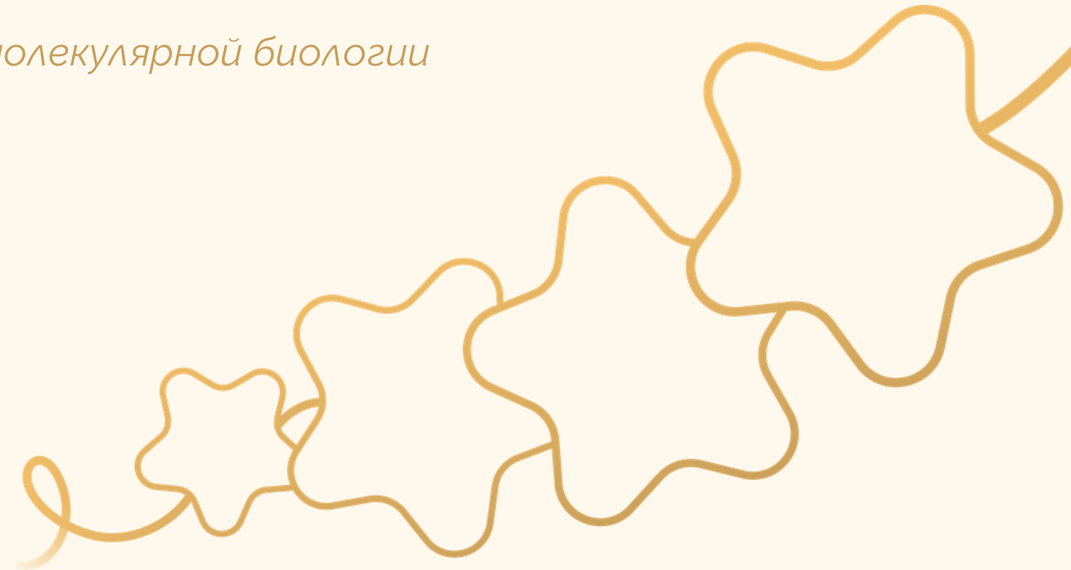
Генетическая панель: о чем рассказали гены

Курникова Мария Андреевна

к.м.н., врач-генетик, с.н.с. лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

соавтор **Скворцова Мария Александровна**

врач детский онколог, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева



11-я Конференция Энби
Москва I 3–4 октября 2026 года

Почему это случилось именно у моего ребенка?



«Мы планируем еще детей, но переживаем, что история повторится….»

Нужно ли проводить генетическую диагностику братьям и сестрам?

Нужна ли моему ребенку консультация генетика?

Что такое герминальная мутация?

У нас есть еще дети, есть ли у них риски развития нейробластомы?

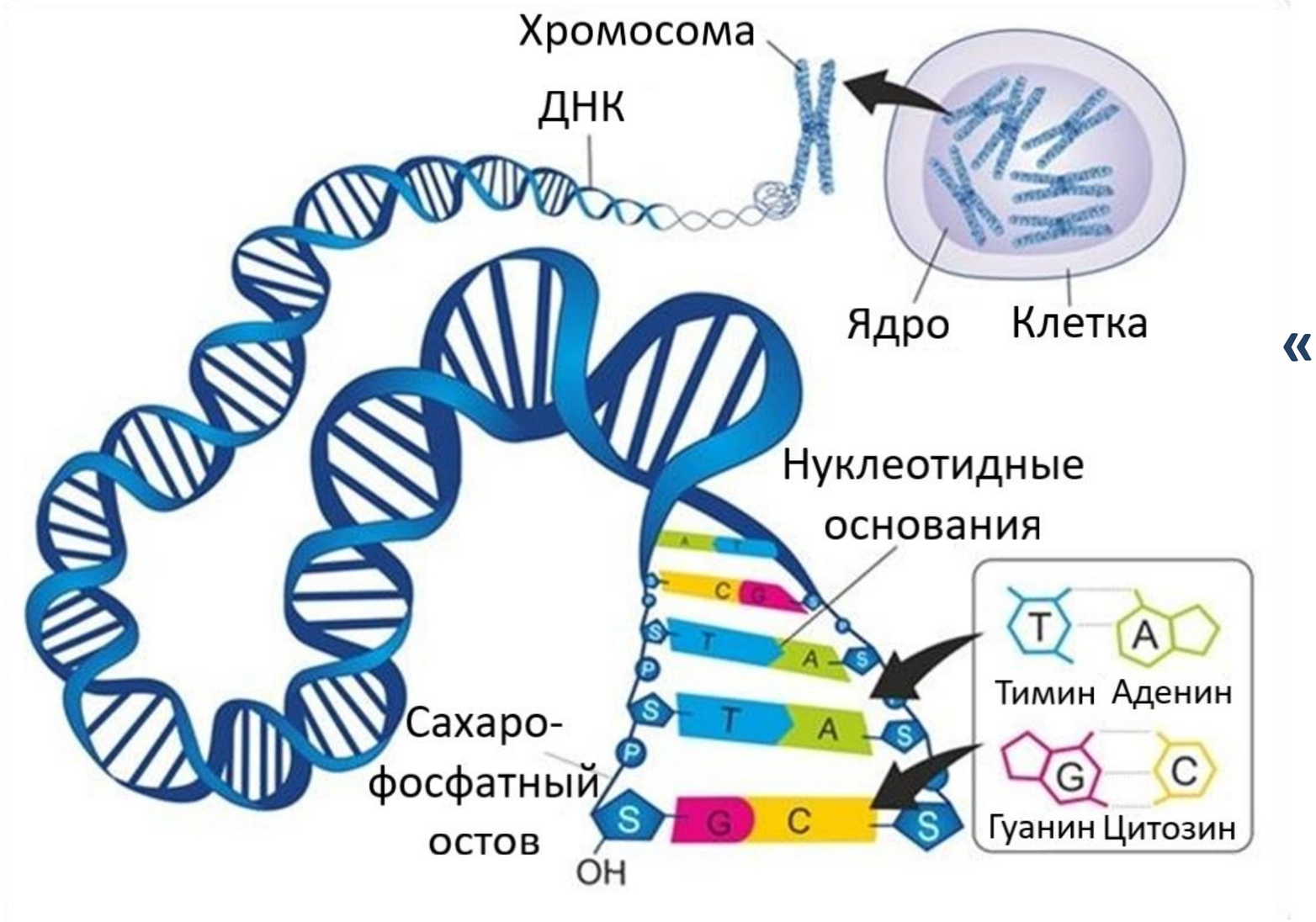
Нейробластома передается по наследству?

Если обнаружена наследственная мутация, какой скрининг нужен ребёнку и родственникам, в каком возрасте и как долго?

Есть ли способы «исправления» генетических ошибок?

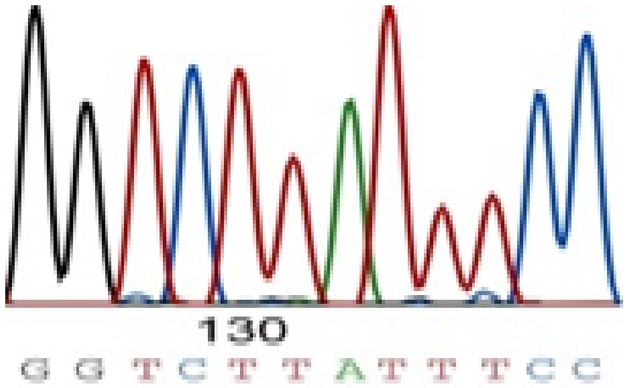
Какой объем генетической диагностики выбрать?

