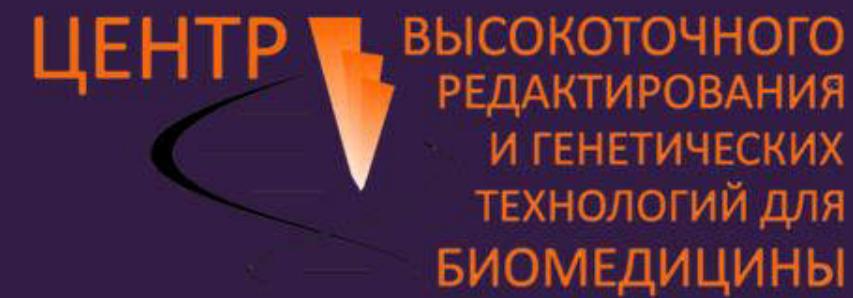


Управление генетической программой

Денис Ребриков

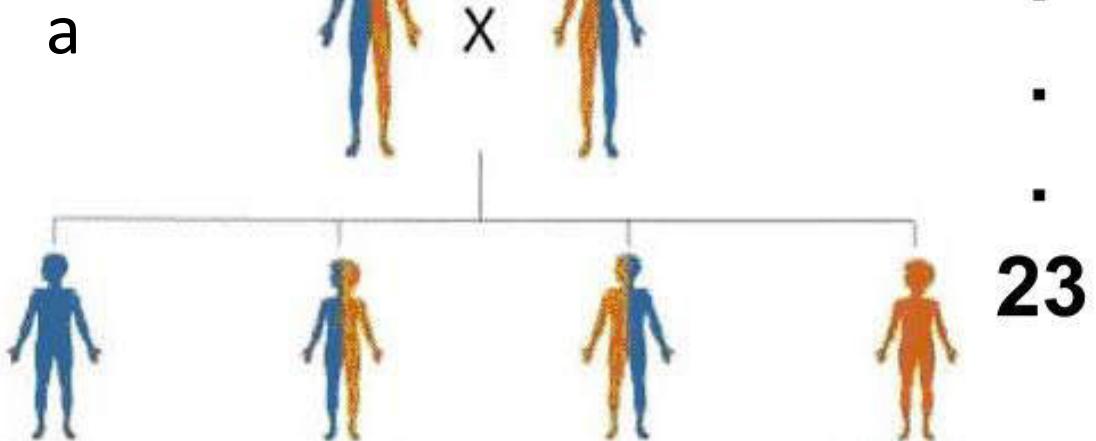
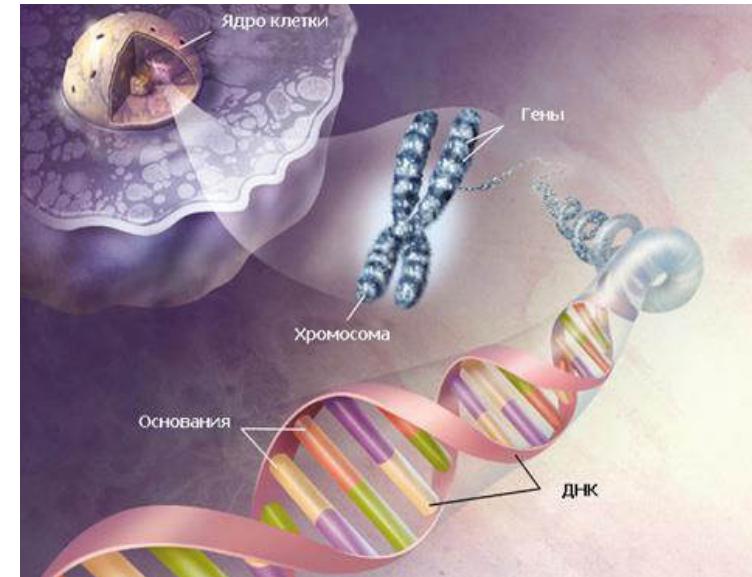
проректор по научной работе РНИМУ им.Н.И.Пирогова

25 октября 2025



Как устроена генетическая программа?

- Генетическая программа человека записана на 23 флешки (хромосомы)
- Папа и мама передают по одному набору флешек = 2 набора
- Поломка файла на одной из флешек может приводить к сбою работы программы (*gain of function*), а может не мешать системе (*loss of function*)



1



2



3



23



Поломки генетической программы

- Наследственные заболевания – обусловлены **хромосомными, генными и митохондриальными** нарушениями, **передаваемыми** от родителей или **вновь возникающими** в клетках зародышевой линии родителя, в зиготе или на очень ранних этапах развития.
- Известно свыше **7000** поломок файлов (генов)
- Частота поломок генетической программы: 1 на 100 новорожденных (**1%**)
- В России в год рождается около **15000 детей** с поломанным файлом (геном)
- Около 30% детей с редкими заболеваниями не доживают до 5 лет
- Каждый день в России **умирает 10 детей** с моногенным наследственным заболеванием
- **Каждый человек является носителем 5-10 мутаций в гетерозиготном состоянии**

