

---

# Поиск молекулярной причины болезни как основа профилактики и терапии орфанных болезней

д.м.н., доцент Ольга Анатольевна Шагина

первый заместитель директора;

заведующая кафедрой молекулярной генетики и биоинформатики

ИВидПО; врач лабораторный генетик



МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.П. БОЧКОВА

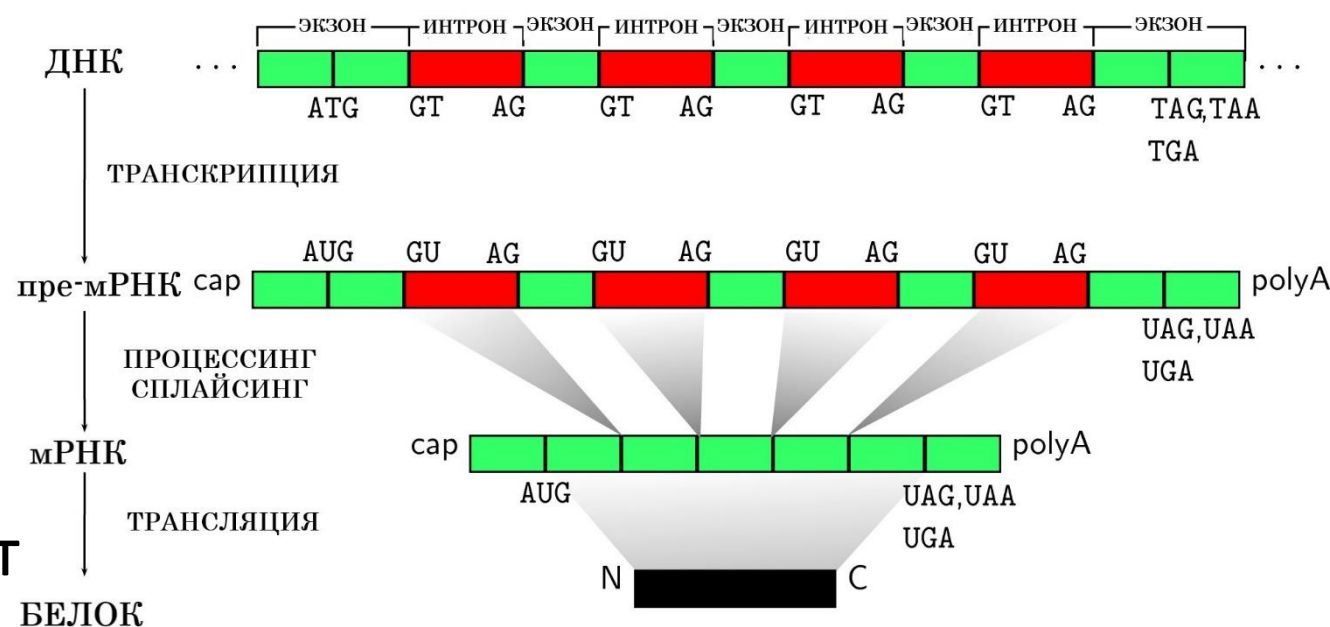
---

# Терапия наследственных болезней

- ✓ Добавляем нормальный или «условно-нормальный ген»
- ✓ Меняем существующий ген
- ✓ Воздействие на перенос информации из ДНК в белок: меняем сплайсинг, меняем трансляцию
- ✓ Воздействуем на готовый белок
- ✓ Воздействуем на сигнальный путь
- ✓ Даём/убираем фермент/субстрат или даем необходимый компонент
- ✓ Лечим симптомы

Генотерапия

>2 800 клин исследований препаратов для генотерапии  
> 30 препаратов для генотерапии зарегистрировано



Заболевание	Препараты,купаемые фондом Круг Добра	Категории пациентов, в соответствии с критериями фонда «Круг Добра», для назначения терапии которым необходим подтвержденный молекулярно-генетическими методами диагноза
<b>Спинальная мышечная атрофия</b>	Онасемноген абепарвовек	Ребенок с наличием биаллельных мутаций в гене SMN1 и не более 3-х копий гена SMN2
	Нусинерсен	Ребенок с наличием биаллельных мутаций в гене SMN1 и не менее чем 2-х копий гена SMN2
	Рисдиплам	
<b>Болезнь Помпе</b>	Авалгликозидаза альфа	Возраст не менее 6 месяцев
<b>Периодические лихорадки</b>	Канакинумаб	Мутация в гене NLRP/MEFV/TNFRSF1, возраст от 2-х до 18 лет, Неэффективность колхицина (для Периодической болезни)
<b>Мукополисахаридоз IV типа</b>	Элосульфаза альфа	выявление мутаций в генах GALNS (для МПС IVA)/Дефицит β-галактозидазы.
<b>НЦЛ2 типа</b>	Церлипоназа альфа	Наличие мутации в обоих аллелях гена TPP1/Низкая активность фермента трипептидилпептидазы-1 (ТПП1) (менее 10% от нормы).
<b>Муковисцидоз</b>	Ивакафтор + лумакафтор	гомозиготных по мутации F508del+отсутствие носительства варианта L467F
	Элексакафтор/Тезакафтор/Ивакафтор	Гомозиготы с комплексным аллелем delF508/L467F;F508del, выявление хотя бы одного патогенного варианта гена CFTR, перечисленного в инструкции по применению препарата
<b>НДС гене RPE65</b>	Воретиген непарвовек	возраст пациента от 3 до 18 лет с подтвержденным молекулярно-генетическими, инструментальными и электрофизиологическими методами диагноза Наследственные дистрофии сетчатки, вызванные мутациями в гене RPE65
<b>НСЖК</b>	Холевая кислота	Наличие мутаций в генах HSD3B7 или AKR1D1
<b>Нейрофиброматоз 1 типа</b>	Селуметиниб	Наличие мутации в гене NF1; наличие плексиформных нейрофибром с симптомным течением; неоперабельное состояние; возраст пациента от 3 лет до 18 лет.
<b>Гипер-IgD-синдром</b>	Канакинумаб	возраст 2 года и старше; наличие мутации в гене MVK; клинические проявления заболевания; наличие атак заболевания и/или субклинического воспаления между ними.
<b>Липодистрофия</b>	Метрелептин	наличия мутаций в генах AGPAT2, BSCL2, CAV1, PTRF (CAVIN1), PPARG, PCYT1A, ZMPSTE24, LMNA, POLD1, SPRTN, BANF1, FBN1.
<b>Семейная гиперхолестеринемия</b>	Ломитапид	Гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации в генах LRLR, LDLRAP1, APOB, PCSK9) +Критерий наличия высокого сердечно-сосудистого риска на фоне приема стандартной
<b>Гипофосфатемический рахит</b>	Буросумаб	Дети от 0-6 мес до 18 лет с генетически подтвержденным диагнозом X-ГФР
<b>Альфа – маннозидоз</b>	Велманаз альфа	дети до 18 лет; снижение активности фермента менее 10%/наличие мутации в гене MAN2B1.
<b>Фенилкетонурия</b>	Пэгвалиаза	пациенты в возрасте с15 до 17 лет с подтвержденным диагнозом Фенилкетонурия
<b>Цистиноз</b>	Меркаптамин или Цистеамин	повышенная концентрация цистина в лейкоцитах и/или обнаружение мутации в гене CTNS.
<b>Ахондроплазия</b>	Восоритид	дети старше 2 лет; молекулярно-генетически подтвержденный диагноз – мутации в гене FGFR3; рентгенологический установленный костный возраст <14 лет у мальчиков и <13 лет у девочек
<b>НАО</b>	Ланаделумаб	дети старше 12 лет с подтвержденным диагнозом Наследственный ангионевротический отек; частота атак в месяц – 3 и более атак любой локализации или 1 жизнеугрожающая 1 раз в 3 месяца.
<b>ФОП</b>	Паловаротен	возраст: девочки с 8 лет, мальчики с 10 лет; подтвержденный молекулярно-генетическим тестом диагноз
<b>PROS синдромы</b>	Алпелисиб	Ребенок с подтвержденной мутацией PIK3CA/ребенок с PROS
<b>Редкие формы ожирения</b>	Сетмеланотид	У ребенка, одна из подтвержденных мутаций в генах: Дефицит проопиомеланокортина/ Дефицит рецептора к лептину/ Дефицит прогормонконвертазы 1 типа/ Синдром Барде – Бидля.
<b>Мышечная дистрофия Дюшенна</b>	Деландистроген моксепарвовек	Ребенок мужского пола в возрасте от 4 лет до 5 лет 11 месяцев 29 дней с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД*) с подтвержденной мутацией в гене DMD; Отсутствие у ребенка делеции, затрагивающей экзон 8 и/или экзон 9 в гене DMD
	Аталурен	Генетически подтвержденная МДД, вызванная нонсенс-мутацией, подтвержденная секвенированием по Сенгеру; Возраст: 2 года и старше; Вес: от 12 кг и более; способность ходить сохранена
	Этеплирсен, Голодирсен, Вилтоларсен	Ребенок с наличием мутации типа делеции пропуска 53 экзона гена DMD (Вилтоларсен, Голодирсен), 51 экзона гена DMD (Этеплирсен); подтвержденной методом молекулярно-генетического исследования; старше 4х лет
<b>Дефицит ADAC</b>	Эладокаген экзупарвовек	Возраст: 18 месяцев и старше; Ребенок с молекулярно-генетически подтвержденным дефицитом декарбоксилазы ароматических аминокислот
<b>Атипичный ГУС</b>	Равулизумаб	Пациенты с благоприятным прогнозом и высоким риском рецидива заболевания, у которых подтверждены мутации по крайней мере в одном из генов: CFH, CFI, C3, CFB с перспективой пожизненной терапии
<b>Туберозный склероз</b>	Эверолимус	дети с наличием выявленной мутации TSC1 или TSC2/не выявленной мутации TSC1 или TSC2, подтвержденные совместным заключением 2х Федеральных медицинских центров о назначении лекарственного препарата.



