

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра генетики

БУРАК
Елена Александровна

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СИНДРОМА
МАРФАНА У БЕЛОРУССКИХ ПАЦИЕНТОВ

Аннотация
к магистерской диссертации
по специальности 7-06-0511-05 Биоинформатика

Научный руководитель:
Чакова Наталья Николаевна
ведущий научный сотрудник
лаборатории генетики животных
Института генетики и цитологии
НАН Беларуси,
кандидат биологических наук,
доцент

Минск, 2025

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Магистерская диссертация включает 74 стр., 9 рис., 7 таблиц, 120 литературных источника.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СИНДРОМА МАРФАНА У БЕЛОРУССКИХ ПАЦИЕНТОВ.

Цель данной работы: охарактеризовать генетическую вариабельность у белорусских пациентов с синдромом Марфана, используя технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS).

Актуальность: выявление и анализ генетических вариантов, ассоциированных с тяжелым течением фенотипа заболевания, расширяет возможности диагностики и лечения. Современная медицинская стратегия направлена на минимизацию рисков осложнений, что реализуется посредством пренатальной диагностики, анализа в семьях, а также поиском возникающих *de novo* вариантов.

Объект исследования: 21 белорусский пациент с клиническим диагнозом синдром Марфана, 36 пациентов с диагнозом аневризма аорты, 72 пациента с диагнозом гипертрофическая кардиомиопатия – все пациенты проходили лечение в РНПЦ «Кардиология».

Предмет исследования: генетические замены в гене *FBN1* и других генах, ассоциированных с синдромом Марфана.

Полученные результаты: у 47,62% пациентов с синдромом Марфана методом NGS выявлено 10 редких вариантов в гене *FBN1*, среди которых 9 (90 %) были диагностически значимыми согласно критериям ACMG. У 28,57% пациентов обнаружены ещё 12 редких вариантов, локализованных в 10 генах *KCNJ5*, *COL5A1*, *MYH11*, *TGFBR1*, *SCN5A*, *KLF10*, *VCL*, *KCNH2*, *COL5A2*, *TGFBR2*. Выявлено три новых диагностически-значимых миссенс-варианта в гене *FBN1*: с.3838G>C (p.Asp1280His), с.7694G>C (p.Cys2565Ser), с.7849T>C (p.Cys2617Arg), а также три варианта в генах *KCNH2* (с.589G>T p.Asp197Tyr), *MYH11* (с. 4939C>A p.Leu1647Ile) и *TGFBR2* (с.374delA p.Glu125fs), которые могут влиять на фенотип заболевания. Благодаря установленным вариантам в генах *TGFBR1* и *COL5A1* диагноз синдром Марфана изменен на синдромы Лойса –Дитца и Элерса-Данло для двух пациентов. Сравнительный анализ клинических особенностей пациентов показал более серьезные нарушения в сердечно-сосудистой системе у пациентов с патогенным вариантом в гене *FBN1* по сравнению с пациентами без таких вариантов.

Ключевые слова: Синдром Марфана (СМ), ген *FBN1*, гены-модификаторы, аневризма аорты, миссенс-мутация, кальций-связывающий EGF-подобный домен (cbEGF).

АГУЛЬНАЯ ХАРАКТАРЫСТЫКА ПРАЦЫ

Магістарская дысертация ўключае 74 стар., 9 мал., 7 табліц, 120 літаратурных крыніцы.

ГЕНЕТЫЧНАЯ ВАРЫЯБЕЛЬНАСЦЬ СІНДРОМА МАРФАНА Ў БЕЛАРУСКІХ ПАЦЫЕНТАЎ.

Мэта работы: ахарактарызаваць генетычную варыябельнасць у беларускіх пацыентаў з сіндромам Марфана, выкарыстоўваючы тэхналогіі высокапрадукцыйнага секвеніравання (NGS).

Актualityнасць: выяўленне і аналіз генетычных варыянтаў, асацыіраваных з цяжкім прояўленнем фенатыпу захворвання, пашырае магчымасці дыягностыкі і лячэння. Сучасная медыцынская стратэгія накіравана на мінімізацыю рызык ускладненняў, што рэалізуецца з дапамогай прэнатальнай дыягностыкі, аналізу ў сем'ях, а таксама пошукам варыянтаў, якія ўзнікаюць *de novo*.

Аб'ект даследавання: 21 беларускі пацыент з клінічным дыягназам сіндром Марфана, 36 пацыентаў з дыягназам анеўрызма аорты, 72 пацыенты з дыягназам гіпертрафічная кардыяміяпатыя - усе пацыенты праходзілі лячэнне ў РНПЦ "Кардыялогія".