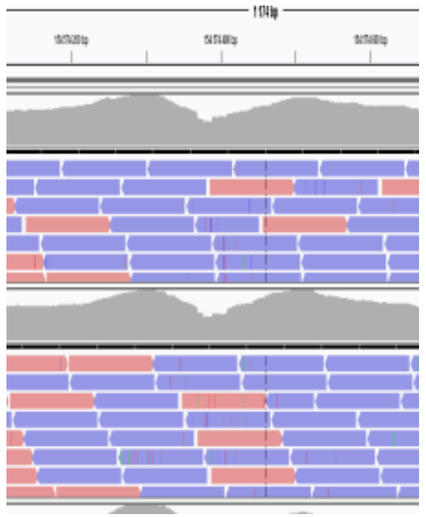
Из чего состоят гены



«Алфавит» нашего генома состоит из 4-х букв: A, T, G, C

Секвенирование – «прочтение»

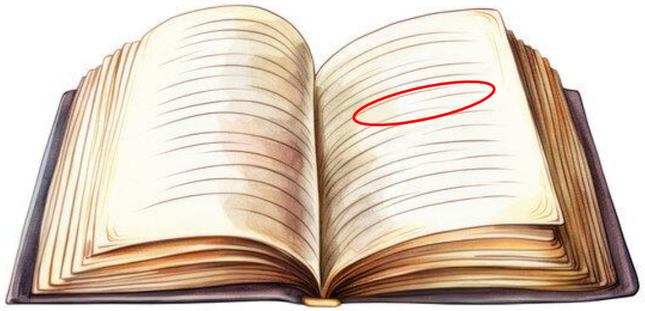




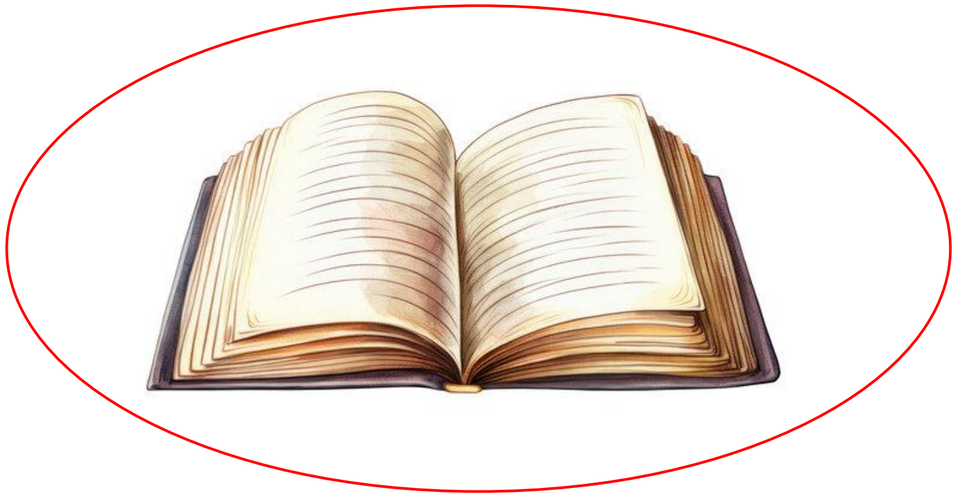
Секвенирование по Сэнгеру (Sanger sequencing) – анализ отдельных фрагментов гена/отдельных генов

Секвенирование нового поколения (NGS, Next Generation Sequencing) – позволяет одномоментно анализировать любое число генов

Секвенирование – «прочтение»

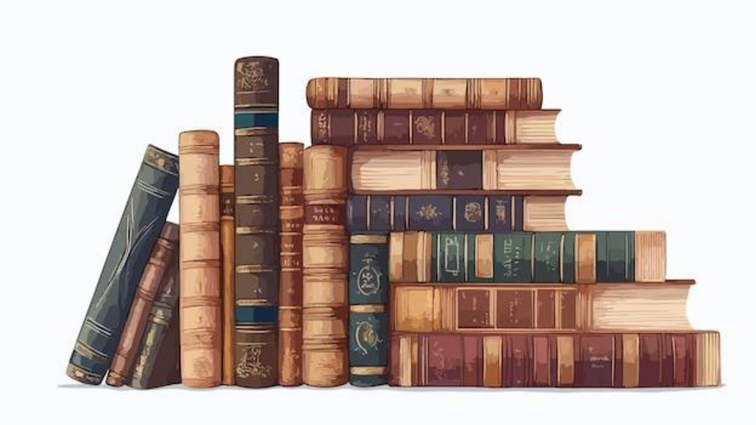


Секвенирование по Сэнгеру (Sanger sequencing) – анализ отдельных фрагментов гена/отдельных генов

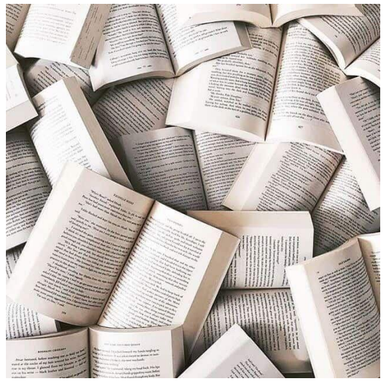


Секвенирование нового поколения (NGS, Next Generation Sequencing) – позволяет одномоментно анализировать любое число генов

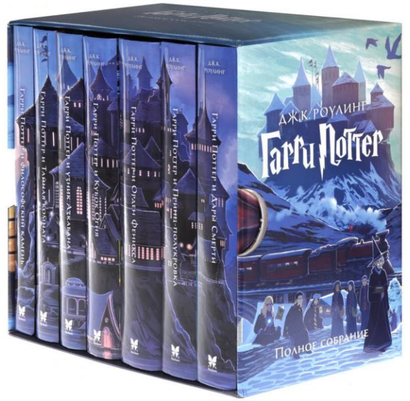
Виды секвенирования



Полногеномное - «все книги» (46 хромосом)



Полноэкзомное - «содержательная часть» (экзоны всех 20 000 генов)



Таргетная панель - объединение генов, отвечающих за группу заболеваний

Почему возникает онкологическое заболевание?

Факторы риска развития опухоли

приобретенные



OPINION

OP-ED CONTRIBUTOR

My Medical Choice

By Angelina Jolie

May 14, 2013

Share full article

LOS ANGELES

MY MOTHER fought cancer for almost a decade and died at 56. She held out long enough to meet the first of her grandchildren and to hold them in her arms. But my other children will never have the chance to know her and experience how loving and gracious she was.

We often speak of “Mommy’s mommy,” and I find myself trying to explain the illness that took her away from us. They have asked if the same could happen to me. I have always told them not to worry, but the truth is I carry a “faulty” gene, BRCA1, which sharply increases my risk of developing breast cancer and ovarian cancer.

изической

привычки

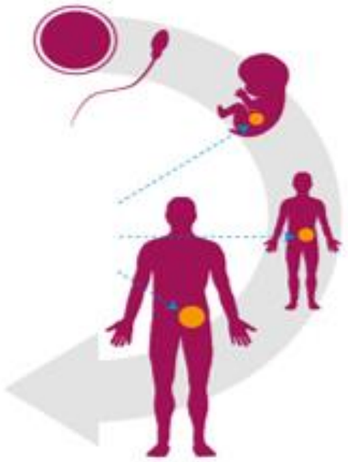
ия, солярии

генетическая предрасположенность



Какие бывают мутации?