# Для планирования и разработки патогенетической/этиотропной/таргетной терапии необходимо:

- Знание эпидемиологии наследственных болезней, преобладания нозологических форм в различных регионах/этнических группах
- Знание спектра и частот мутаций в стране в целом и отдельных регионах
- Наличие простых и информативных молекулярно-генетических систем для массового обследования пациентов с подозрением на заболевание

# Регистры пациентов, задачи

➤ Частоты болезни в различных регионах РФ

➤ Возраст пациентов

➤ Охват генетическими исследованиями

➤ Спектры и частоты различных типов мутаций

➤ Динамическое наблюдение для контроля

состояния и прогноза болезни

➤ Оценка эффективности терапии

Планирование лекарственного обеспечения пациентов

Плановый переход во взрослое звено здравоохранения

Разработка диагностических протоколов

Планирование потребностей в диагностике

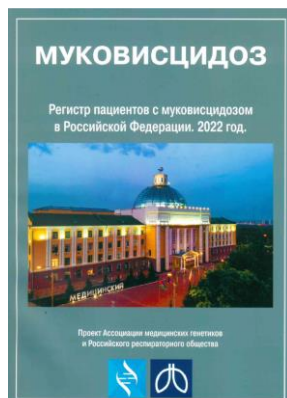
Персонализация терапии

Эффективный подбор терапии

Результат: Совершенствование диагностики и терапии

Организация эффективной помощи и лекарственного обеспечения

пациентам с орфанными заболеваниями




# Особенности спектра мутаций в гене *CFTR*, выявленные в России

Мутация	Особенность
F508del	Более редкая, чем в Европе
CFTRdele2,3	славянская
E92K	Чувашия
E1282X	Карачаево-Черкессия
1677delTA	«кавказская»
3272-16T>A	славянская, финно-угорская
38949+10kbC>T	мягкая мутация, частая среди взрослых больных
L138ins	славянская
W1282R	славянская
2184insA	славянская
2143delT	славянская
R1066C	Сибирь


**МУКОВИСЦИДОЗ**

Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год.



Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация для больных муковисцидозом» и Российское респираторное общество

Проект Ассоциации медицинских генетиков и Российского респираторного общества



**МУКОВИСЦИДОЗ**

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год.



Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация для больных муковисцидозом» и Российское респираторное общество



**МУКОВИСЦИДОЗ**

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год.



Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация для больных муковисцидозом» и Российское респираторное общество




**МУКОВИСЦИДОЗ**

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год.



Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация для больных муковисцидозом» и Российское респираторное общество



**МУКОВИСЦИДОЗ**

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год.



Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация для больных муковисцидозом» и Российское респираторное общество



**МУКОВИСЦИДОЗ**

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год.



Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация для больных муковисцидозом» и Российское респираторное общество




**МУКОВИСЦИДОЗ**

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год.



Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация для больных муковисцидозом» и Российское респираторное общество



**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2013 год.



Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация для больных муковисцидозом» и Российское респираторное общество

2014  
ЕВРОКАЖИВ

Публикация включена в Национальный реестр РФ



**МУКОВИСЦИДОЗ**

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2012 год.

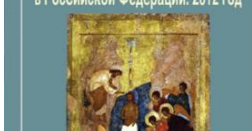


Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация для больных муковисцидозом» и Российское респираторное общество



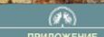
**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2012 год.

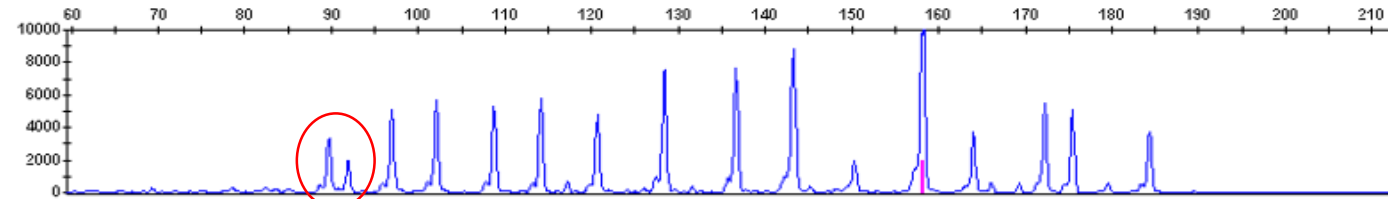


Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация для больных муковисцидозом» и Российское респираторное общество

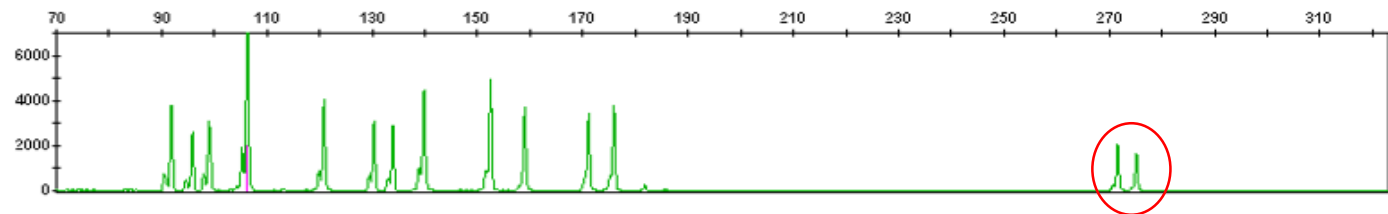
ПРИЛОЖЕНИЕ



# Система детекции частых мутаций гена *CFTR*



L138ins



1367del5

- 36 мутаций с частотой более 0,1% в одной пробирке
- Простой и однозначный метод детекции результата
- Информативность для российских пациентов
- Суммарная аллельная частота 36 мутаций – 84,08%
- Вероятность найти хотя бы одну мутацию – 97,5%
- Вероятность найти обе мутации – 70,7%

# Диагностика муковисцидоза

1. Поиск наиболее частых мутаций в гене *CFTR* (ПДАФ, MLPA)



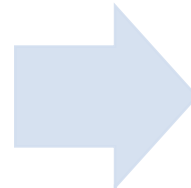
2. Расширенный поиск более редких мутаций, используя секвенирование (NGS-панель)



3. Поиск крупных делеций/инсерций в гене *CFTR* (MLPA)



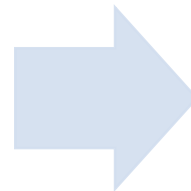
Генотипирование для подбора таргетной терапии



Оценка функциональной значимости ранее не описанных вариантов



Оценка возможности таргетной терапии пациентов с редкими генотипами

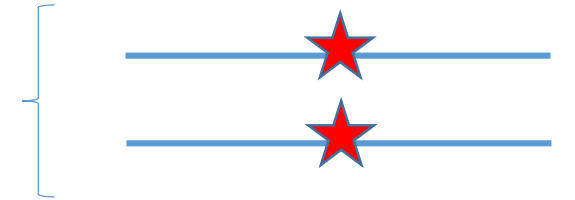


Изучение протяженности и точных границ делеций и инсерций

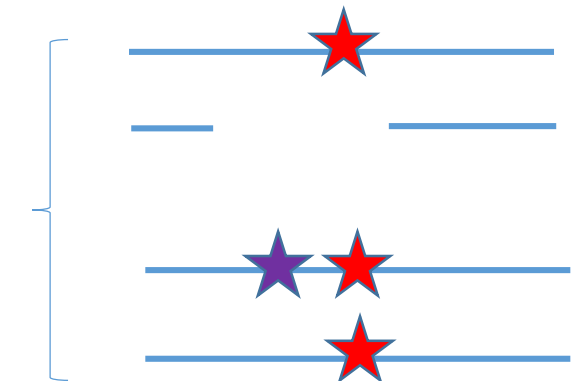
# Генотипирование для подбора таргетной терапии