Прадмет даследавання: генетычныя замены ў гене *FBN1* і іншых генах, асацыіраваных з сіндромам Марфана.

Атрыманыя вынікі: у 47,62% пацыентаў з сіндромам Марфана метадам NGS выяўлены 10 рэдкіх варыянтаў у гене *FBN1*, сярод якіх 9 (90%) былі дыягнастычна значнымі згодна з крытэрамі ACMG. У 28,57% пацыентаў выяўлены яшчэ 12 рэдкіх варыянтаў, лакалізаваных у 10 генах *KCNJ5*, *COL5A1*, *MYH11*, *TGFBR1*, *SCN5A*, *KLF10*, *VCL*, *KCNH2*, *COL5A2*, *TGFBR2*. Выяўлена тры новых дыягнастычна-значных місэнс-варыянты ў гене *FBN1*: с.3838G> C (p.Asp1280His), с.7694G> C (p.Cys2565Ser), с.7849T> C (p.Cys2617Arg), а таксама тры варыянты ў генах *KCNH2* (с.589G>T p.Asp197Tyr), *MYH11* (с. 4939C>A p.Leu1647Ile) і *TGFBR2* (с.374delA p.Glu125fs), якія могуць уплываць на фенатып захворвання. Дзякуючы ўсталяваным варыянтам у генах *TGFBR1* і *COL5A1* дыягназ сіндром Марфана зменены на сіндромы Лойса-Дзіца і Элерса-Данло для двух пацыентаў. Параўнальны аналіз клінічных асаблівасцяў пацыентаў паказаў больш сур'ёзныя парушэнні ў сардэчна-сасудзістай сістэме ў пацыентаў з патагеннымі варыянтамі ў гене *FBN1* у параўнанні з пацыентамі без такіх варыянтаў.

Ключавыя словы: Сіндром Марфана (СМ), ген *FBN1*, гены-мадыфікатары, анеўрызма аорты, місэнс-мутацыя, кальцый-злучае EGF-падобны дамен (cbEGF).

GENERAL CHARACTERISATION OF WORK

Master's thesis includes 74 pages, 9 figures, 7 tables, 120 literature sources.

GENETIC VARIABILITY OF MARFAN SYNDROME IN BELARUSIAN PATIENTS.

The aim of this work: to characterise genetic variability in Belarusian patients with Marfan syndrome using high-throughput sequencing (NGS) technologies.

Relevance: identification and analysis of genetic variants associated with the severe course of the disease phenotype expands diagnostic and treatment options. Modern medical strategy is aimed at minimising the risks of complications, which is implemented through prenatal diagnosis, analysis in families, and searching for emerging de novo variants.

Object: 21 Belarusian patients with clinical diagnosis of Marfan syndrome, 36 patients with diagnosis of aortic aneurysm, 72 patients with diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy - all patients were treated in RNPC "Cardiology".

Subject: genetic substitutions in the *FBN1* gene and other genes associated with Marfan syndrome.

Results: in 47.62% of patients with Marfan syndrome, NGS revealed 10 rare variants in *FBN1* gene, among which 9 (90%) were diagnostically significant according to ACMG criteria. In 28.57% of patients 12 more rare variants localised in 10 genes *KCNJ5*, *COL5A1*, *MYH11*, *TGFBR1*, *SCN5A*, *KLF10*, *VCL*, *KCNH2*, *COL5A2*, *TGFBR2* were detected. Three new diagnostically significant missense variants were detected in the *FBN1* gene: c.3838G>C (p.Asp1280His), c.7694G>C (p.Cys2565Ser), c.7849 T>C (p.Cys2617Arg), as well as three variants in the *KCNH2* (c.589G>T p.Asp197Tyr), *MYH11* (c.4939C>A p.Leu1647Ile) and *TGFBR2* (c.374delA p.Glu125fs) genes, which may influence the disease phenotype. Due to the identified variants in the *TGFBR1* and *COL5A1* genes, the diagnosis of Marfan syndrome was changed to Loeys-Dietz and Ehlers-Danlo syndromes for two patients. Comparative analysis of the clinical features of the patients showed more severe cardiovascular abnormalities in patients with a pathogenic variant in the *FBN1* gene compared to patients without such variants.

Keywords: Marfan syndrome (MS), *FBN1* gene, modifier genes, aortic aneurysm, missense mutation, calcium-binding EGF-like domain (cbEGF).