

Новые возможности предимплантационной генетической диагностики

А. К. Ядрихинский

ООО «Клиника профессора Пасман»,
Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный
университет, Новосибирск, Россия

Преимплантационная генетическая диагностика – это определение генетических заболеваний у эмбриона человека перед имплантацией в матку, то есть до начала беременности. Для ее проведения осуществляется биопсия одного бластомера у эмбриона, находящегося на ранней стадии дробления (8–12 бластомеров), полярных телец яйцеклетки до оплодотворения либо трофодермы на стадии бластоцисты. Основным преимуществом такой диагностики является отсутствие селективного прерывания беременности и значительное повышение вероятности рождения ребенка без диагностируемого заболевания.

Первая успешная попытка определения пола при помощи ПЦР бластомера проведена в 1989 г., первые успешные роды после подобной процедуры у супружеских пар с риском по рецессивному X-сцепленному заболеванию состоялись в 1990 г., в этом же году произведена первая диагностика моногенного заболевания у эмбриона.

Предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) рекомендована парам – носителям хромосомных патологий или различных моногенных заболеваний, таких как муковисцидоз, серповидноклеточная анемия, гемофилия, мышечная дистрофия и др.

Также показателем является повышенный риск врожденных аномалий у детей, который не связан с носительством диагностированных мутаций. Это в первую очередь пары позднего репродуктивного возраста либо со значительными нарушениями сперматогенеза, с повторяющимися неудачными попытками ЭКО или привычным невынашиванием.

В случае неопределенного повышенного риска рождения ребенка с врожденными аномалиями ПГД проводится для хромосом, с которыми связаны наиболее часто встречающиеся врожденные заболевания. Это хромосома 13 (синдром Патау), хромосома 15 (синдром Прадера – Вилли), хромо-

сома 16, хромосома 17, хромосома 18 (синдром Эдвардса), хромосома 21 (синдром Дауна), хромосома 22 (синдром «кошачьих зрачков»), а также половые хромосомы X и Y (различные численные аномалии, включая синдром Шерешевского – Тернера и Клайнфельтера). Такая диагностика осуществляется методом FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*).

Альтернативой методу FISH является метод сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (aCGH), позволяющий тестировать все хромосомы одновременно. Для диагностики моногенных заболеваний оптимальным, точным и быстрым является метод ПЦР.

В настоящее время все большую популярность набирает метод полногеномного секвенирования (NGS) вследствие удешевления его стоимости. Такой анализ дает очень много возможностей для развития индивидуальной медицины, поскольку прочтение всего генома организма позволяет выявить даже точечные малоизученные мутации и впоследствии предотвратить развитие вызываемых ими осложнений. Но, как и у всех новых методов диагностики, ПГД имеет некоторую погрешность, в случае с биопсией отдельных бластомеров довольно значительную (до 10 % случаев), поскольку анализ проводится по одной клетке, и она может не содержать в себе ошибок, тогда как другие клетки эмбриона будут с нарушениями, или наоборот. Поэтому желательно в случаях тяжелых патологий проводить впоследствии и пренатальную диагностику. Статистически, диагностика дает значительное повышение как имплантации эмбриона, так и благоприятного разрешения беременности.

Преимплантационную генетическую диагностику также проводят в случаях, не связанных с возможной генетической патологией плода. Целью такой диагностики является рождение ребенка с определенными генетическими характеристиками. К таким случаям относится, например, преимплантационная генетическая диагностика, проводимая для предотвращения резус-конфликта.

В настоящее время появилось возможность не только диагностировать, но и модифицировать участки генома. Для этого предлагается использовать иммунную систему бактерий, состоящей из особых участков ДНК – коротких палиндромных кластерных повторов, или CRISPR, между которыми располагаются отличающиеся друг от друга

фрагменты – спейсеры, соответствующие участкам геномов вирусов, паразитирующих на данной бактерии. Вирусы обнаруживаются Cas-белками, связанными с CRISPR РНК. Если фрагмент вируса содержится в спейсере CRISPR, Cas-белки разрезают вирусную ДНК и уничтожают ее, защищая клетку от инфекции. Эта система может функционировать и в клетках высших организмов, причем не только вырезать ДНК-мишень, а именно нежелательный участок генома, несущий неблагоприятную мутацию, но и вставлять на ее место нужную последовательность. Этот механизм уже активно используется в экспериментах с культурами клеток человека, в некоторых странах даже проводятся работы на человеческих эмбрионах. Моногенные заболевания, такие как гемофилия, муковисцидоз, лейкемия, вероятно, смогут быть излечены с его помощью. Этот метод открывает широкие возможности и для генетической инженерии, но в случае модификации человеческих эмбрионов возникает значительное количество этических проблем, в настоящий момент не имеющих решения.