- 8% хромосом с вариантом с.1521\_1523del (F508del; p.Phe508del) несут комплексный аллель [с.1399C>T; с.1521\_1523del], что делает канал не восприимчивым к таргетным препаратам
- 0,5% пациентов с вариантом с.1521\_1523del (F508del; p.Phe508del) в гомо/гемизиготном состоянии являются компаунд-гетерозиготами по варианту с.1521\_1523del и протяженной делеции с захватом экзона 11, что снижает восприимчивость пациента к таргетной терапии

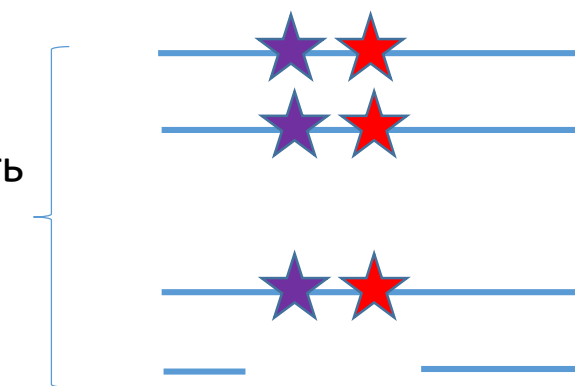
Таргетная терапия



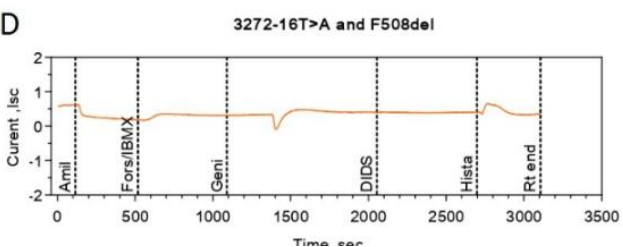
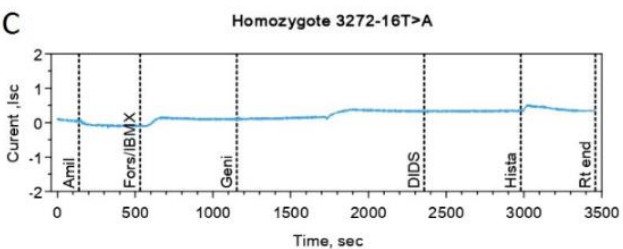
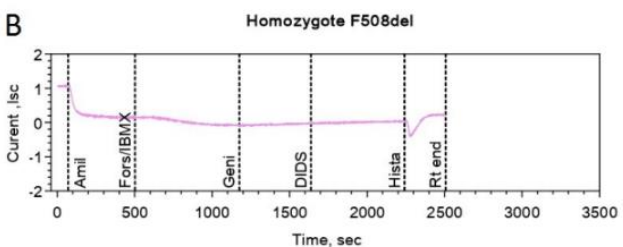
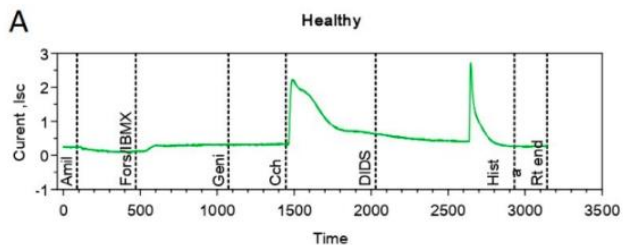
Снижению восприимчивости к таргетной терапии



Не восприимчивость к таргетной терапии



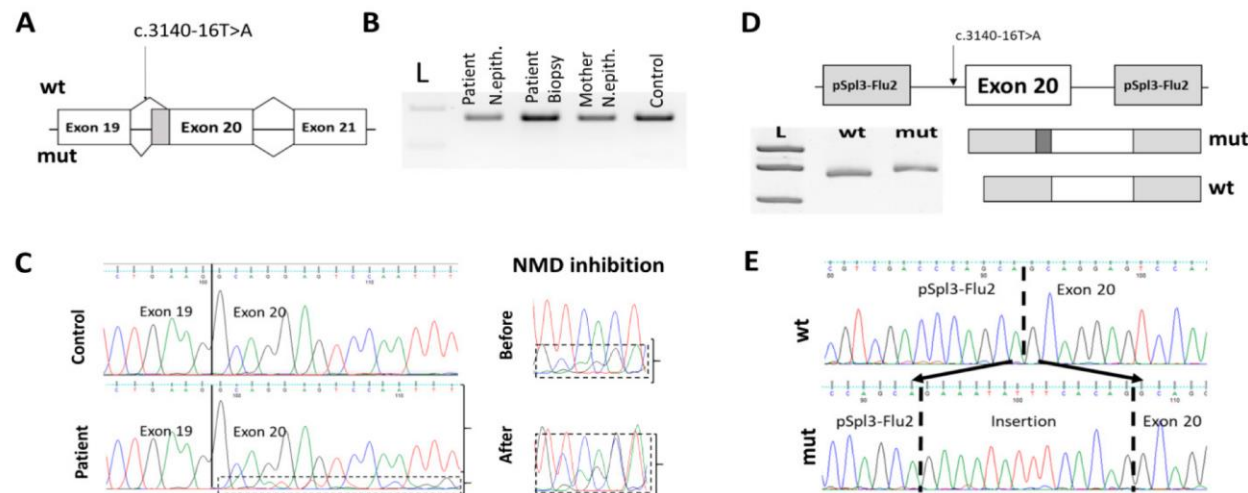
# Оценка функциональной значимости ранее не описанного варианта *CFTR* с.3140-16T>A



Определение кишечных потенциалов при добавлении стимуляторов:

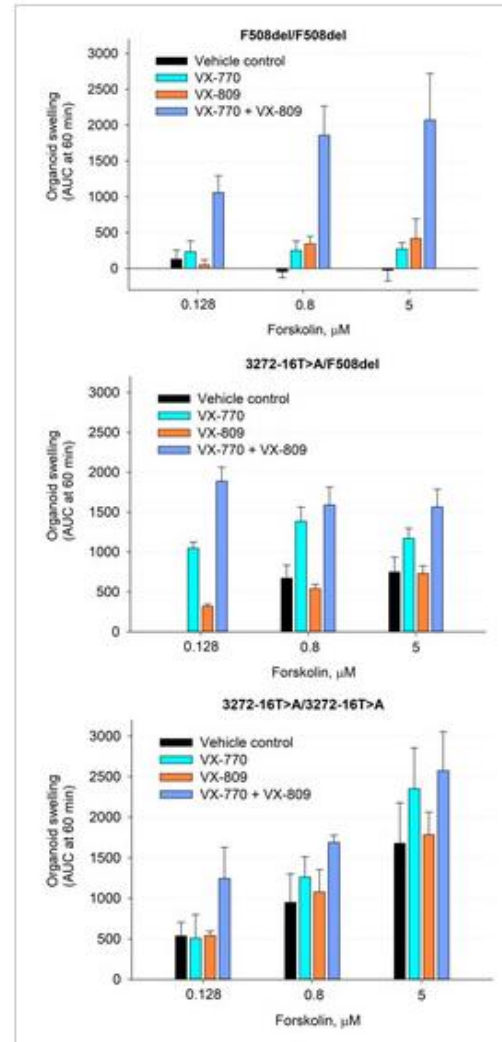
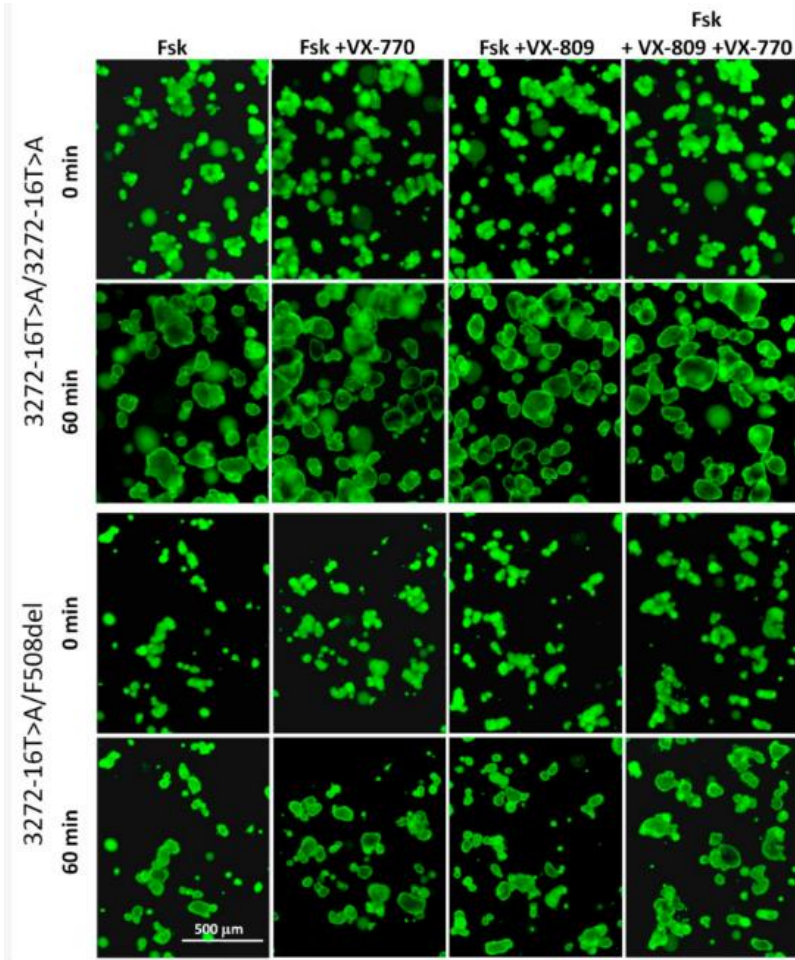
- амилорида (натриевый канал),
- форсколина /
- IBMX (хлорный канал),
- гинестеина (хлорный канал),
- карбахола (кальциевый канал),
- ΔISC (анионный транспорт)
- гистамина (кальциевый канал)