Соматические



Изменения ДНК, которые **возникают только в опухолевых клетках, не передаются по наследству**

- Могут являться мишенями для таргетной терапии
- Могут свидетельствовать о резистентности к терапии
- Уточняют диагноз
- Определяют прогноз

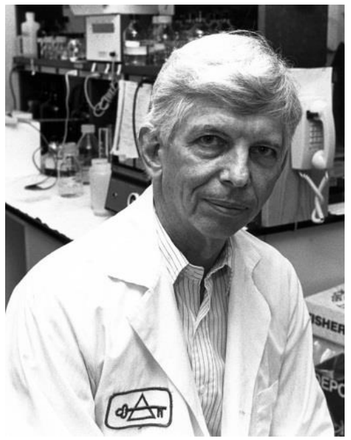
Герминальные



Изменения ДНК, которые есть **во всех клетках организма с рождения, могут передаваться по наследству**

Являются причиной генетических (наследственных) заболеваний (синдромов)

Чем отличается развитие спорадической опухоли от развития опухоли в рамках генетической предрасположенности

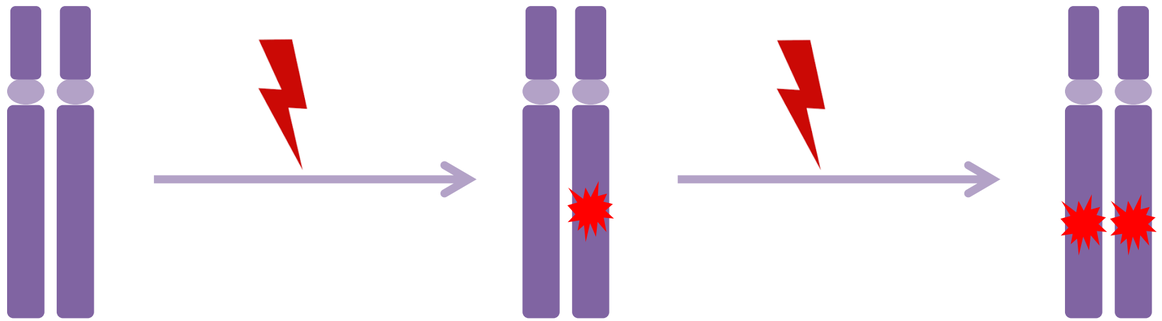


Alfred G. Knudson
(1922 – 2016)

Двухударная модель онкогенеза

Развитие спорадической опухоли

Исходно в соматических клетках организма нет мутации



2 соматические мутации

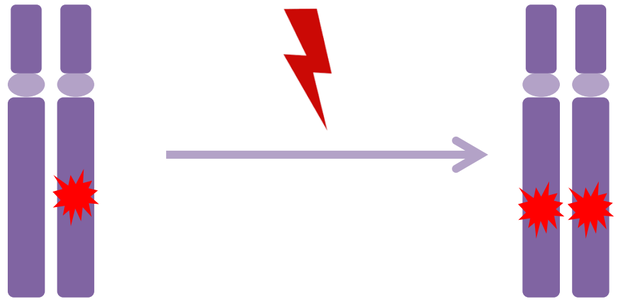
Спорадическая ретинобластома

односторонняя



Развитие опухоли при наследственном синдроме

Исходно герминальная мутация во всех клетках организма



1 герминальная + 1 соматическая мутации

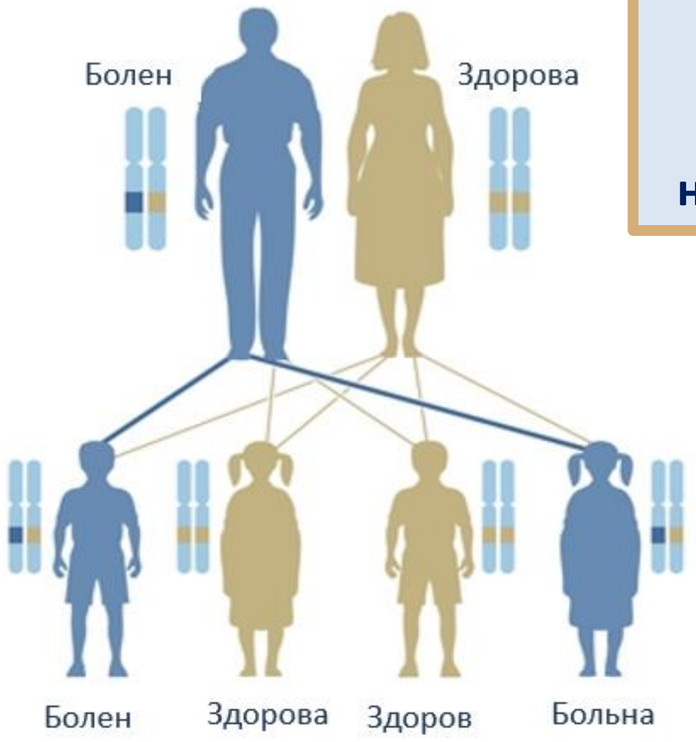
Наследственная ретинобластома

двусторонняя



Как герминальные мутации передаются по наследству?

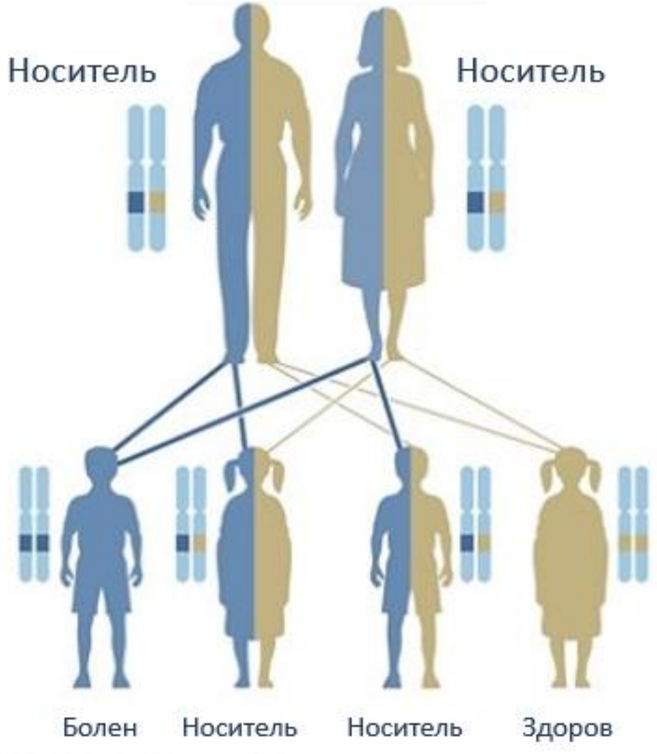
Аутосомно-доминантный тип



Риск **50%**
на каждое деторождение

***De novo* мутация -**
генетическое изменение, которое появилось у ребенка впервые и
не унаследовано от матери или отца

Аутосомно-рецессивный тип



Риск **25%**
на каждое деторождение

Когда и в каких случаях нужно обратиться к генетику?

Общие критерии, позволяющие заподозрить синдром предрасположенности к онкологическим заболеваниям