Типы нарушений и варианты лечения

Тип

Доля

Лечение

Передаются **от родителей**
(в основном *loss of function*)

~ 3000 моногенных
заболеваний
(0,5% новорожденных)

Доставка в AAV
(+хорошо предотвратимы)

Возникают **de novo**
(в основном *gain of function*)

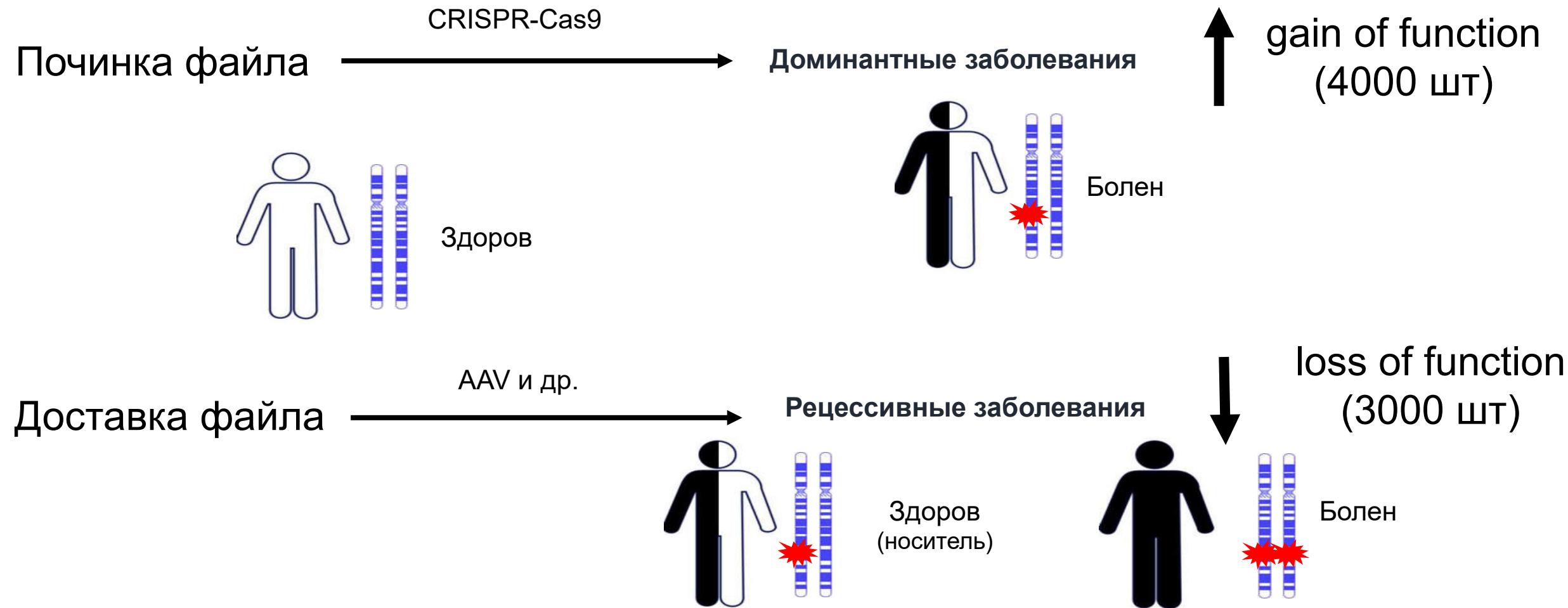
~ 3000 моногенных
заболеваний
(0,5% новорожденных)

CRISPR
(+плохо предотвратимы)

15
хромосомных
(0,1% новорожденных)

Нет подходов
(+хорошо предотвратимы)

