

# Генетические нарушения при первичном иммунодефиците, аллергии и аутоиммунных заболеваниях

Лия Шмуцер

С тех пор как был расшифрован генетический код человека, огромное число исследователей находят дефектные гены, ответственные за предрасположенность к различным заболеваниям.

Я хочу остановиться на подобных исследованиях **при первичных (врожденных) иммунодефицитах, аллергии и аутоиммунных заболеваниях.**

**Первичные, генетически обусловленные иммунодефициты (ПИД).** При них могут наблюдаться нарушения любого звена иммунитета (Т - и В - лимфоцитов, комплемента, макрофагов, главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) и других). За последнее время генетические дефекты большинства ПИД были идентифицированы. Наблюдается явное преобладание X-связанного иммунодефицита. К другим хромосомальным регионам, содержащим измененные гены иммунных функций, относятся br, где расположены гены ГКГС и 5q, где находятся многие гены лимфокинов, осуществляющих взаимодействие между различными иммунными клетками в процессе иммунного ответа.

Раньше ПИД классифицировали по их клиническим проявлениям. Сейчас можно группировать их в соответствии с типом генетических дефектов. Это позволяет врачам обеспечить соответствующую генетическую консультацию, возможность пренатальной диагностики и в перспективе проведение генной терапии для коррекции дефекта.

Приведу только один пример: Rebecca Buckley – профессор педиатрии и иммунологии – много лет занималась врожденным тяжелым комбинированным ИД, заболеванием, как правило приводящим к смерти в раннем возрасте. Она и группа её сотрудников выявили дефектный ген определенной области Xq13. Эта единственная мутация, вызывая дефицит рецептора к лимфокину, прерывала нормальное прохождение сигнала при иммунном ответе, что приводило к поражению Т- и В- лимфоцитов и нормальных Т-киллеров. Недавно появилось сообщение данных авторов, что ими был использован ретровирусный ген- трансфер для передачи комплементарной ДНК с нормальным геном в клетки костного мозга двух детей с комбинированным ИД с последующей полной коррекцией дефектов в их иммунной системе. Это первый обнадеживающий результат применения генной терапии при ПИД.

**Аллергия** – это чрезмерный и извращённый иммунный ответ на вещества, которые в норме не вызывают иммунного ответа. Самый распространённый тип аллергии связан с тем, что вместо защитных антител IgG организм вырабатывает аллергические антитела IgE. При большинстве аллергических заболеваний найдены многочисленные дефекты в геноме, ассоциированные с этими заболеваниями. Однако до последнего времени не удавалось найти дефектные гены, связанные непосредственно с уровнем IgE. Было проведено грандиозное исследование. 300 авторов из различных стран (большинство из Германии, а также из Англии и США) изучили более 11000 лиц с повышенным и нормальным уровнем IgE. Эти учёные показали, что изменения в гене, кодирующем высокочувствительный рецептор для IgE на хромосоме 1q23, строго ассоциируются с повышением общего уровня IgE. Таким образом, получены чёткие данные, что регуляция сывороточного IgE находится под строгим генетическим контролем. Полученные данные открывают путь для возможной коррекции дефектного гена и генной терапии некоторых аллергических заболеваний.

**Аутоиммунные заболевания (АИЗ).** Аутоиммунитет — это также извращённая форма иммунного ответа, когда иммунитет вырабатывается на собственные органы и ткани. В настоящее время принято считать, что аутоиммунные заболевания возникают только у лиц, имеющих к ним генетическую предрасположенность. Аутоиммунный ответ находится под контролем как минимум трех генов. Важная роль принадлежит генам ГКГС, продукты которого необходимы для распознавания «чужого». Практически все изученные АИЗ ассоциированы с теми или иными дефектами отдельных генов.

Например, при органоспецифических аутоиммунных заболеваниях особенно часто встречается гаплотип В8, DR3.

Другим примером является не органоспецифический ревматоидный артрит, который ассоциирован с определенной последовательностью в DR4. Это подтверждает представление об участии нескольких факторов в развитии АИЗ:

- во-первых, генов, определяющих общую предрасположенность к аутоиммунной патологии;
- во-вторых, других генов, определяющих конкретную мишень, против которой направлена аутоиммунная реакция.

В настоящее время связь заболевания с точно определёнными вариантами отдельных генов убедительно показана для юношеского диабета 1-го типа, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, красной волчанки и других заболеваний. Выявление дефектных генов при различных АИЗ поможет открыть путь для лечения болезней, например, путём создания препаратов, которые блокируют активность таких генов, заменяя дефектные гены нормальными, или другими методами.