РОДОСЛОВНАЯ СЕМЬИ



МНОЖЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ



РАННИЙ ВОЗРАСТ



БИЛАТЕРАЛЬНЫЕ, МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЕ ФОРМЫ



ФЕНОТИП

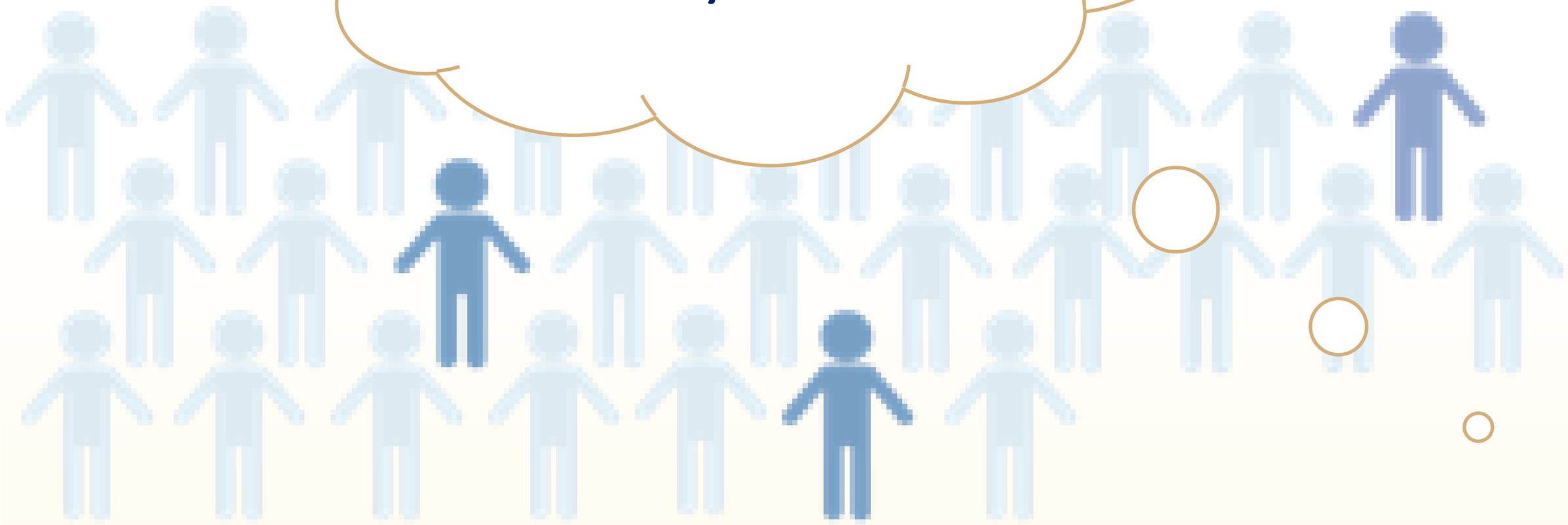


РЕДКИЕ ТИПЫ ОПУХОЛЕЙ

≈10%

всех случаев опухолей связаны с герминальными мутациями в генах синдромов предрасположенности к опухолям (СПО)

А как часто нейробластома развивается в рамках какого-либо синдрома предрасположенности к опухолям?

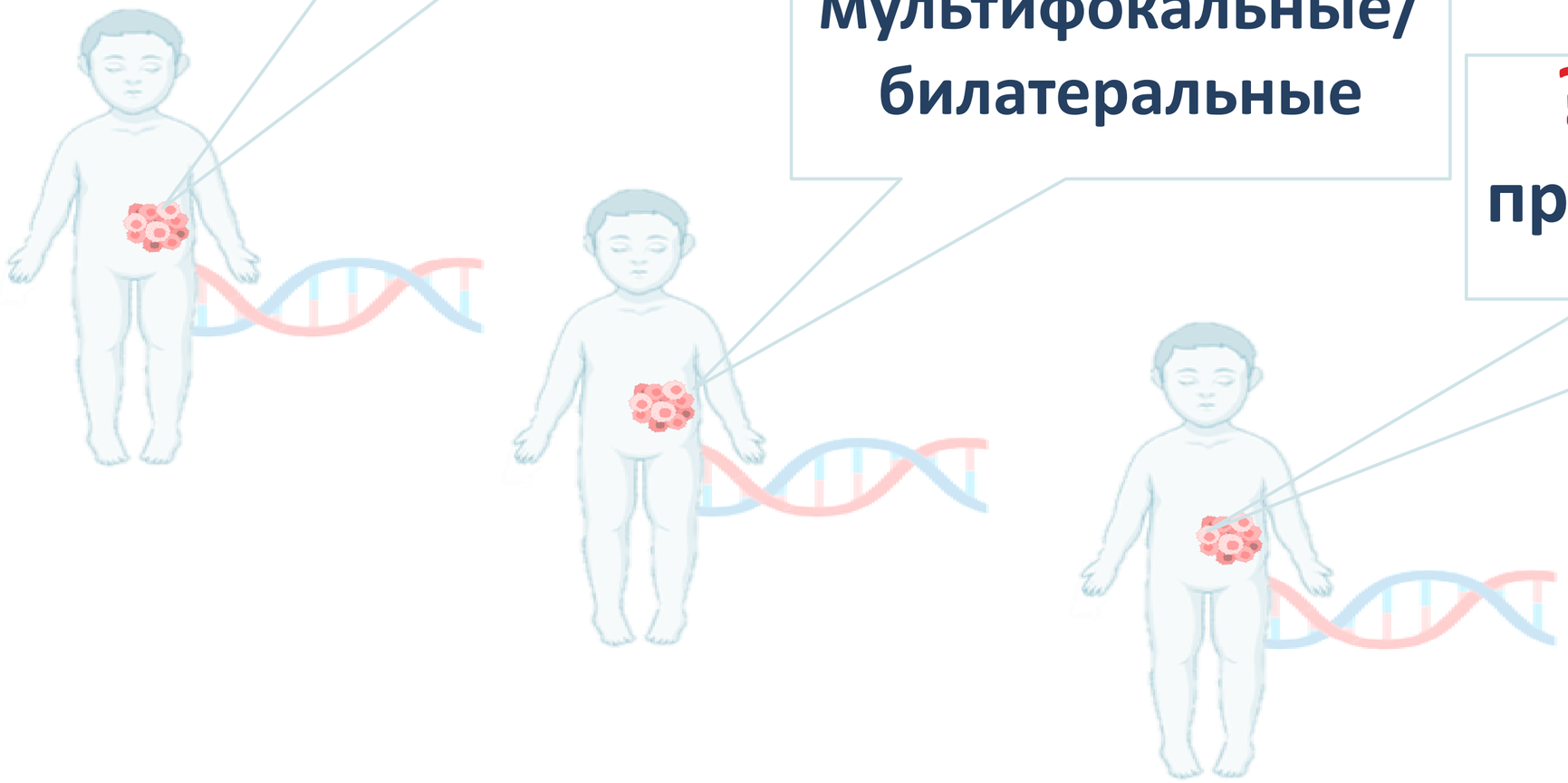


Чаще всего нейробластома - это спорадические случаи, но…

1-2% - семейные

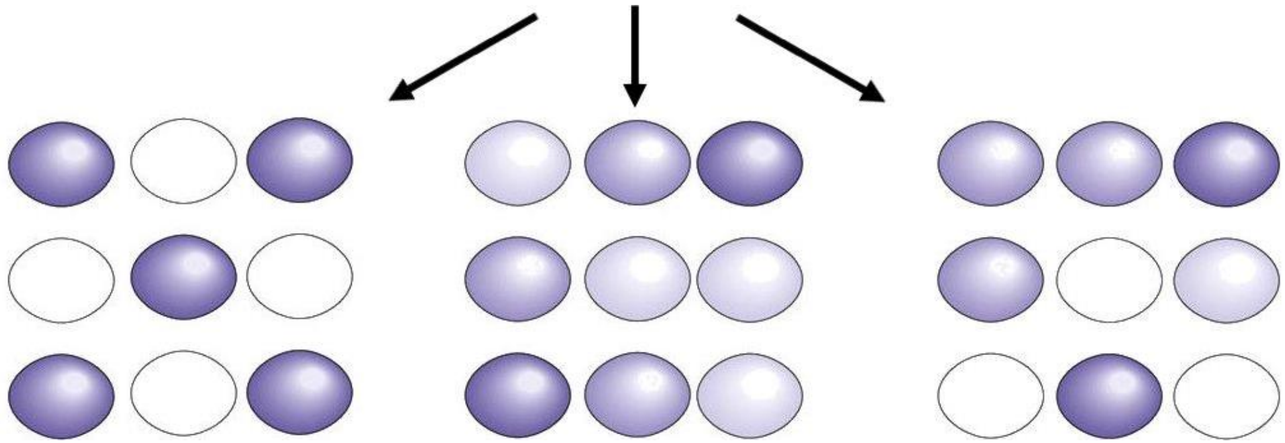
3-4% - мультифокальные/ билатеральные

? % - генетическая предрасположенность



https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-0237

Особенности оценки генетического риска: пенетрантность и экспрессивность



среди людей с мутацией заболеют не все **(разная пенетрантность)**

люди с одной и той же мутацией болеют по-разному **(разная экспрессивность)**

не у всех людей с мутацией в течение жизни разовьется опухоль, опухоли могут быть разные, в разном возрасте

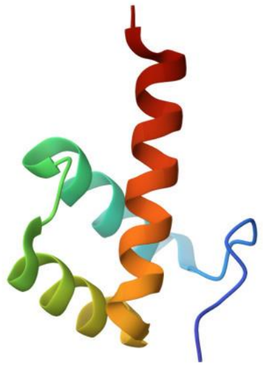
Какие гены/локусы, связанные с предрасположенностью развития к нейробластоме, известны на сегодняшний день?