Моногенные заболевания: *gain or loss of function*



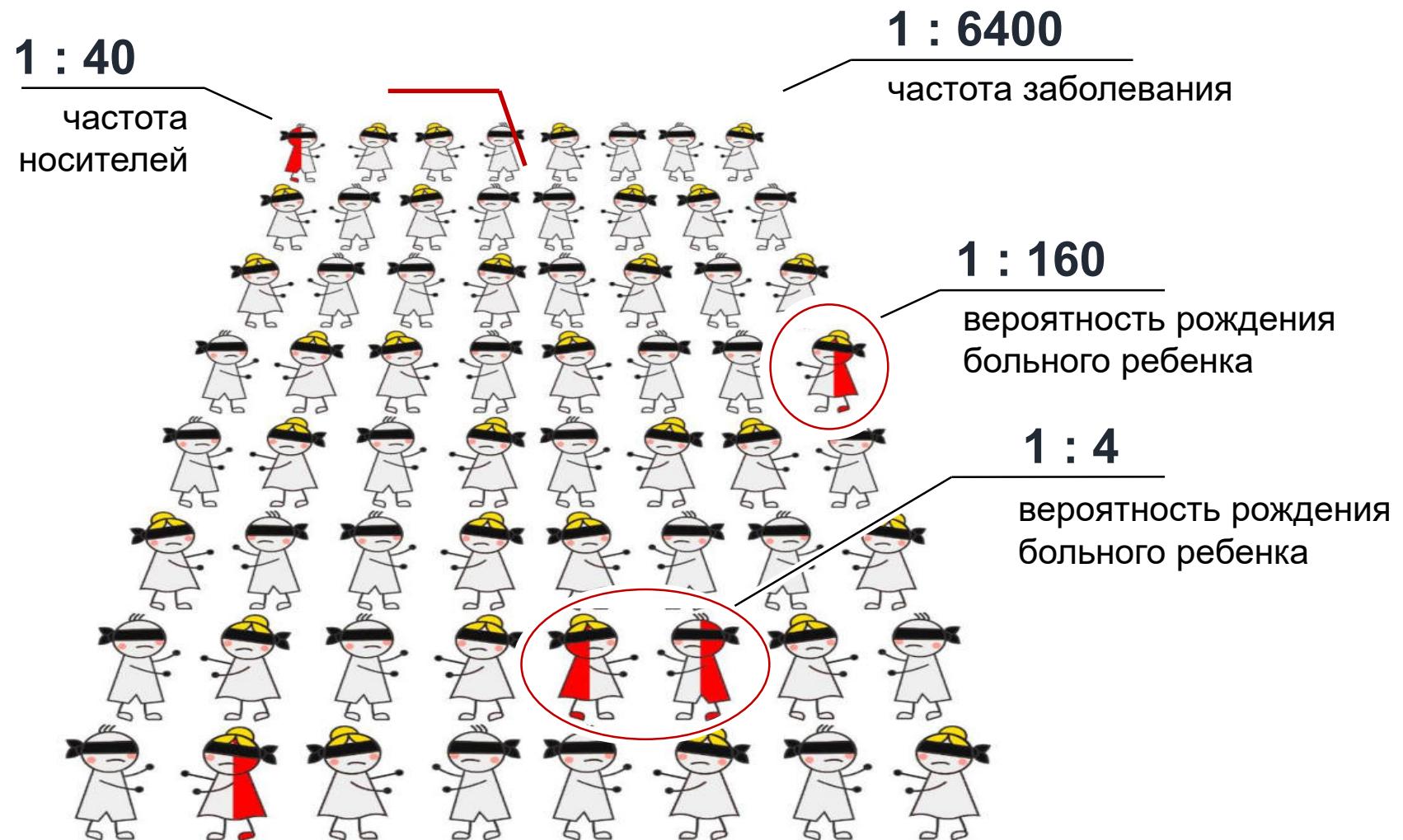
Число доминантных и рецессивных заболеваний примерно одинаково

Примеры рецессивных моногенных заболеваний

1. **Муковисцидоз** – системное наследственное заболевание, характеризующееся поражением бронхо-легочной системы и желёз внешней секреции, при котором выделяемый слизистый секрет характеризуется чрезмерной вязкостью. Обусловлено мутациями гена ***CFTR***. Частота **1:8000**
2. **Фенилкетонурия** – наследственное заболевание группы ферментопатий, связанное с нарушением метаболизма аминокислот, гл. обр. фенилаланина. Сопровождается накоплением фенилаланина и его токсических продуктов, что приводит к тяжёлому поражению ЦНС, в частности, фенилпировиноградной олигофрении. Обусловлено мутациями гена ***PAH***. Частота **1:6500**
3. **Галактоземия** – наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение превращения галактозы в глюкозу. Накопление галактозы и ее производных оказывает токсическое действие на ЦНС, печень, почки, хрусталик глаза. Обусловлено мутациями гена ***GALT***. Частота **1:20000**
4. **Врожденная (генетическая) тугоухость** – клинически значимое снижение слуха у новорожденных, вследствие дефектов проводящего аппарата среднего уха. Более половины случаев обусловлено мутациями гена ***GJB2***, кодирующего белок, участвующий в формировании проводящего аппарата для электрических сигналов между клетками. Частота **1:3000**



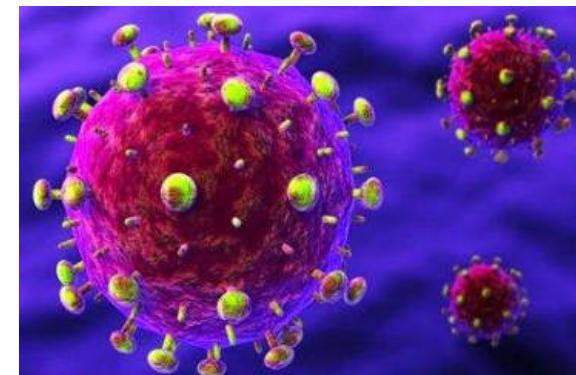
Частота носительства и частота заболевания в популяции



Когда чинить?

