабораторії пропонують різні типи генетичних паспортів (панелей):

1. **Індивідуальний паспорт (ДНК-профіль):** Використовується для персональної ідентифікації, базується на аналізі 20–41 локусів аутосомних хромосом. Використовується для встановлення спорідненості, пошуку зниклих людей або у криміналістиці.
2. **Здоров'я та ризики хвороб**: Оцінка схильності до діабету, серцево-судинних захворювань, онкології та виявлення прихованого носійства спадкових мутацій (важливо при плануванні вагітності).

Завдяки секвенуванню геному, сьогодні можливо встановити діагноз багатьох рідкісних генетичних синдромів, що раніше лишалися нерозпізнаними. Це особливо актуально в педіатрії: генетичні тести дозволяють підтвердити спадкові метаболічні хвороби, нейром’язові розлади, синдромальні форми епілепсії тощо. Рання генетична діагностика дає шанс розпочати своєчасну підтримуючу терапію або радикальне лікування (якщо доступне), а також провести медико-генетичне консультування сім’ї щодо ризиків у майбутніх дітей.

З 2022 р. в Україні діє **розширений скринінг новонароджених NBS -** (21 стан). Виявлення цих хвороб у безсимптомної дитини дозволяє одразу розпочати лікування або дієтотерапію, запобігаючи важким незворотним ураженням (розумовій відсталості, кризам, смерті). Таким чином, генетичний тест тут є інструментом вторинної профілактики — відвернення розвитку захворювання шляхом ранньої інтервенції.

Перелік захворювань, що входять до програми розширеного неонатального скринінгу в Україні:

1. Адреногенітальний синдром — порушення роботи надниркових залоз.
2. Вроджений гіпотиреоз — дефіцит гормонів щитоподібної залози.
3. Муковісцидоз — ураження залоз зовнішньої секреції (легені, підшлункова залоза).
4. Фенілкетонурія — порушення обміну амінокислоти фенілаланіну.
5. Спінальна м’язова атрофія (СМА) — генетичне нейром'язове захворювання.
6. Галактоземія (тип I) — непереносимість молочного цукру (галактози).
7. Біотинідазна недостатність — дефіцит вітаміну біотину.
8. Тяжкий комбінований імунодефіцит (SCID) — критичне порушення імунної системи.
9. Тирозинемія (тип I) — порушення обміну амінокислоти тирозину.
10. Гомоцистинурія — порушення обміну амінокислоти метіоніну.
11. Хвороба «сечового сиропу» (лейциноз) — порушення обміну розгалужених амінокислот.
12. Глутарова ацидурія (тип I) — накопичення токсичних органічних кислот.
13. Ізовалеріанова ацидурія — дефіцит ферменту, що розщеплює лейцин.
14. Метилмалонова ацидурія — порушення обміну білків та жирів.
15. Пропіонова ацидурія — порушення метаболізму певних амінокислот та ліпідів.
16. Дефіцит середньоланцюгової ацил-КоА-дегідрогенази (MCAD) — порушення розщеплення жирних кислот.
17. Дефіцит дуже довголанцюгової ацил-КоА-дегідрогенази (VLCAD).
18. Дефіцит 3-гідроксіацил-КоА-дегідрогенази довгого ланцюга (LCHAD).
19. Дефіцит транспортера карнітину (CUD).
20. Дефіцит множинної карбоксилази.
21. Інші специфічні порушення обміну амінокислот та органічних кислот.

3. **Харчування та метаболізм**: Аналізує поліморфізми генів, що впливають на обмін речовин, засвоєння нутрієнтів, ризики діабету, ожиріння та метаболічних порушенью. Визначає непереносимість лактози чи глютену, чутливість до кофеїну, швидкість обміну речовин та індивідуальні потреби у вітамінах.

Нутрігенетика вивчає, як генетичні варіації впливають на реакцію організму на поживні речовини і дієти. По суті, це підхід до персоналізації харчування на основі генотипу. Наприклад аналіз особливостей метаболізму

вуглеводів та жирів (варіанти в **FTO, PPARG**) допомагає зрозуміти, яка дієта для вас ефективніша для схуднення — низьковуглеводна чи низькожирова. Або деякі люди через генетику гірше засвоюють вітаміни D, B12 або фолієву кислоту з їжі (переносників вітаміну D (**VDR, GC**), метаболізму фолатів (**MTHFR**). А генетична особливість смакових рецепторів (**TAS2R38** — визначає чутливість до гіркого, що впливає на споживання овочів).

4. **Спорт та фітнес**. Аналізує а) с**хильність до виду спорту**: Визначає перевагу «швидких» м'язових волокон (спринт, силова атлетика, бокс) або «повільних» (марафон, плавання, триатлон); б) в**итривалість та силу**: оцінює аеробні можливості організму та здатність до вибухових навантажень; в) **ризик травм**: схильність до пошкоджень сухожиль, зв'язок (наприклад, колагену) та ризики тромбозів під час інтенсивних занять; г) **відновлення**: як швидко організм повертається до норми після навантажень, що допомагає правильно скласти графік тренувань.

5. **Паспорт прихованих мутацій (NGS-скринінг)**: розширений тест (понад 2100 варіантів) для виявлення носійства спадкових хвороб, важливий при плануванні вагітності.

6. **Психогенетика та ризик розвитку залежностей**. Генетичний тест на схильність до залежностей дозволяє виявити індивідуальні особливості психоемоційного фону та стресостійкості, обміну нейромедіаторів – серотоніну, дофаміну, норадреналіну, а також особливості метаболізму психоактивних речовин, індивідуальну реакцію на психостимулятори та психотропні препарати.