Есть план наблюдения!

Ген или локус	Синдром	Пенетрантность
ALK	Синдром предрасположенности к нейробластоме	50%
PHOX2B	Синдром центральной гиповентиляции	5%
Локус 11p15.5, *CDKN1C*	Синдром Беквита-Видемана	3-4%
HRAS	Синдром Костелло	1-2%
EZH2	Синдром Уивера-Смита	11%
Дупликация 2p24 (*MYCN+DDX1*)	Предрасположенность к нейробластоме/нефробластоме	?
?	ROHHAD	40-50%

Kamihara et al., 2024, https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-0237

PHOX2B и *ALK* – первые гены, для которых была установлена связь с предрасположенностью к нейробластоме

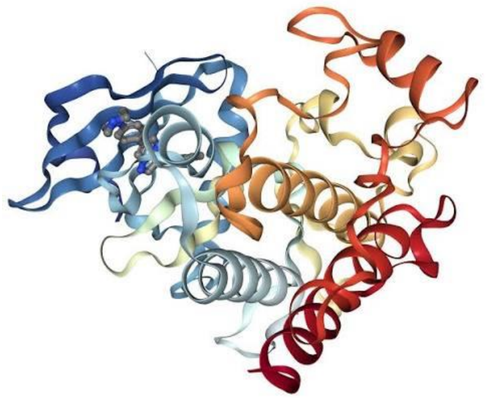


2003-2004

- ***PHOX2B*** - первый ген, для которого была доказана роль в наследственной предрасположенности к НБ
- Ген кодирует транскрипционный фактор, необходимый для развития симпатической нервной системы и других производных нервного гребня
- Мутации в ***PHOX2B*** могут быть связаны не только с НБ, но и с другими нейрокристопатиями — болезнью Гиршпрунга и врожденным центральным гиповентиляционным синдромом

- ***ALK*** – второй ген, для которого была доказана роль в наследственной предрасположенности к НБ
- Белок **ALK** является рецепторной тирозинкиназой. Активирующие варианты приводят к постоянной активации сигнальных путей, поддерживающих пролиферацию и выживание клеток-предшественников симпатической нервной системы

2008



DOI: 10.1016/0022-3468(95)90027-6, ; DOI: 10.1038/nature07261, DOI: 10.1007/s00441-018-2820-3; https://doi.org/10.2210/pdb8P7G/pdb

Синдром Беквита-Видемана: фенотипические особенности (Beckwith-Wiedemann syndrome, BWS, OMIM#130650)

частота ≈ 1/10000-13700 новорожденных



макроглоссия



пупочная грыжа



омфалоцеле



насечки на мочке уха



гемигиперплазия

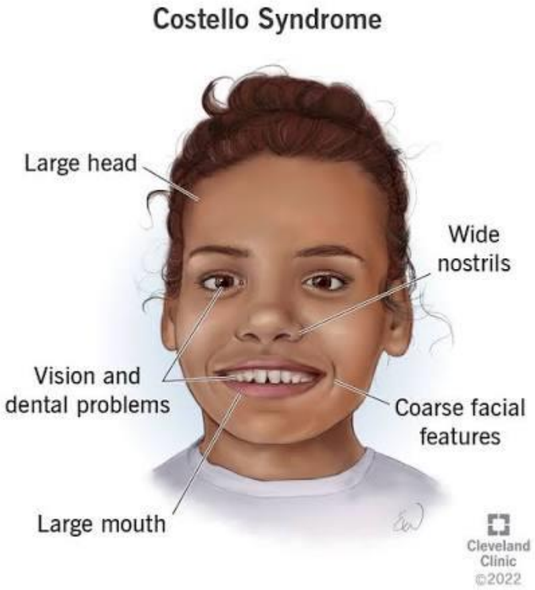
Риск развития опухоли в течение жизни 7.5% (4–24%)

- Опухоль Вильмса (52%)
- Гепатобластома (14%)
- **Нейробластома (10%)**
- Адренокортикальная карцинома (7%)
- Рабдомиосаркома (5%)

Синдром Костелло: фенотипические особенности (Costello syndrome, OMIM## 218040)

частота ≈ 1/300000 новорожденных

- макросомия при рождении; после рождения — выраженная задержка роста
- особенности фенотипа: высокий лоб/макроцефалия, битемпоральное сужение, низкая переносица/вдавленный корень носа, полные щеки и губы, широкий рот, низко посаженные крупные уши с заворотом долей
- кожа/волосы: избыточная дряблая кожа (cutis laxa) на шее, ладонях и стопах; тёмная/гиперпигментированная кожа ладоней/стоп; кудрявые/редкие волосы; позднее — множественные папилломы
- гипермобильность суставов, укорочение сухожилий/контрактуры; короткая шея, возможны сколиоз/кифоз
- задержка психомоторного развития (не всегда)
- гипертрофическая кардиомиопатия и/или аритмии (тахикардия, наджелудочковые аритмии)
- гипогликемия в неонатальном периоде, трудности кормления/рефлюкс, плохой набор веса



https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/costello-syndrome

Синдром Уивера-Смита
(Weaver-Smith syndrome, OMIM#277590)

крайне редкий синдром избыточного роста
(в мире описано несколько десятков пациентов)

- высокий рост
- макроцефалия
- характерный фенотип (широкий лоб/лицо, гипертелоризм; крупные/низко посаженные уши; микрогнатия, широкие большие пальцы; косолапость и др.)
- задержка психомоторного развития
- паховая/пупочная грыжа, гидроцеле; у мальчиков — крипторхизм;
- реже — пороки сердца/почек/зрения



PMID: 40922349 https://childgrowthfoundation.org/project_category/weaver/

ROHHAD
(Rapid-onset Obesity with Hypothalamic dysfunction, Hypoventilation and Autonomic Dysregulation)

еще один редкий синдром

- ожирение
- гипоталамическая дисфункция
- гиповентиляция по центральному типу
- клинические проявления возникают в возрасте от 0 до 9 лет, типичное время манифестации – 2-4 года, до этого периода физическое и психическое развитие детей происходит согласно возрасту
- жизнеугрожающим проявлениям являются кардиореспираторные кризы



www.dailymail.com

Какие гены/локусы, связанные с предрасположенностью развития к нейробластоме, известны на сегодняшний день?

Ген или локус	Синдром	Пенетрантность
PTPN11/RAF1/SOS1/LZTR1	RAS-патии (синдром Нунан и др.)	<1%
TP53 (p.R337H)	Синдром Ли-Фраумени	<1%
BARD1	Синдром предрасположенности к раку молочной железы/нейробластоме	?
SMARCA4	Синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям 2 типа	? (11 случаев)
KIF1Bβ	Синдром предрасположенности к нейробластоме 1 типа	? (4 случая)
GALNT14	Иммунодефицит (?)	?
NF1	Нейрофиброматоз 1 типа	<1%
HACE1	Спастическая параплегия	?

Kamihara et al., 2024, https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-0237
Chen et al., 2026, 10.1016/j.bcp.2026.118192

Синдром Ли-Фраумени
(heritable TP53-related cancer syndrome)





Frederick Li and Joseph Fraumeni, 1991.