Редактирование множества соматических клеток

- Для уже живущих людей:
 - Вирусные заболевания (ВИЧ)
 - Онкология
 - Моногенные заболевания
 - Предрасположенности



Редактирование первой клетки (зиготы)

• Для будущих людей:

- Моногенные заболевания
- Полигенные заболевания



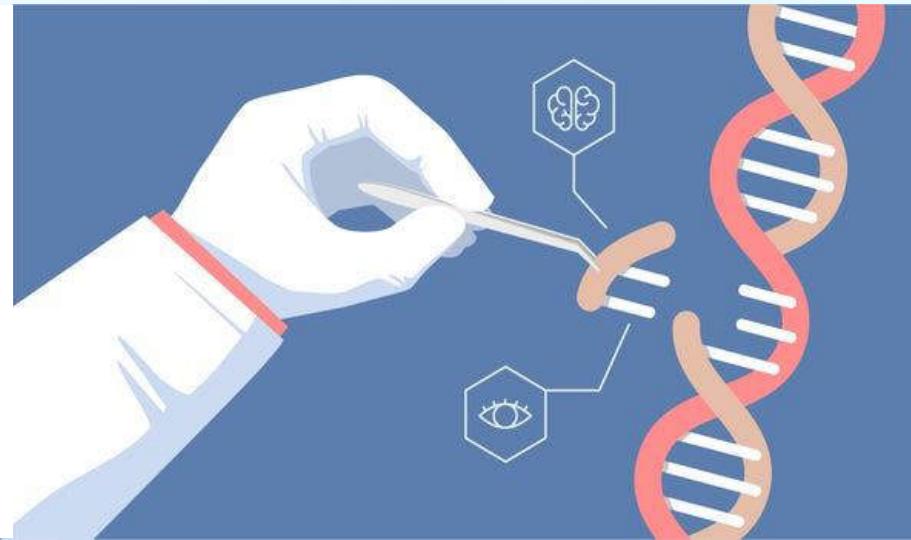
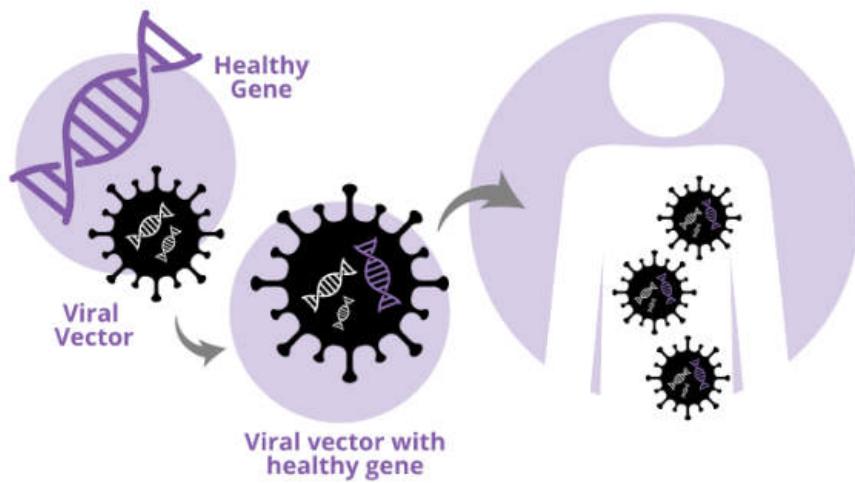
Как чинить?



Доставка гена



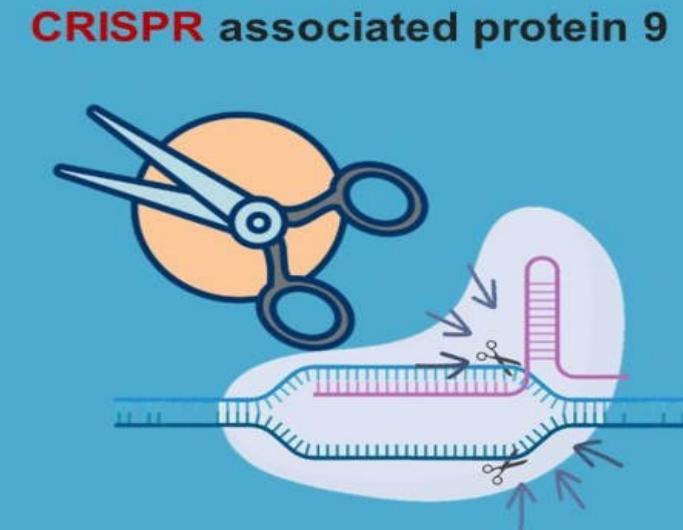
Моногенные и полигенные заболевания
(в том числе онкологические)