Определение влияния варианта с.3140-16T>A а сплайсинг



\*Kondratyeva E, Bukharova T, Efremova A, Melyanovskaya Y, Bulatenko N, Davydenko K, Filatova A, Skoblov M, Krasovsky S, Petrova N, et al. Health Characteristics of Patients with Cystic Fibrosis whose Genotype Includes a Variant of the Nucleotide Sequence c.3140-16T>A and Functional Analysis of this Variant. *Genes*. 2021; 12(6):837. <https://doi.org/10.3390/genes12060837>

# Оценка возможности таргетной терапии



\*Амелина Е.Л., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В., Бухарова Т.Б., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Гольдштейн Д.В. Использование функциональных тестов для оценки остаточной активности канала CFTR и индивидуального подбора эффективных CFTR-модуляторов для лечения пациентов с муковисцидозом с «мягким» и «тяжелым» генетическими вариантами. *Пульмонология*. 2021;31(2):167-177. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-167-177>

\*\*Kondratyeva E, Bukharova T, Efremova A, Melyanovskaya Y, Bulatenko N, Davydenko K, Filatova A, Skoblov M, Krasovsky S, Petrova N, et al. Health Characteristics of Patients with Cystic Fibrosis whose Genotype Includes a Variant of the Nucleotide Sequence c.3140-16T>A and Functional Analysis of this Variant. *Genes*. 2021; 12(6):837. <https://doi.org/10.3390/genes12060837>

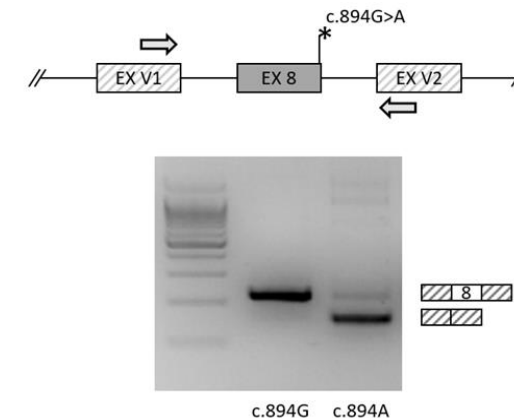
\*\*\*Kondratyeva E, Melyanovskaya Y, Efremova A, Krasnova M, Mokrousova D, Bulatenko N, Petrova N, Polyakov A, Adyan T, Kovalskaia V, et al. Clinical and Genetic Characteristics of a Patient with Cystic Fibrosis with a Complex Allele [E217G;G509D] and Functional Evaluation of the CFTR Channel. *Genes*. 2023; 14(9):1705. <https://doi.org/10.3390/genes14091705>

\*\*\*\*Kondratyeva E, Efremova A, Melyanovskaya Y, et al. Evaluation of the Complex p.[Leu467Phe;Phe508del] CFTR Allele in the Intestinal Organoids Model: Implications for Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10377. Published 2022 Sep 8. doi:10.3390/ijms231810377

# Спектр вариантов в гене *LIPA* при дефиците лизосомной кислой липазы

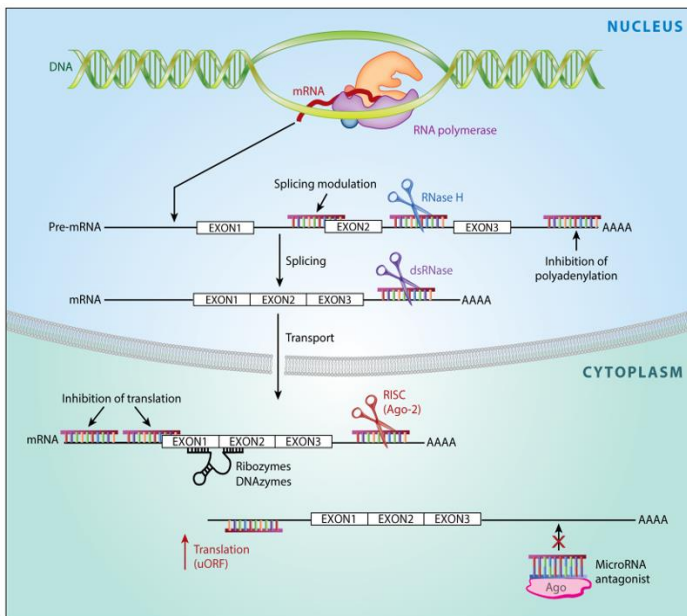
Аллельные частоты различных патогенных вариантов в гене *LIPA* в выборке больных ДЛКЛ

№	Вариант	Эффект	Количество аллелей в выборке	Аллельная частота в выборке, %
1	c.309C>A (p.S103R)	Миссенс	2	2,9%
2	c.398delC (p.S133*)	Нонсенс	1	1,5%
3	c.796G>T (p.G266*)	Нонсенс	6	8,8%
4	c.894G>A (p.275_298del)	Повреждение сайта сплайсинга	40	58,8%
5	c.894+1G>A (p.275_298del)	Повреждение сайта сплайсинга	1	1,5%
6	c.-3A>G (p.?)	Повреждение сайта сплайсинга	1	1,5%
7	c.177_180dup4 (p.L61Yfs*5)	Сдвиг рамки считывания	1	1,5%
8	c.348G>A (p.W116*)	Нонсенс	3	4,4%
9	c.398C>A (p.S133*)	Нонсенс	2	2,9%
10	c.420G>A (p.W140*)	Нонсенс	3	4,4%
11	c.421delG (p.A141Lfs*20)	Сдвиг рамки считывания	1	1,5%
12	c.442delG (p.A148Qfs*13)	Сдвиг рамки считывания	1	1,5%
13	c.600G>A (p.180_200del)	Возникновение альтернативного сайта сплайсинга	2	2,9%
14	c.817_818delAA (p.N273Yfs*3)	Сдвиг рамки считывания	2	2,9%
15	c.911_912delinsT (p.K304Ifs*4)	Сдвиг рамки считывания	1	1,5%
16	c.956A>T (p.H319L)	Миссенс	1	1,5%

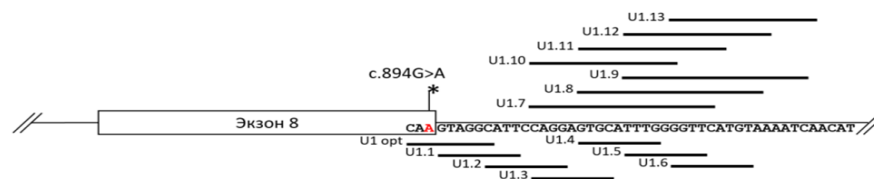


Ген *LIPA* c.894G>A

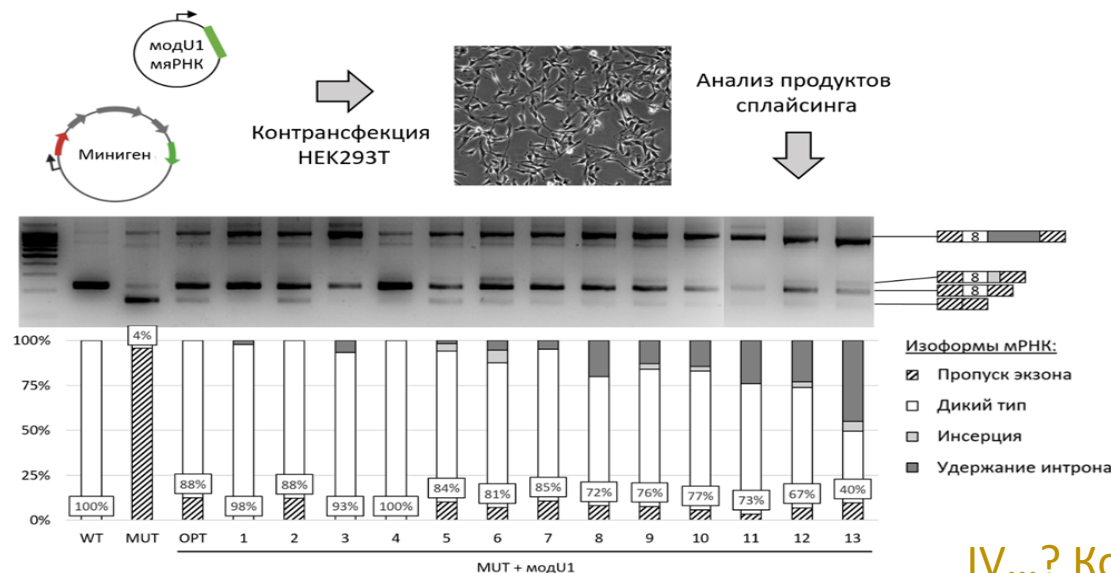
# Использование антисмысловых олигонуклеотидов для коррекции частой мутации сплайсинга при дефиците лизосомной кислоты липазы