Синдром Ли-Фраумени
(heritable TP53-related cancer syndrome)

Soft-Tissue Sarcomas, Breast Cancer, and Other Neoplasms

A Familial Syndrome?

FREDERICK P. LI, M.D., and JOSEPH F. FRAUMENI, JR., M.D., F.A.C.P.
Bethesda, Maryland

- 1969: Фредрик Ли и Джозеф Фраумени описали четыре семьи со случаями детской рабдомиосаркомы
- 1988: «Классические критерии» синдрома Ли-Фраумени
- 1990: Молекулярная причина заболевания – герминальные мутации в гене *TP53*
- 1994: Критерии “Li–Fraumeni-like syndrome” (LFS-L)
- 2001: Критерии Chompret (изменения/дополнения 2009, 2015)

https://www.lfsassociation.org/founding-fathers/

TP53: «страж генома»

АКТИВИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

- Репликативный стресс
- Метаболическая дисфункция
- Гипоксия
- Повреждение ДНК
- Экспрессия онкогенов



Транскрипционный фактор, регулирующий работу >500 генов

ФУНКЦИИ

- Программируемая клеточная гибель, апоптоз, аутофагия
- Остановка клеточного цикла
- Клеточная дифференцировка
- Восстановление ДНК
- Физиологическое старение клетки

Chompret criteria: клинические критерии диагностики синдрома Ли-Фраумени (2015)

Пробанд с опухолью из спектра LFS <46 лет (**саркома мягких тканей, остеосаркома, опухоль головного мозга, пременопаузальный рак молочной железы (РМЖ), адренокортикальная карцинома, лейкемия**)

И

Один родственник первой или второй степени с опухолью спектра LFS <56 лет (исключая РМЖ в случае наличия РМЖ у пробанда) или множественными первичными опухолями

ИЛИ

Пробанд с множественными первичными опухолями (кроме множественных РМЖ), из которых не менее двух относятся к опухолям спектра LFS, и первая опухоль диагностирована <46 лет

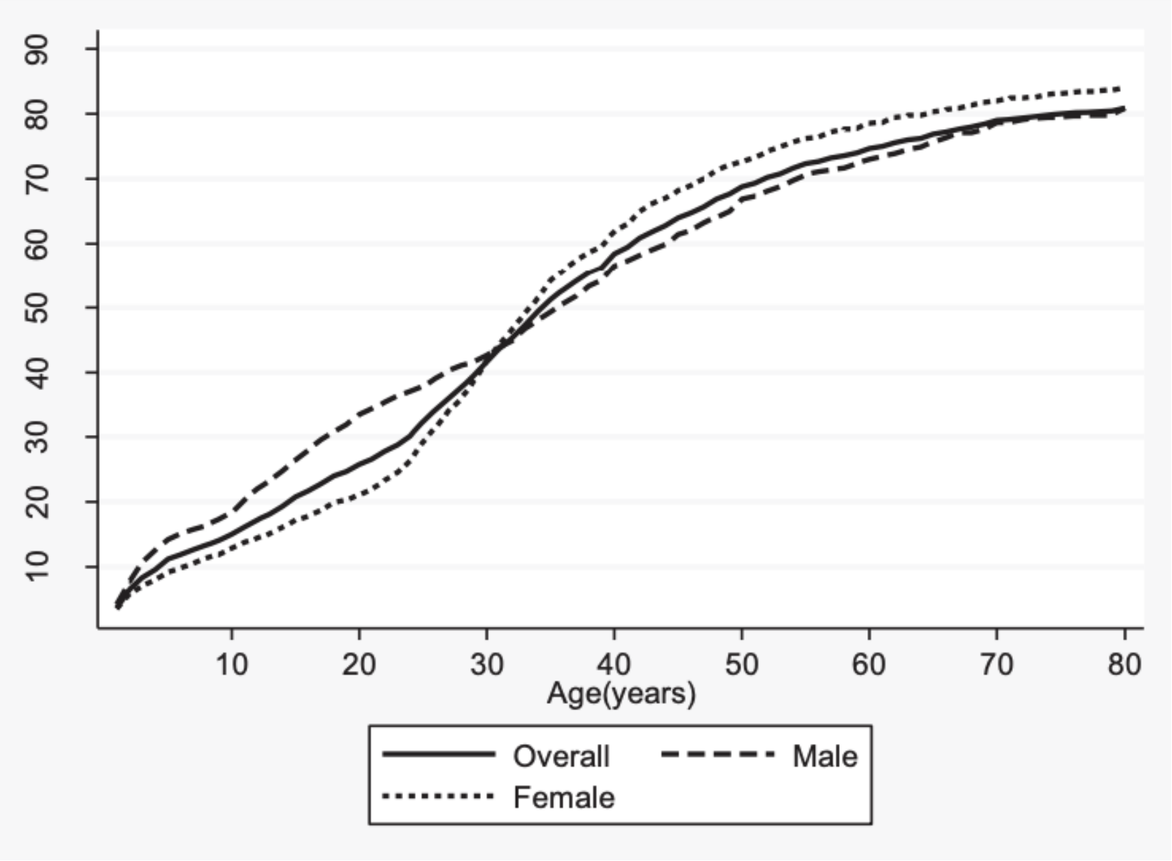
ИЛИ

Пробанд с адренокортикальной карциномой, или опухолью сосудистого сплетения, или эмбриональная анапластическая рабдомиосаркома в любом возрасте, независимо от семейного анамнеза

ИЛИ

Пробанд женского пола <31 г с РМЖ

Синдром Ли-Фраумени



- Высокая пенетрантность
- Высокий риск развития вторых опухолей в течение жизни (57%)
- Высокий риск развития вторичных опухолей, связанных с проводимой терапией (радиоиндуцированные опухоли)

Критически важно провести исследование гена *TP53* до начала лечения, чтобы избежать, если возможно, у носителей использования лучевой терапии и цитотоксической химиотерапии

Amadou, A. et al., 2018

Наблюдение при синдроме Ли-Фраумени

Вид исследования	Периодичность	Начало	Завершение	Особые указания
Клинический осмотр, у детей особое внимание уделяется признакам вирилизации или раннего пубертата и измерению АД у пациентов, ранее получавших ЛТ – появлению базальноклеточных карцином в поле облучения	Каждые 6 месяцев	С рождения	17 лет	
	Ежегодно	18 лет	-	
МРТ всего тела без контраста	Ежегодно	С рождения	-	При наличии варианта высокого риска в *TP53*, либо в случае, если пациент получал до этого ХТ или ЛТ
		18 лет	-	
МРТ молочных желез	Ежегодно	20 лет	65 лет	
МРТ головного мозга	Ежегодно	С рождения	18 лет	При наличии варианта высокого риска в *TP53*
		18 лет	50 лет	

Наблюдение при синдроме Ли-Фраумени

Вид исследования	Периодичность	Начало	Завершение	Особые указания
		18 лет	50 лет	
УЗИ ОБП	Каждые 6 месяцев	С рождения	18 лет	
Стероидный профиль мочи	Каждые 6 месяцев	С рождения	18 лет	Если УЗИ ОБП не позволяет достоверно визуализировать надпочечники
Колоноскопия	Каждые 5 лет	18 лет	–	Только если пациент получил ЛТ в проекции брюшной полости или есть семейный анамнез колоректальных опухолей с предполагаемой генетической предрасположенностью

Frebourg, T., Bajalica Lagercrantz, S., Oliveira, C. *et al.* Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet* **28**, 1379–1386 (2020). https://doi.org/10.1038/s41431-020-0638-4

Есть ли собственные данные, демонстрирующие распространенность и частоту встречаемости НБ при разных синдромах?