Починка гена

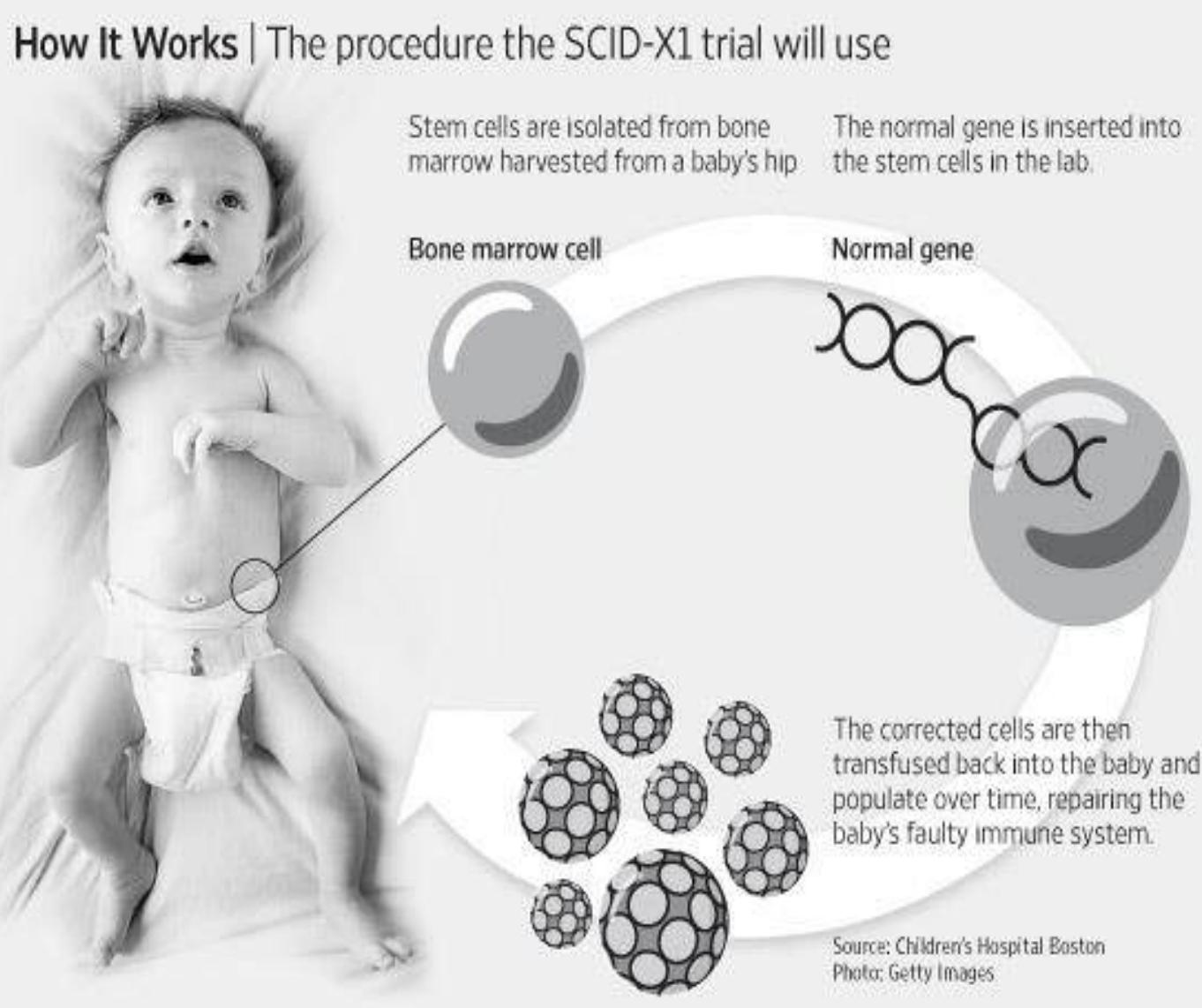


Полигенные онкологические
заболевания



Починка у уже живущего человека

How It Works | The procedure the SCID-X1 trial will use



Доставка рабочей копии файла: генозаместительная терапия

В мире одобрено около 20 препаратов:

Luxturna, Yescarta, Kymriah, Zynteglo, MB-107, Strimvelis (Approved in EU), Zolgensma, Tecartus

На этапе фазы III находятся ещё около 30 препаратов

История:

2012: Первый зарегистрированный препарат (от дефицита липопротеинлипазы (ЛПЛ))

2016: В Европе одобрен препарат для лечения тяжелой формы комбинированного иммунодефицита

