

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра генетики

ТРОЯН
АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ
ЧЕЛОВЕКА НА ТЕЧЕНИЕ И ТЕРАПИЮ ИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Аннотация
к дипломной работе

Научный руководитель
мл.н.с. института генетики и
цитологии
Панкратов В.С.

Минск, 2016

РЕФЕРАТ

Дипломная работа, 53 страниц, 3 рисунков, 10 таблиц, 47 источников.

ВИРУС ГЕПАТИТА С, ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С (ХВГС), УСТОЙЧИВЫЙ ВИРУСНЫЙ ОТВЕТ, СПОНТАННЫЙ КЛИРЕНС, РИСК РАЗВИТИЯ ХВГС, ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ (ОНП), ГЕНОТИПИРОВАНИЕ, ПОПУЛЯЦИЯ, СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.

Цель работы: выявление полиморфизмов, комплексное генотипирование по которым позволит с высокой вероятностью предсказать эффективность лечения вирусного гепатита С конкретного пациента, а также вероятность развития осложнений при данном заболевании.

Методы исследования: ПДРФ-анализ, ПЦР, статистические методы.

Одной из серьезных проблем в области вирусных заболеваний, не нашедшей до сих пор решения в профилактике и лечении, является заболевание гепатитом С. Хроническая форма гепатита С может приводить к развитию цирроза печени вплоть до летального исхода. Стандартное лечение вирусного гепатита С представляет собой комбинированную терапию на основе пегилированного интерферона- α и рибавирина. Однако лечение интерфероном и рибавирином не всегда оказывается эффективным, т.к. исход лечения зависит от различных факторов. Персонафицированный подход к лечению гепатита С основывается на выявлении различных, в том числе, генетических, особенностей пациента, которые могут оказывать влияние на течение и исход болезни. Было показано, что вероятность достижения устойчивого вирусного ответа (УВО) зависит от генотипа по ОНП rs12979860 гена *IL28b*, однако есть основания полагать, что это не единственный полиморфизм, чье аллельное состояние может влиять на эффективность лечения гепатита С.

В данной работе в качестве полиморфизмов-кандидатов выступают *CCR5del32* и G-403 гена *CCL5*. С накоплением данных о *CCR5*, *CCL5* и влиянии генотипа по этим генам на развитие ВГС возможно повышение эффективности прогнозирования лечения ВГС.

Для *IL28b* подтверждено наличие связи между генотипом в положении rs12979860 и риском развития ВГС для белорусской группы населения. Для полиморфизмов генов *CCR5*, *CCL5* такая связь не обнаружена. Однако генотипирование по G-403A гена *CCL5* способно повысить прогностические свойства полиморфизма rs12979860 гена *IL28B* за счет сочетаний CT/GG и CT/GA (*IL28B/CCL5*, соответственно). Потенциал совместного использования рассматриваемых ОНП в качестве предикторов исхода лечения ранее в мире не изучался.

Область применения результатов: генетика, медицинская генетика.

РЭФЕРАТ

Дыпломная праца, 53 старонак, 3 малюнкаў, 10 табліц, 47 крыніцы.

ВІРУС ГЕПАТЫТУ С, ХРАЊІЧНЫ ВІРУСНЫ ГЕПАТЫТ С, УСТОЙЛІВЫ ВІРУСНЫ АДКАЗ, СПАНТАННЫ КЛІРАНС, РЫЗЫКА РАЗВІЦЦЯ ХВГС, АДНАНУКЛЕАТЫДНЫ ПАЛІМАРФІЗМ, ГЕНАТЫПРАВАННЕ, ПАПУЛЯЦЫЯ, СТАТЫСТЫЧНЫ АНАЛІЗ.

Мэта працы: выяўленне палімарфізмаў, комплекснае генатыпіраванне па якіх дазволіць з высокай верагоднасцю ацаніць эфектыўнасць лячэння віруснага гепатыту С канкрэтнага пацыента, а таксама верагоднасць развіцця ўскладненняў пры дадзеным захворванні.

Метады даследвання: ПДРФ-аналіз, ПЛР, статыстычныя метады.