Научно-исследовательский проект в НМИЦ ДГОИ им.Д.Рогачева "Инновационные алгоритмы диагностики и терапии для улучшения выживаемости детей с синдромами предрасположенности к опухолям» (2025-2030)

«Молекулярно-генетическая диагностика детей с синдромами предрасположенности к опухолевым заболеваниям» (2020-2025)



Молекулярно-генетическая диагностика

Медико-генетическое консультирование



НАУКА — ДЕТЯМ



Молекулярно-направленная терапия

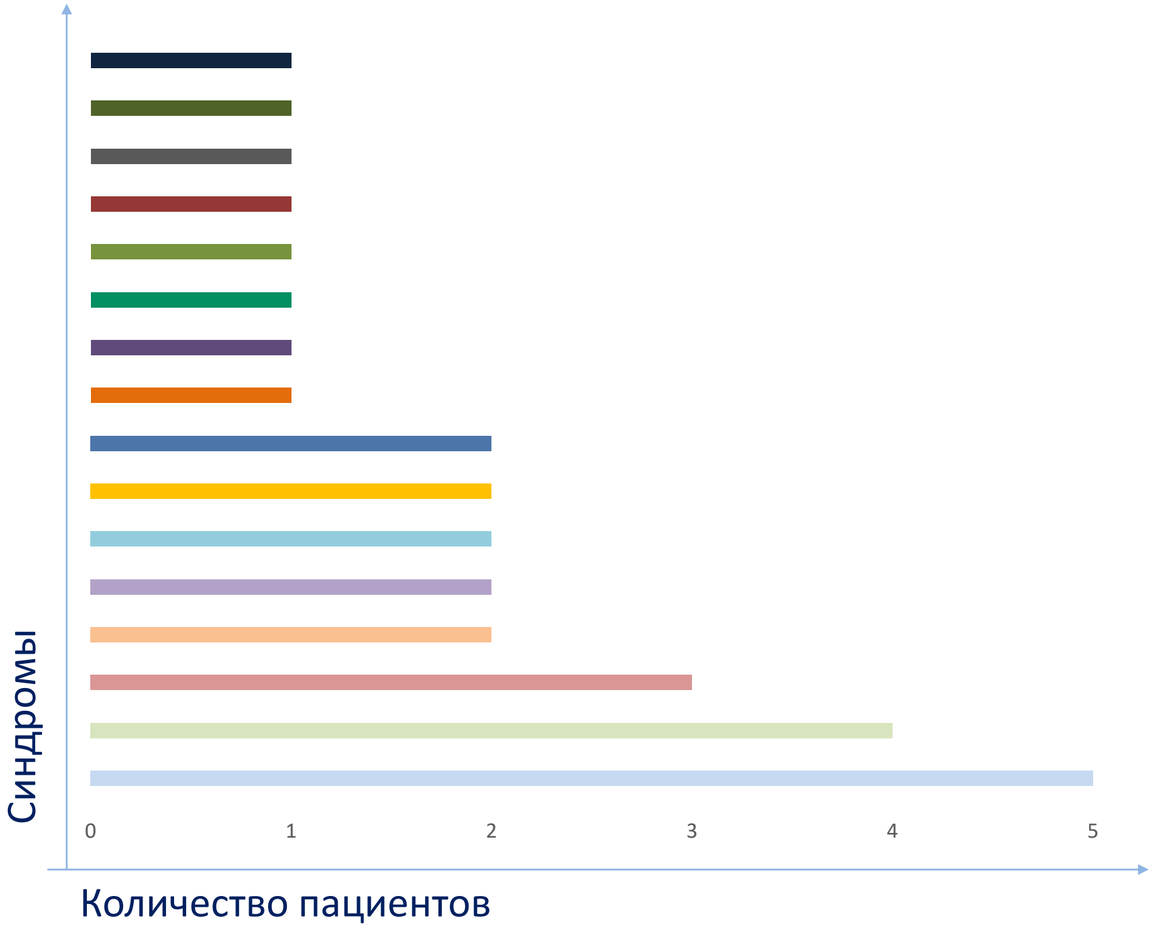
Протоколы наблюдения



Психологическая поддержка



Когорта пациентов с НБ и различными генетическими синдромами: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева



- Ли-Фраумени (n=5)
- Синдром Нунан (n=4)
- Нейрофиброматоз 1 типа (n=3)
- Синдром Нунан (n=3)
- Синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям (n=2)
- Семейная параганглиома (n=2)
- Синдром Сотоса (n=2)
- Протяженные делеции (n=2)
- Синдром базальноклеточного невуса (n=1)
- Восприимчивость к нейробластоме (n=1)
- PALB2-ассоциированный синдром (n=1)
- Семейный рак молочной железы и яичников (n=1)
- Синдром Ниймеген (n=1)
- POLE-ассоциированный синдром (n=1)
- DICER1 синдром (n=1)
- Множественная эндокринная неоплазия типа IIA (n=1)

16 синдромов

1 пациент имел 2 синдрома

Какую генетическую диагностику выбрать для проведения анализа?

Возможные алгоритмы генетической диагностики

Консультация врача-генетика

Исследование ткани опухоли (онкопанель)

Выявлен патогенный потенциально терминальный вариант

Проверка статуса варианта методом секвенирования по Сэнгеру

Исследование крови (панель генов/ полноэкзомное/полногеномное секвенирование)

Выявлен патогенный терминальный вариант

Повторная консультация врача-генетика

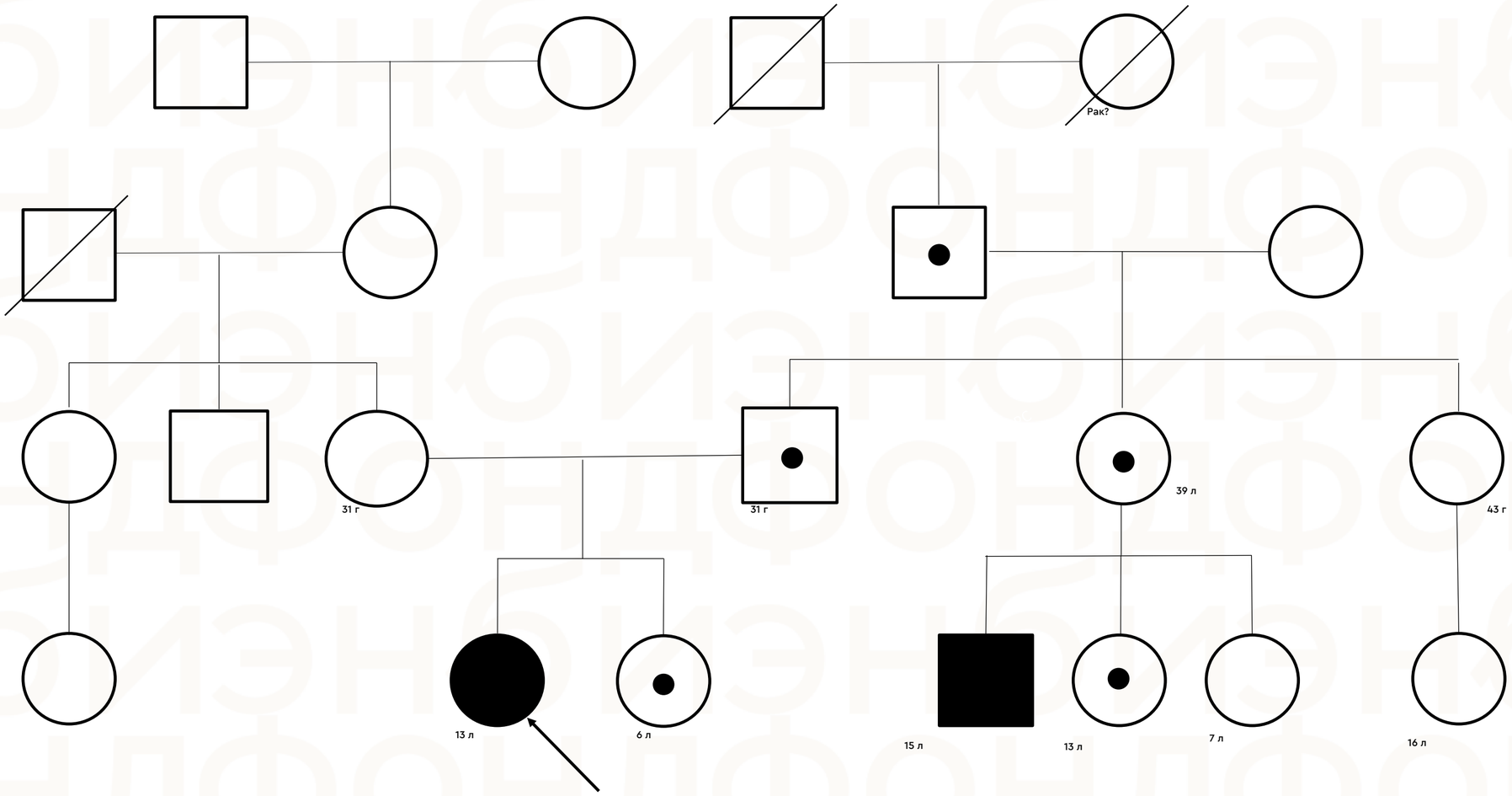
Что делать если подтвердился генетический синдром?