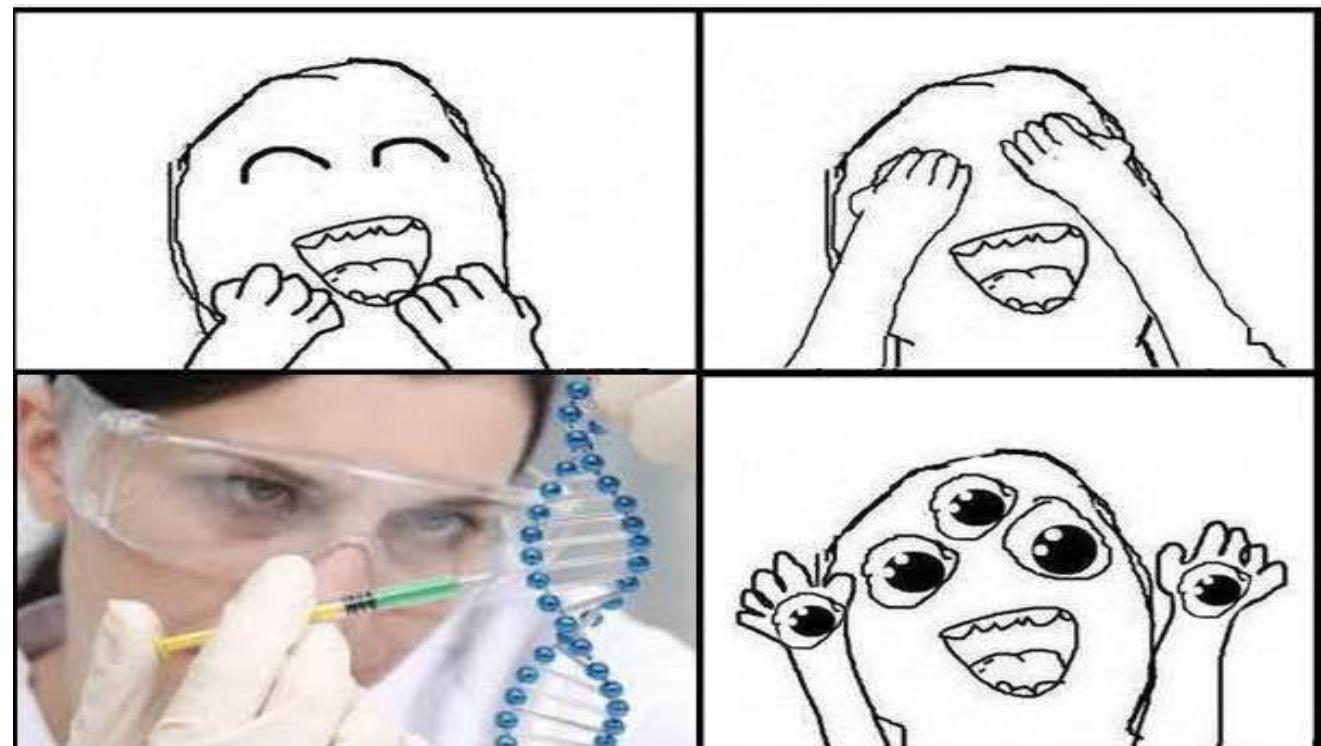
2017: Одобрены препараты для генной терапии наследственной дистрофии сетчатки

2019: Одобрен препарат для лечения спинальной мышечной атрофии

Починка поломанного файла прям в клетке: редактирование генома

- Поддержаный Биллом Гейтсом биотехнологический стартап Editas Medicine провёл клинические испытания технологии направленного редактирования генома человека CRISPR/Cas9

Первой целью редактирования генов Editas Medicine является редкое наследственное заболевание глаз под названием LCA10



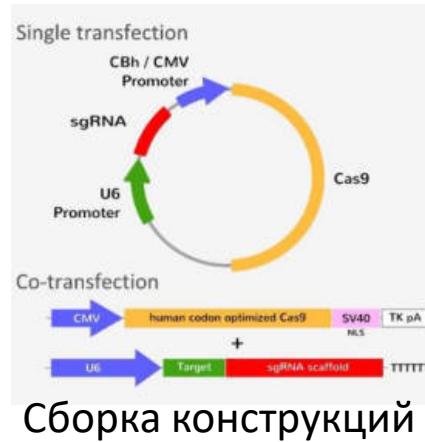
Починка программы у будущего человека



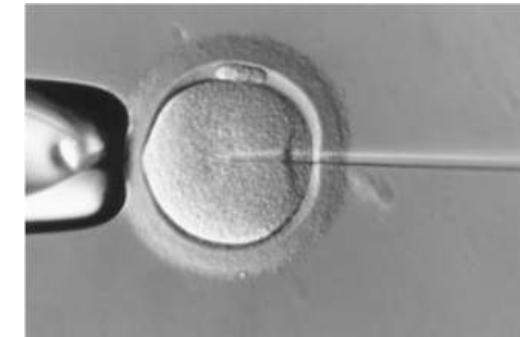
Фетальная генотерапия/редактирование (для планируемого ребёнка)



Выбор мишени,
подбор нРНК



Инъекция в зиготу



Анализ генома



Первым детям с измененной на уровне зиготы ДНК сегодня 5 лет и они совершенно здоровы

Китайский исследователь Хэ Цзянькуй в начале 2018 года отредактировал геном на стадии зиготы, в результате чего на свет появились две девочки с измененной ДНК.