Адной з сур'ёзных праблем у вобласці вірусных захваранняў, якая не знайшла да гэтага часу рашэння ў прафілактыцы і лячэнні, з'яўляецца захворванне на гепатыт С. Хранічная форма гепатыту С можа прывесці да развіцця цырозу печані і аж да смяротнага зыходу. Стандартнае лячэнне віруснага гепатыту С уяўляе сабой камбінаваную тэрапію на аснове пэгіліраванага інтэрферона – α і рыбавірыну. Аднак лячэнне інтэрферонам і рыбавірынам не заўсёды з'яўляецца эфектыўным, бо зыход лячэння залежыць ад розных фактараў. Персаніфікаваны падыход да лячэння гепатыту С грантуецца на выяўленні розных, у тым ліку генетычных асаблівасцей пацыента, якія могуць аказваць уплыў на працягу і зыход хваробы. Было паказана, што верагоднасць дасягнення ўстойлівага віруснага адказу (УВА) залежыць ад генатыпу па АНП rs12979860 гена IL28b, аднак ёсць падставы лічыць, што гэта не адзіны палімарфізм, чый аллельны стан можа ўплываць на эфектыўнасць лячэння гепатыту С.

У дадзенай працы ў якасці палімарфізмаў-канідатаў выступаюць CCR5del32 і G-403 гена CCL5. З накапленнем звестак пра CCR5, CCL5 і ўплыў генатыпу па гэтых генах на развіццё ВГС, магчыма павышэнне эфектыўнасці прагназавання лячэння ВГС.

Для IL28b паказана наяўнасць сувязі паміж генатыпам ў становішчы rs12979860 і рызыкай развіцця ВГС для беларускай групы насельніцтва. Па палімарфізмам генаў CCR5, CCL5 такая сувязь не выяўлена. Аднак генатыпіраванне па G-403A гена CCL5 здольна павысіць прагнастычныя характарыстыкі палімарфізму rs12979860 гена IL28B за кошт спалучэнняў CT/GG і CT/GA (IL28B / CCL5, адпаведна). Патэнцыял сумеснага выкарыстання разгляданых АНП ў якасці прэдыктар зыходу лячэння раней у свеце не вывучаўся.

Вобласць прымянення вынікаў: генетыка, медыцынская генетыка.

ABSTRACT

Graduate work, 53 pages, 3 drawings, 10 table, 47 source.

HEPATITIS C VIRUS, CHRONIC VIRAL HEPATITIS C (HCV), SUSTAINABLE VIRAL RESPONSE, SPONTANEOUS CLEARANCE, THE RISK OF HCV, SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM (SNP), GENOTYPING, POPULATIONS, STATISTICAL ANALYSIS.

Objective: To identify genetic polymorphisms that will provide risk scores for possible outcomes in individuals who have received treatment for viral hepatitis C. This will also reveal genetic markers that can define probability scores developing complication in this disease.

Methods: RFLP-analysis, PCR, statistical methods.

One of the most serious problems in the field of viral diseases is the prevention and treatment of hepatitis C. Chronic hepatitis C can lead to cirrhosis or death. The standard treatment for individuals infected with hepatitis C is a combination therapy based on pegylated interferon- α and ribavirin. Unfortunately, the treatment with interferon- α and ribavirin is not always effective, partly because of genetic differences among individuals. A personalized approach to the treatment of hepatitis C necessitates a genetics based approach of the individual to reveal predictive indicators that may influence disease course and outcome.

Previously it was that the probability of achieving sustained viral response is dependent on the genotype, defined by SNP rs12979860 IL28b gene. This polymorphism is the only one so far identified that influences the effectiveness of the treatment of hepatitis C.

In this work, several new candidate polymorphisms were tested. These are CCR5del32 and G-403 in the *CCL5* gene. With accumulating data about *CCR5*, *CCL5*, the genetic polymorphisms in these genes may be found to affect HCV disease course and may become predictive indicators of HCV treatment.

In the case of IL28b an association between rs12979860 genotype in position and the risk of HCV for the Belarusian population was confirmed. For polymorphisms of *CCR5*, *CCL5* such a connection was not found. However, genotyping of the G-403A gene *CCL5* polymorphism can enhance the predictive properties of the gene polymorphism rs12979860 IL28B by combination CT / GG and CT / GA (IL28B / *CCL5*, respectively). The potential for sharing examined SNPs as predictors of treatment outcome has not previously been studied in the world.

Application results: genetics and medical genetics.