Протоколы наблюдения

Возраст	Объем исследования	Периодичность
0-6 лет	УЗИ органов брюшной полости, измерение метаболитов катехоламинов в моче (ванилилминдальная кислота, гомованилиновая кислота)	Каждые 3 месяца
	Рентгенография органов грудной клетки	Каждые 6 месяцев
6-10 лет	УЗИ органов брюшной полости, измерение метаболитов катехоламинов в моче (ванилилминдальная кислота, гомованилиновая кислота)	Каждые 6 месяцев
	Рентгенография органов грудной клетки	Каждые 6-12 месяцев
>10 лет	Скрининг не рекомендуется	

Kamihara et al., 2024, https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-0237

Обследование родственников для определения рисков



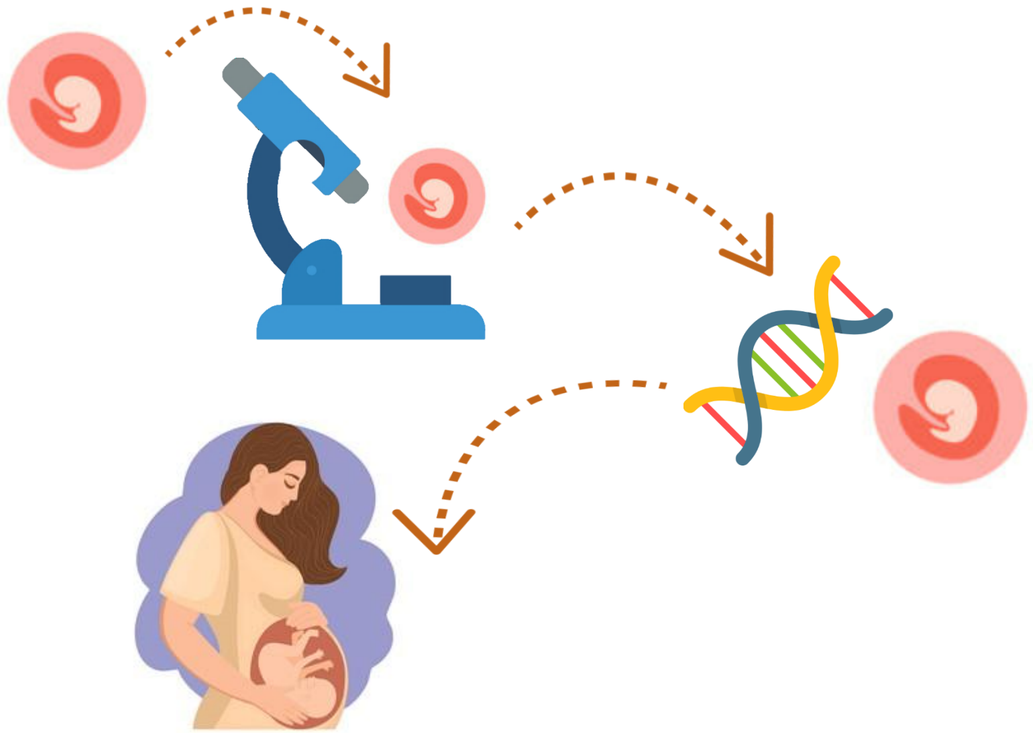
Выявление носителей мутации методом секвенирования по Сэнгеру

Можно ли вылечить генетическое изменение или как предотвратить передачу мутации потомству?

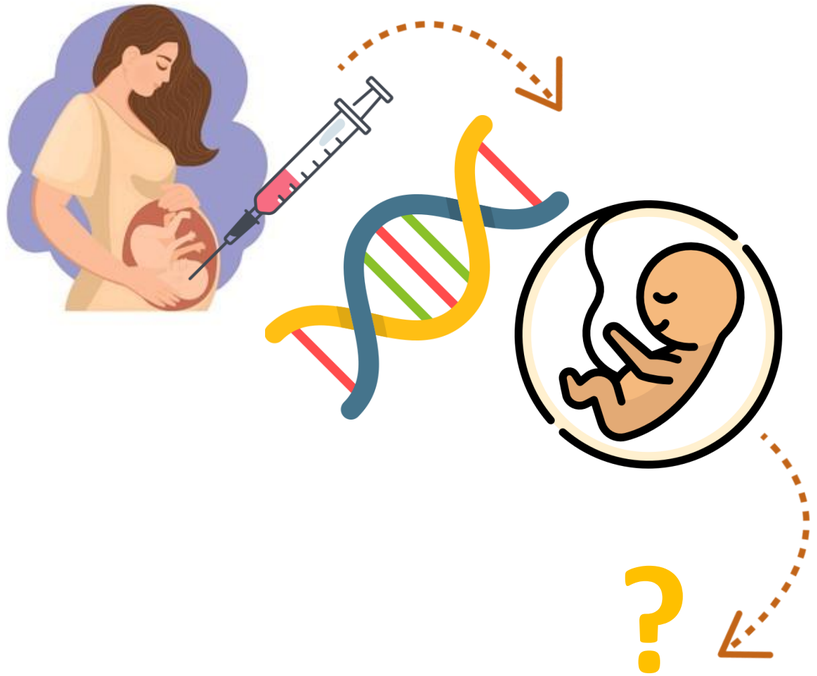
На данный момент не существует зарегистрированных методов генной терапии, позволяющих «исправлять» мутации.

Если выявлена унаследованная мутация, то возможно использование пренатальной или преимплантационной генетической диагностики.

Преимплантационная генетическая диагностика -генетический анализ эмбрионов, полученных с помощью ЭКО, который проводят до переноса в матку



Пренатальная генетическая диагностика - комплекс дородовых исследований (амниоцентез или биопсия ворсин хориона) плода на стадии внутриутробного развития



Показания для консультации врача-генетика и проведения молекулярно-генетического тестирования у детей с нейробластомой

- Отягощенный семейный анамнез
- Сочетание нейробластомы с другими опухолями
- Билатеральная/мультфокальная нейробластома
- Особенности фенотипа (задержка психомоторного и/или речевого развития, судороги или другие неврологические проявления, врождённые пороки развития и др.)
- Выраженная токсичность на фоне проведения химиотерапии
- Выявление при исследовании опухолевой ткани варианта в гене, ассоциированном с каким-либо синдромом предрасположенности, который может иметь герминальное происхождение

Спасибо за внимание!

maria.kurnikova@dgoi.ru