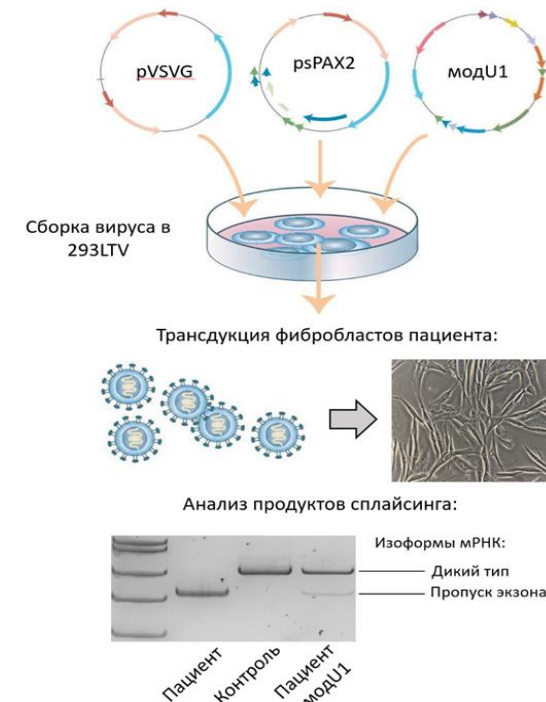
Принцип терапии АСО (по Bennett C.F. et al. Pharmacology of Antisense Drugs // Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2017. Vol. 57. P. 81–105.)



## I Потенциальные участки для антисмысловых последовательностей



## II Тестирование модU1мяРНК.

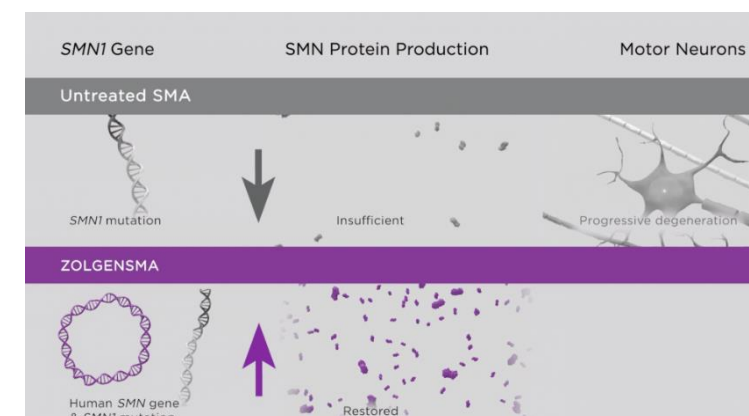
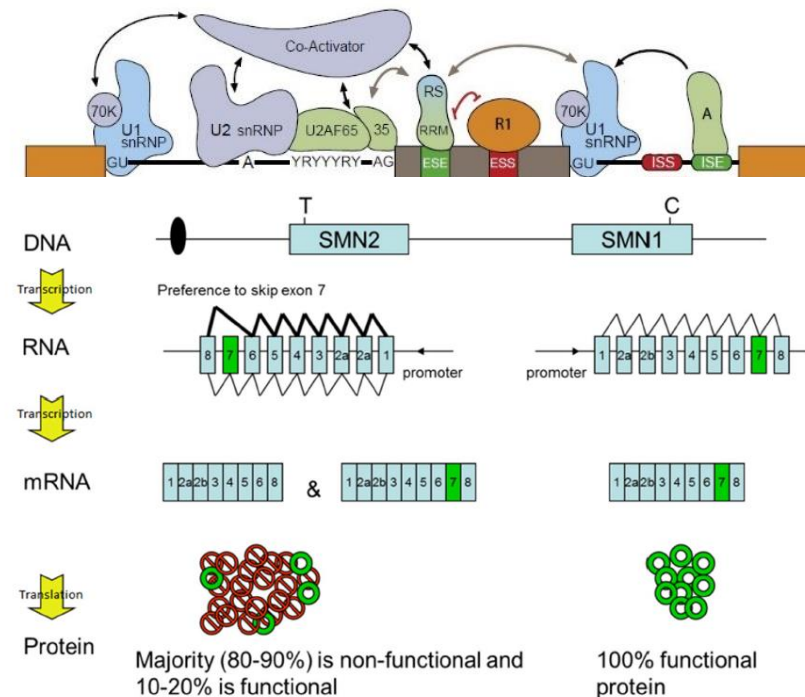


## III Коррекция сплайсинга в фибробластах пациента

## IV...? Коррекция сплайсинга в нужной ткани...клинические испытания...выход к пациенту

# Препараты для лечения СМА, зарегистрированные в РФ

- Препарат на основе антисмыслового олигонуклеотида **Нусинерсен** (2 препарата) был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения всех типов СМА с 2019 года
- Препарат – малая молекула **Рисдиплам** (1 (2) препарата) был зарегистрирован в России в декабре 2020 года.
- Препарат для этиотропной терапии **Онасемноген абепарвовек** (1 препарат) получил регистрационное удостоверение в декабре 2021 года.



\*Hua Y, et al. Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice. *Am J Hum Genet.* 2008;82(4):834–848.

\*\* [zolgensma-hcp.com](http://zolgensma-hcp.com)



# Скрининг СМА

Пациенты с симптомами  
(подозрение на СМА)