Ошибки доктора Хэ:

- Неадекватный клинический случай
- Нестоиственная модификация
- Не доказал безопасность

Ситуаций «вынужденного» применения геномного редактирования на уровне эмбриона **КРАЙНЕ МАЛО!**

- Плохой ответ ВИЧ-положительной женщины на терапию
- Пара с одним набором мутаций

- Глухие
- Карлики
- ФКУ



- некоторые другие моногенные заболевания



Случаи возможного применения геномного редактирования на уровне эмбриона

- Предрасположенности:
 - Повышенный риск онкозаболеваний
 - Альцгеймер, Паркинсон и другие «прионы»
 - Сердечно-сосудистые заболевания
 - и др.
- «Улучшайзинг»
 - IQ
 - Спортивные показатели
 - Внешние данные

genetically modified
athletes

biomedical ethics, gene doping and sport

Andy Miah



ПРОФИЛАКТИКА ПОЛОМОК

Точки воздействия на программу

Преконцепционное



Предимплантационное



репродукция



Постнатальное



Пренатальное

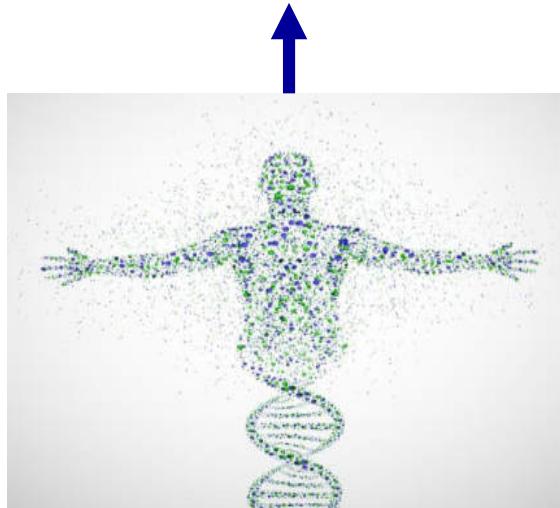
Генетическая революция: Евгеника 2.0

facebook genotyping

Facebook помогает вам найти родственников



Интеграция ДНК в профиль соцсети



Бесплатно!

Геномная
информация

Торговый центр

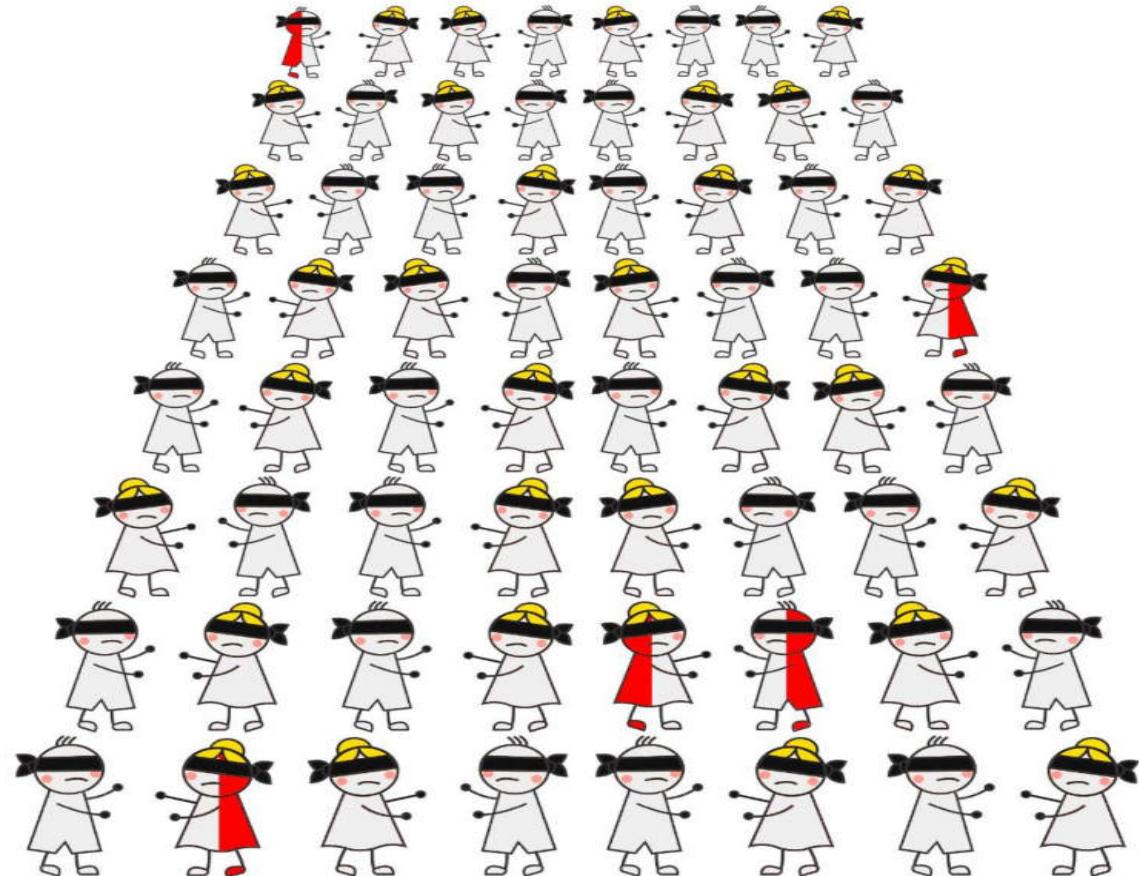


ДНК из
слюны



Слепая вероятность или любовь по алгоритму?