Все новорожденные

Взрослые, планирующие  
деторождение

Селективный скрининг

Неонатальный скрининг

Скрининг носительства

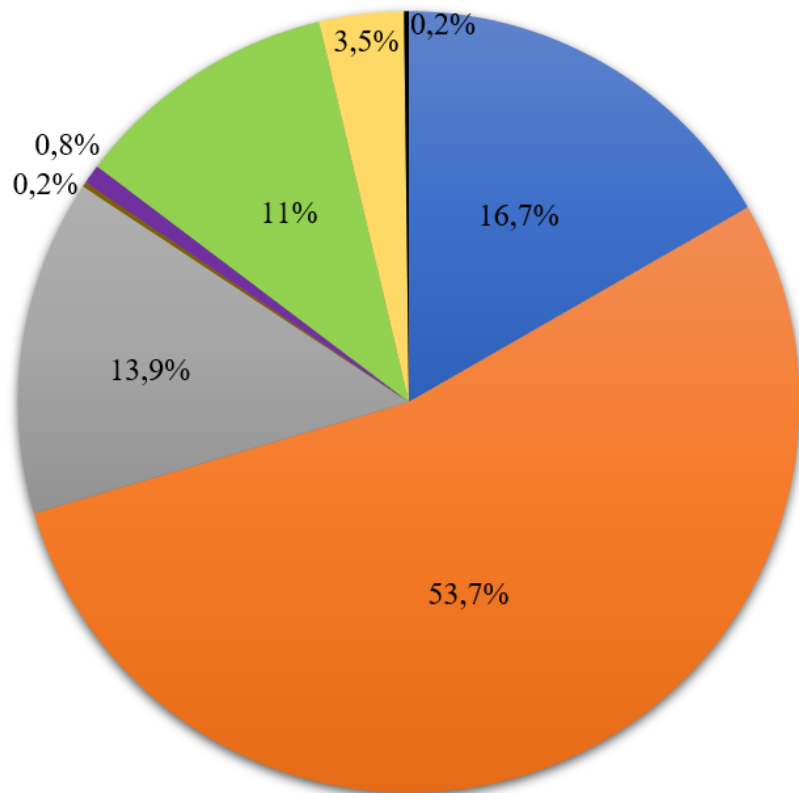
Подтвердить диагноз и лечить

Найти до симптомов и лечить

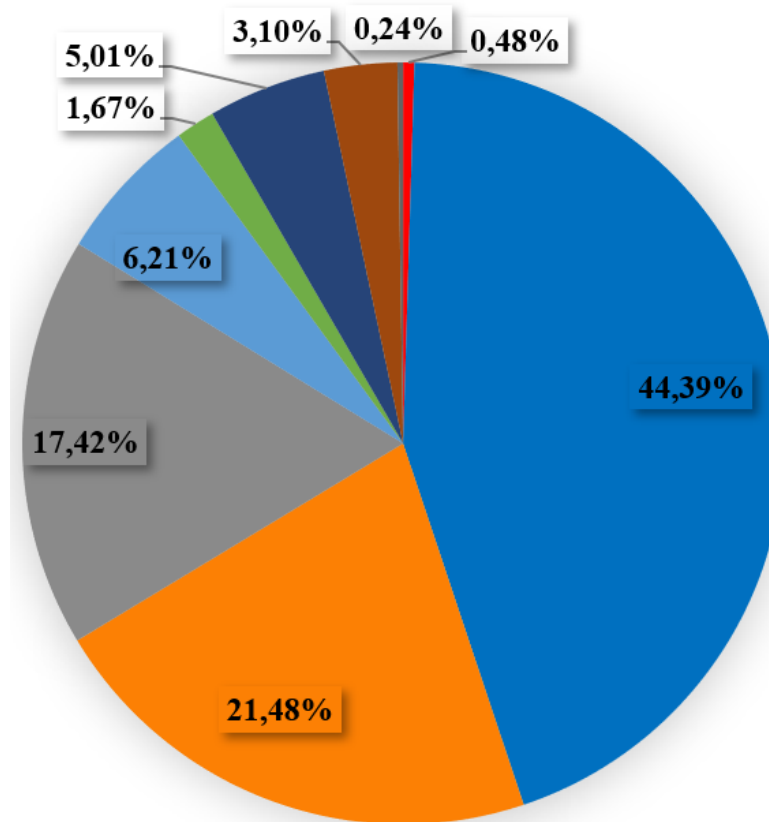
Выявить пары высокого риска,  
предложить профилактику

# Генотипы пациентов СМА

Программы селективного скрининга  
2020-2021 (490)



Новорожденные РНС  
2023-2025 (419)



■ 1 копия ■ 2 копии ■ 3 копии ■ 4 копии ■ 5 копий ■ химера 2 копии ■ химера 3 копии ■ химера 4 копии ■ химера 5 копий

## Результаты скрининга: пренатальная диагностика и обследование семьи

- В 2023-2025 году за пренатальной диагностикой на ранних сроках беременности обратилось 8 семей, диагноз пробанду в которых был установлен в результате РНС
- Во всех случаях прогноз для плода был благоприятный
- За диагностикой обратилось 12 старших бессимптомных сибсов новорожденных
- Зафиксированы обращения за диагностикой носительства СМА среди родственников новорожденных

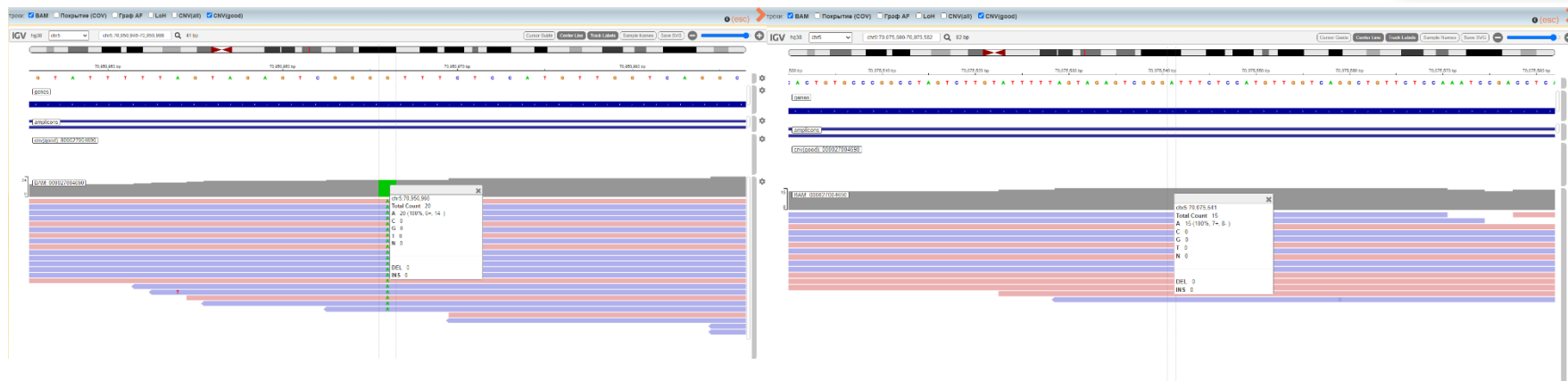
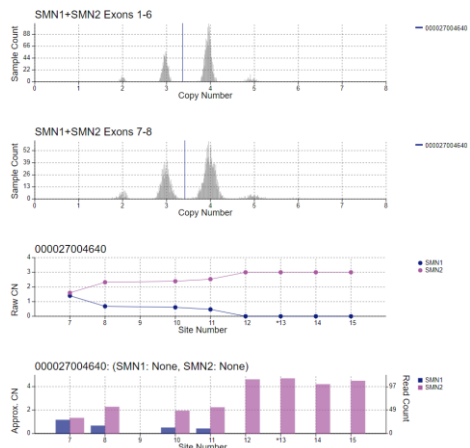


# Полногеномные методы диагностики

None/None

*SMN1* chr5:70,950,966:G

*SMN2* chr5:70,075,541:A



Метод	del/del ex 7 гена <i>SMN1</i>		число копий гена <i>SMN2</i> при del/del ex 7 гена <i>SMN1</i>		ex 7 del/ <i>SMN1</i>		ex 7 <i>SMN1/SMN1</i>	
	n	% сходимости	n	% сходимости	n	% сходимости	n	% сходимости
MLPA Probemix P021	282		282		16		41	
WGS (SMNCopyNumberCaller)	72	100	72	77,8	0	0	0	0
WGS (МГНЦ)	75	100	75	92,0	0	0	0	0

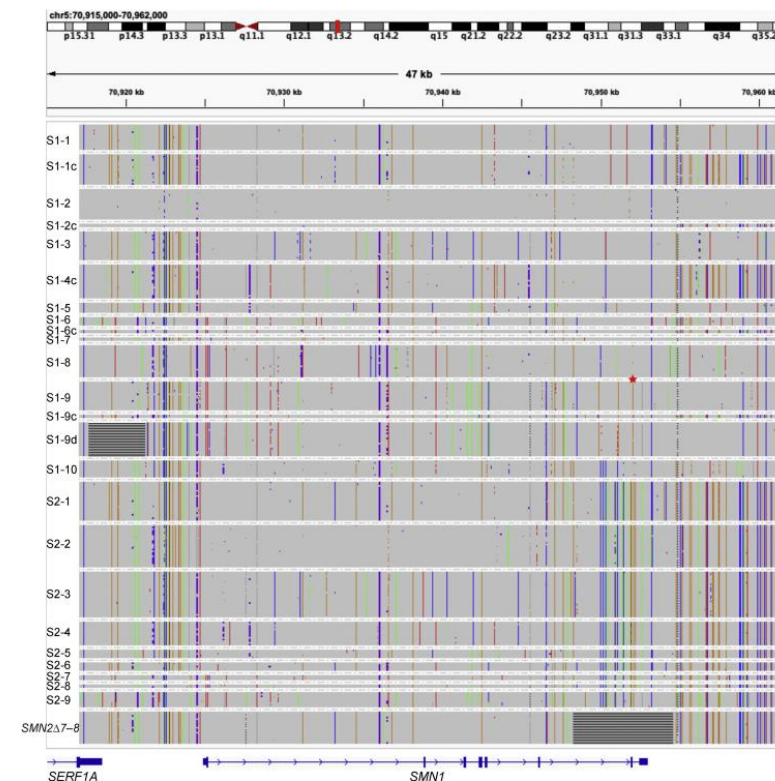
- Пайплайн (SMNCopyNumberCaller)\* – учитывает число прочтений, картированных в конкретной геномной координате точки-различия *SMN1/SMN2*. 4% (n=3) образцов невозможно обработать (None/None). Для оставшихся (n=72) – 100% точность определения генотипа *SMN1*, 78% точность определения генотипа *SMN2*.
- Пайплайн (МГНЦ) – учитывает число прочтений с точкой-различия, относящихся к *SMN1* или *SMN2* вне зависимости от геномных координат картирования прочтения. Обработаны все (n=75) образцы. 100% точность определения генотипа *SMN1*, 92% точность определения генотипа *SMN2*.

\* Chen X, Sanchis-Juan A, French CE, Connell AJ, Delon I, Kingsbury Z, Chawla A, Halpern AL, Taft RJ; NIHR BioResource; Bentley DR, Butchbach MER, Raymond FL, Eberle MA. Spinal muscular atrophy diagnosis and carrier screening from genome sequencing data. Genet Med. 2020 May;22(5):945-953. doi: 10.1038/s41436-020-0754-0. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32066871; PMCID: PMC7200598. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7200598/>

# Полногеномные методы диагностики



- Пайплайн (Paraphrase) – позволяет обрабатывать все прочтения генов-гомологов, определять число копий генов, выравнивать их по одному репрезентативному гену и фазировать их в гаплотипы по SNP\*
- 3% (n=2) образцов невозможно обработать (None/None). Для оставшихся (n=67) – 100% точность определения генотипа *SMN1*, 72% точность определения генотипа *SMN2*.
- В геномных координатах локуса *SMN* (GRCh38/hg38 chr5:70,000,000-71,100,000) средняя длина прочтения 15-20 kb и среднее покрытие целевого региона 12.
- Регион *SMN* полностью 850 000 (850 kb) – 2 000 000 (2 Mb) не покрывается ни одним прочтением ни в одном из исследованных образцов



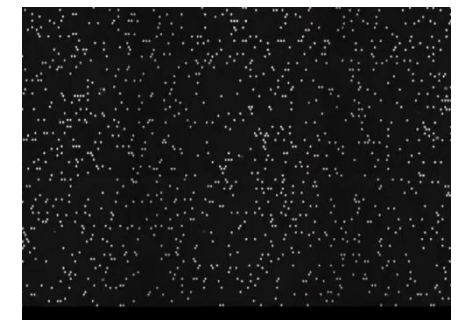
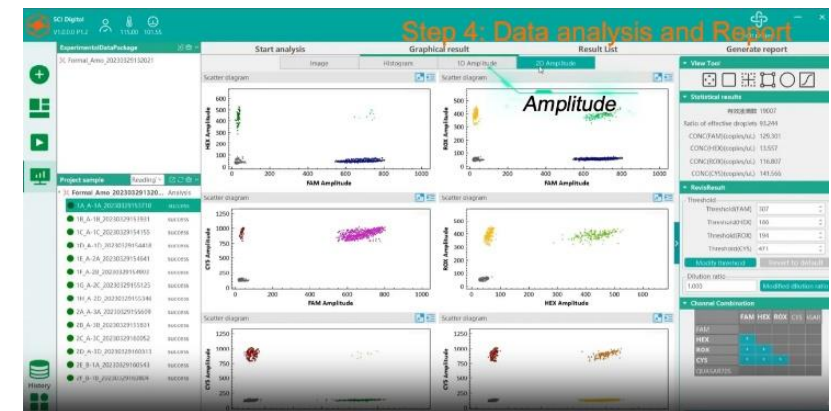
Метод	del/del ex 7 гена <i>SMN1</i>		число копий гена <i>SMN2</i> при del/del ex 7 гена <i>SMN1</i>		ex 7 del/ <i>SMN1</i>		ex 7 <i>SMN1/SMN1</i>	
	n	% сходимости	n	% сходимости	n	% сходимости	n	% сходимости
MLPA Probemix P021	282		282		16		41	
ONT (Paraphrase)	67	100	67	71,6	0	0	0	0

\* Chen X, Harting J, Farrow E, Thiffault I, Kasperaviciute D; Genomics England Research Consortium; Hoischen A, Gilissen C, Pastinen T, Eberle MA. Comprehensive *SMN1* and *SMN2* profiling for spinal muscular atrophy analysis using long-read PacBio HiFi sequencing. Am J Hum Genet. 2023 Feb 2;110(2):240-250. doi: 10.1016/j.ajhg.2023.01.001. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36669496; PMCID: PMC9943720 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9943720/>, <https://github.com/PacificBiosciences/paraphrase>

# Цифровая ПЦР

- Digital PCR (n=33) образца – 0, 1 и 2 копиях ex 7 гена *SMN1* (SCI Digital PCR, набор Human SMA Gene Detection Kit, Turtle Technology, Китай) \*
- На (n=21) образец – 100% точность определения генотипа *SMN1*, 95% точность определения генотипа *SMN2*
- Проблемы с определением нормального (n=1)
- Подбор концентрации образцов ДНК?

Метод	del/del ex 7 гена <i>SMN1</i>		число копий гена <i>SMN2</i> при del/del ex7 гена <i>SMN1</i>		ex 7 del/ <i>SMN1</i>		ex 7 <i>SMN1</i> / <i>SMN1</i>		ex 7 del/ <i>SMN1</i> или ex 7 <i>SMN1</i> / <i>SMN1</i> точка под пробой	
	n	% сходимости	n	% сходимости	n	% сходимости	n	% сходимости	n	% сходимости
MLPA Probemix P021	282	100	282	100	16	100	41	100	28	0
digital PCR	21	100	21	95,2	2	100	4	75	6	83,3

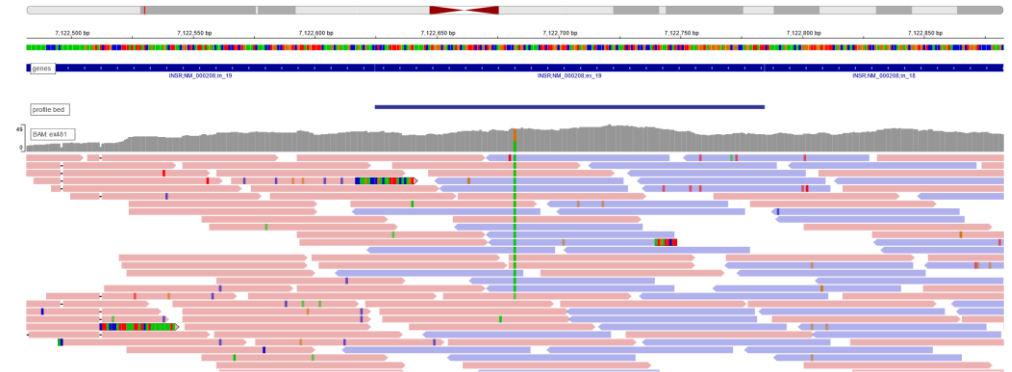


\* <https://www.turtle-tech.com.cn/>

# Не для всех болезней лечение дорогое и сложное

- Пациент: женщина, возраст 58 лет
- Жалобы: субфебрилитет, боли, генерализованные судорожные приступы: слабости, нарушения конечностей. Приступы купированы
- Анамнез: С подросткового возраста приступы: слабости, нарушения конечностей. Приступы купированы
- 39 лет эпизоды спутанности сознания, слезотечение, потеря зрения, онемения конечностей, выпадения волос, ломкости ногтей.
- Фенотип: рост 156 см, вес 48 кг, дисхромия кожи, варикозное расширение вен.
- Неоднократно консультирована неврологом. Неоднократно обследована эндокринологом, кардиологом, гастроэнтерологом
- Рекомендовано обращение к психиатру, но пациентка решила обратиться к генетику

Но чтобы узнать об этом — необходимо сделать генетический анализ



NR1H3 (NM\_000208.4)

chr9:g.7122682G>A

NC>T, p.(Arg1158Trp)

2022.1)



Для лечения некоторых — достаточно шоколадки

# Медицинская генетика для терапии наследственных болезней

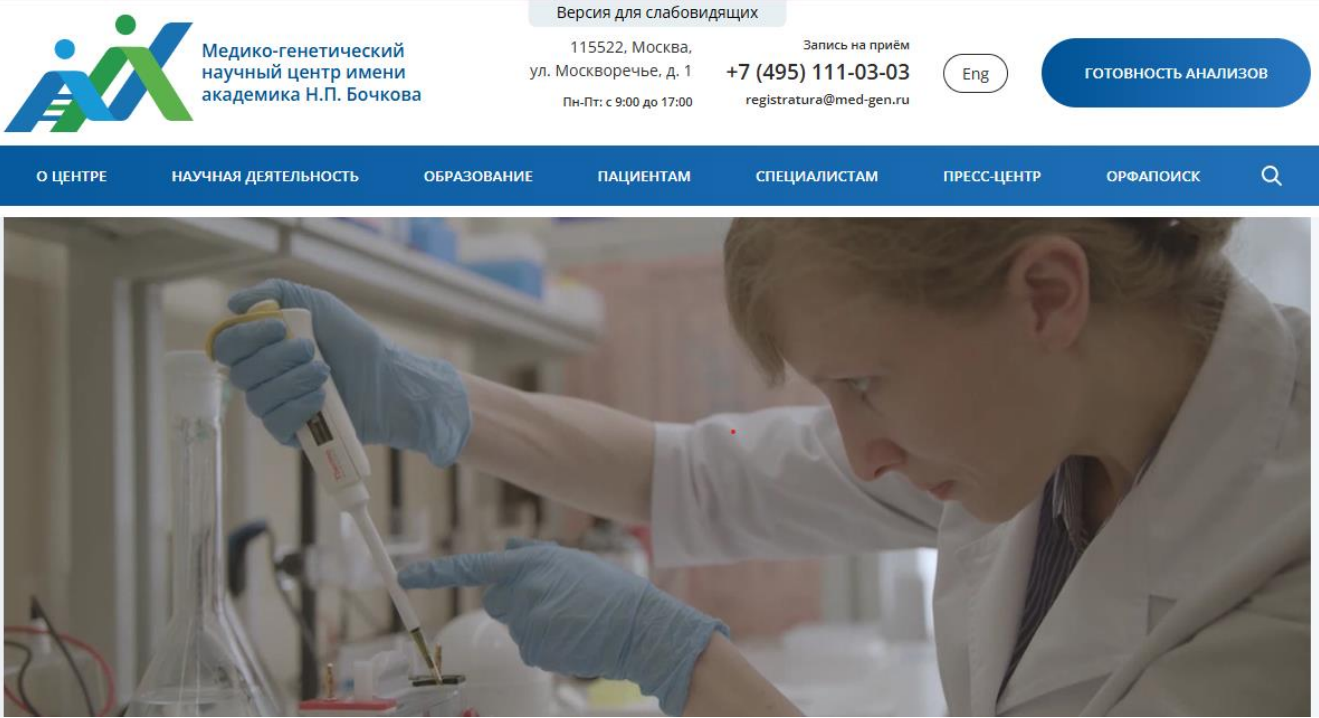
- ✓ Изучение локусной гетерогенности
- ✓ Изучение аллельной гетерогенности
- ✓ Изучение спектров и эффектов мутаций
- ✓ Изучение взаимодействия продуктов генов
- ✓ Изучение патогенеза болезни
- ✓ Изучение естественного течения болезни
- ✓ Добавляем нормальный или «условно-нормальный ген»
- ✓ Меняем поврежденный ген
- ✓ Воздействие на перенос информации из ДНК в белок: меняем сплайсинг, меняем трансляцию
- ✓ Воздействуем на готовый белок
- ✓ Воздействуем на сигнальный путь
- ✓ Даём/убираем фермент/субстрат или даем необходимый компонент
- ✓ Лечим симптомы