Знание прогноза относительно «генетики потомства» является **определяющим фактором** в выборе партнёра



Facebook Dating is finally coming to Europe after privacy concerns delayed launch

By Jack Guy, [CNN Business](#)

Updated 1244 GMT (2044 HKT) October 22, 2020

В сентябре 2019 Facebook запустил в США сервис онлайн знакомств Facebook Dating, в октябре 2020 – в Европе

Интеграция генетической информации в IT даст кратный рост капитализации интегратора информации:

- соцсетей
- ОС
- производителей гаджетов и др.



В ближайшем будущем:

- Ваш геном будет записан в медкарте
- Таблетки будут прописывать на основе генетической информации
- Человек будет знать свои «генетически слабые места»
- Людей снова начнут делить на группы по генотипам:
 - профпригодность
 - совместимость при планировании ребё
 - цена медицинской страховки
 - ...



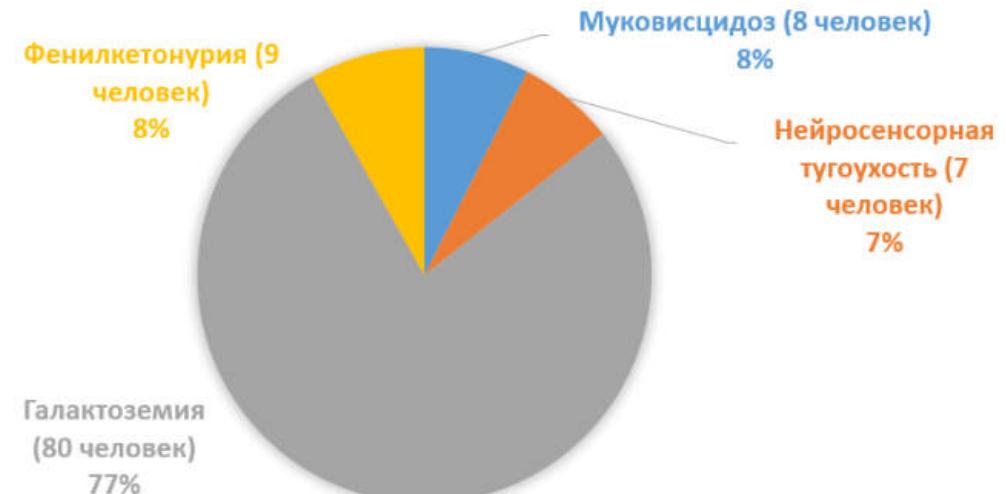
Профилактика на примере студентов Пироговского Университета



Идентификатор



Ответ по рискам у ребёнка



Поиск и фильтрация						
Показ	Осуществить поиск по:	Фильтрация и сортировка	Сортировка			
<input checked="" type="radio"/> Пациентам		<input type="radio"/> Врачам	<input type="radio"/> Медицинским	<input type="radio"/> По фамилии	<input type="radio"/> По возрасту	
Выберите критерий поиска						
1	Абрамова И.С.	Женский	22.07.1996	01.10.2013	2	20
2	Федосенко Н.	Женский	07.05.1996	18.09.2013	4	20
3	Иванюкова Л.Д.	Женский	02.06.2015	29.11.2015	2	1
4	Сарычев И.Г.	Женский	30.11.1996	30.11.2015	10	20
5	Александрович	Женский	30.11.2005	02.11.2015	16	11
6	Кузьмина Д.	Женский	30.11.1990	27.01.2015	8	26
7	Поповская	Женский	10.08.2014	26.08.2015	11	2
8	Сорокина Ю.Г.	Женский	07.07.2014	30.11.2015	8	2

База данных



Сдать биоматериал

Совпадение мутаций не требует смены партнёра

По нашим подсчётам проведённый скрининг предотвратил рождение 3 детей с моногенным заболеванием

Смена парадигмы: переход от наблюдения к управлению генетической программой

- Переход от анализа генетики «постфактум» к преконцепции и предикции
- Анализ не только «излечимых» генетических нарушений, а ВСЕХ
- Объект воздействия - семья
- Выявление неизлечимых сегодня пациентов – путь к созданию персонализированных генопрепараторов



Знание программы вызвало дискуссию о правах на генетическую программу

- Кому принадлежат права на генетическую программу?
- Как определять наличие права?
- Как регулировать передачу программы и прав на неё?
- Как регулировать изменение программы?
- Какие исключения необходимо зарегулировать?
- Как контролировать нарушение прав?

Спасибо за внимание!