# Большой путь начался с первого шага, главное не останавливаться

- Действие препаратов направлено на конкретные генетические причины, применение препаратов для пациентов с другими генетическими вариантами неэффективно.
- Патогенетическая/этиотропная терапия наследственных заболеваний невозможна без молекулярно-генетически подтвержденного диагноза.
- Формирование биологических платформ для доставки этиотропной терапии и универсальных платформ коррекции различных типов мутаций – основа ультраперсонифицированной терапии в медицинской генетике



# Спасибо за внимание!



Версия для слабовидящих


115522, Москва,  
ул. Москворечье, д. 1  
Пн-Пт: с 9:00 до 17:00

Запись на приём  
**+7 (495) 111-03-03**  
registratura@med-gen.ru

Eng

ГОТОВНОСТЬ АНАЛИЗОВ

О ЦЕНТРЕ   НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ   ОБРАЗОВАНИЕ   ПАЦИЕНТАМ   СПЕЦИАЛИСТАМ   ПРЕСС-ЦЕНТР   ОРФОПОИСК



Schagina@med-gen.ru

<http://www.med-gen.ru>

# Терапия мышечной дистрофии Дюшенна

## Мышечная дистрофия Дюшенна

### Замедление прогресса дистрофического процесса

- **Уменьшение воспаления и фиброза:** антифибротики, противовоспалительные, регуляция кальциевого обмена
- **Улучшение мышечного роста и защита:** ингибиторы миостатина, рецепторные модуляторы (IGF-1), утрофин, митохондриальные регуляторы
- **Лечение кардиомиопатии:** бета-адреноблокаторы, ACE-ингибиторы

### Коррекция первичного белкового дефицита

- **Клеточная терапия**
- **Генная терапия:** мини- и микродистрофин
- ✓ Деландистроген моксепарвовек (**Elevidys**)
- **Мутация-специфическая терапия:**

- CRISPR/Cas 9
- Пропуск экзонов (AONs)
- ✓ 45 AMONDYS 45 (**Касимерсен**)
- ✓ 51 EXONDYS 51 (**Этеплирсен**)
- ✓ 53 VYONDYS 53 (**Голодирсен**)
- ✓ 53 VILTEPSO™ (**Вилтоларсен**)
- Пропуск преждевременно образующихся стоп-кодонов
- ✓ (**Аталурен**)

# Спектры мутаций гена *DMD* в России и в мультиэтнической мировой выборке

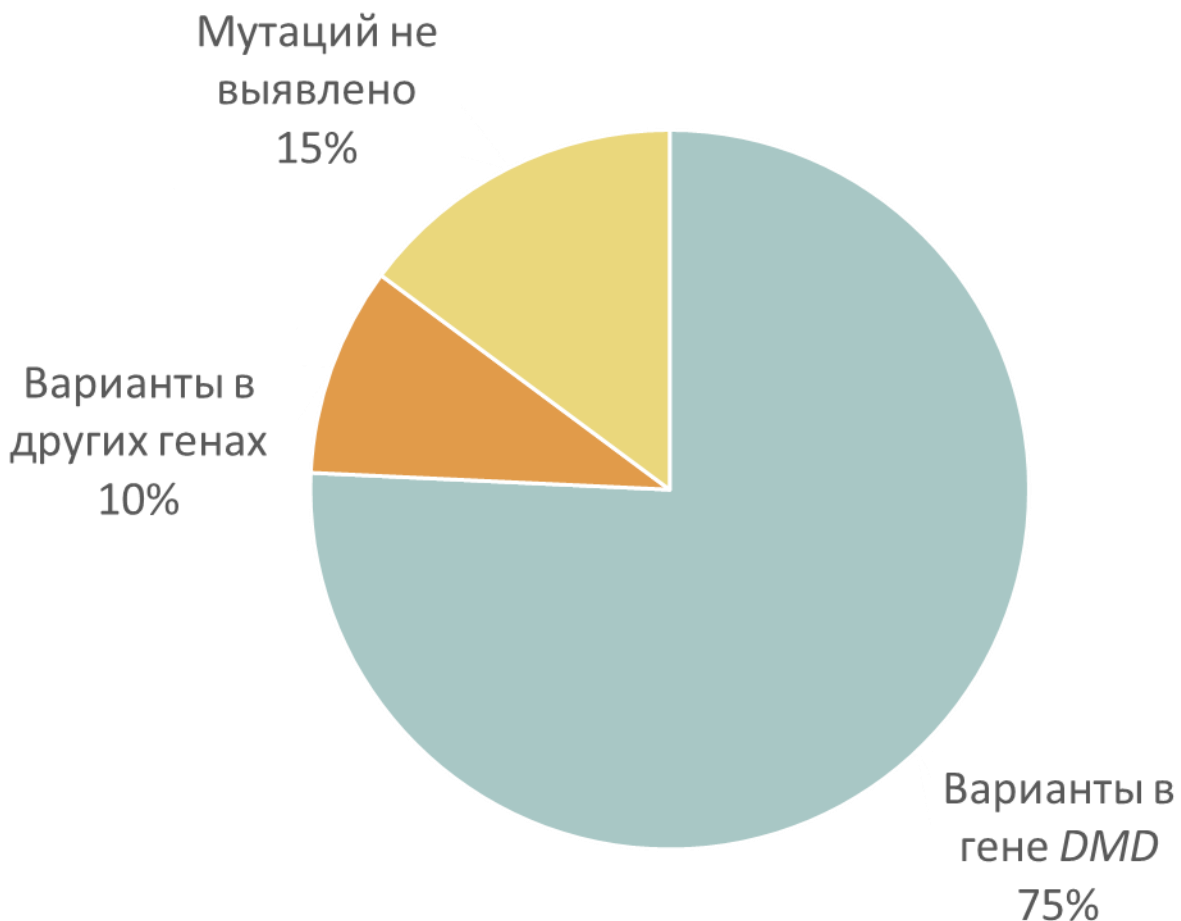
Тип мутации	РФ** (n=1348)		Мультиэтническая выборка* (n=7145)		P-value
	Кол-во больных, n	Доля больных, %	Кол-во больных, n	Доля больных, %	
Делеции	649	48,1	4894	68,5	<0,0001
Дупликации	198	14,7	784	11,0	0,00014
Нонсенс	243	18,1	726	10,2	<0,0001
Сдвиг рамки считывания	148	11,0	490	6,9	<0,0001
Сплайсинг	81	6,0	199	2,8	<0,0001
Миссенс	14	1,0	30	0,4	0,0109
Интронные мутации	5	0,4	22	0,3	0,6057
Малые делеции без сдвига	5	0,4	–	–	–

\*данные регистра The TREAT-NMD DMD Global

\*\*Zinina E, Bulakh M, Chukhrova A, et al. Specificities of the DMD Gene Mutation Spectrum in Russian Patients. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):12710. Published 2022 Oct 22. doi:10.3390/ijms232112710

# Мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера

➤ 1871 пациентов из 1792 неродственных семей



Препарат	Российские пациенты, для которых возможна патогенетическая терапия	Доля от всех пациентов с вариантами в гене <i>DMD</i> (n=1348), %
Пропуск стоп кодонов	243	18,0
Пропуск 53 экзона	71	5,3
Пропуск 51 экзона	86	6,3
Пропуск 45 экзона	66	4,9
Генозаместительная терапия*(возраст!)	56	4,6
<b>ВСЕГО</b>	<b>522</b>	<b>39,1</b>