МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Биологический факультет
Кафедра генетики и фундаментальной медицины

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА БАКАЛАВРА

Хазиева Руслана Салаватовича

# Клинико-генетическое исследование семьи с синдромом Пейтца-Егерса из Республики Башкортостан

Выполнил:

Студент 5 курса

очной-заочной формы обучения

Направление подготовки: Биология

Направленность: Медико - биологические науки

Научный руководитель

к.б.н., доц. А.Х. Нургалиева

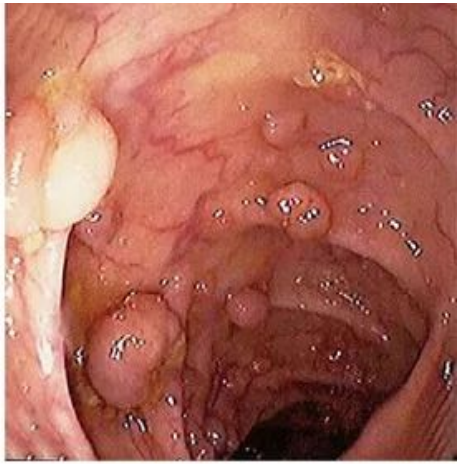
Уфа - 2020

**Синдром Пейтца-Егерса** — это редко встречающийся гамартомный гастроинтестинальный полипоз генетического происхождения.Проявляется абдоминальной болью разной интенсивности и локализации, метеоризмом, запорами, лентигообразной пигментацией, бледностью кожи и слизистых, частыми головокружениями и головной болью

# Общая информация

- Синдром Пейтца-Егерса также называют PJS (Peutz Jeghers Syndrome), полипозом, гамароматозом кишечника и синдромом полипов и пятен. По статистике гамароматоз кишечника выявляется у одного человека на 50 000/200 000.
- Пигментные пятна на кожно-слизистых оболочках (губах, ладонях, ступнях, слизистой глаз) также говорит о вероятном наличии синдрома Пейтца-Эгерса.
- Тем не менее, люди с данным диагнозом больны очень серьёзно, поскольку у них значительно повышен риск рака:желудка,поджелудочной железы, толстой и тонкой кишки.

Нормальная кишка

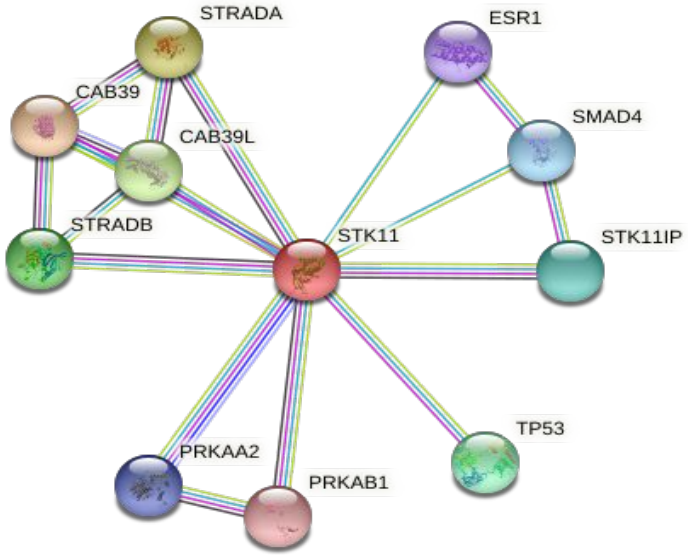


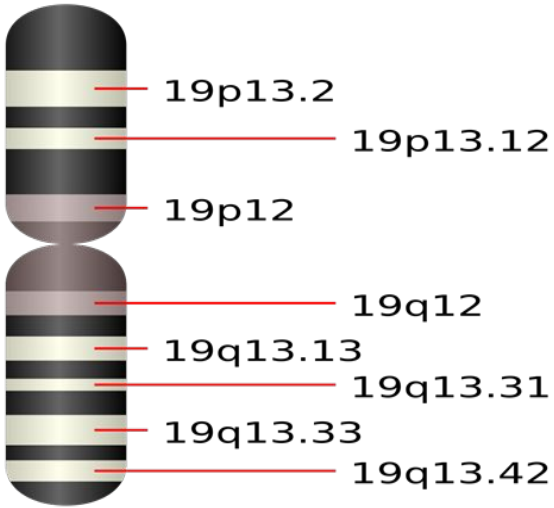
Полипоз

# Причины

- PJS — это аутосомно-доменантное генетическое состояние, которое может быть вызвано мутациями гена ***STK11***. Однако, их находят не у всех пациентов.

- Ген *STK11* (19p13.3) кодирует серин/треонин киназу 11, участвующую в регуляции деления клеток и их апоптозе. Результатом мутаций гена *STK11* становится или полное прекращение, или дисфункция продуцирования белка и бесконтрольный рост клеток, что, как следствие, становится причиной развития гамартомных полипов и рака.



**Цель исследования:**

Молекулярно-генетическое исследование семьи с синдромом Пейтца-Егерса в Республике Башкортостан

**Задачи исследования:**

1. Провести анализ родословной семьи из Республики Башкортостан, имеющей пациентов с клинической картиной синдрома Пейтца-Егерса

2. Провести поиск мутаций в гене *STK11* у пациентов с клинической картиной синдрома Пейтца-Егерса

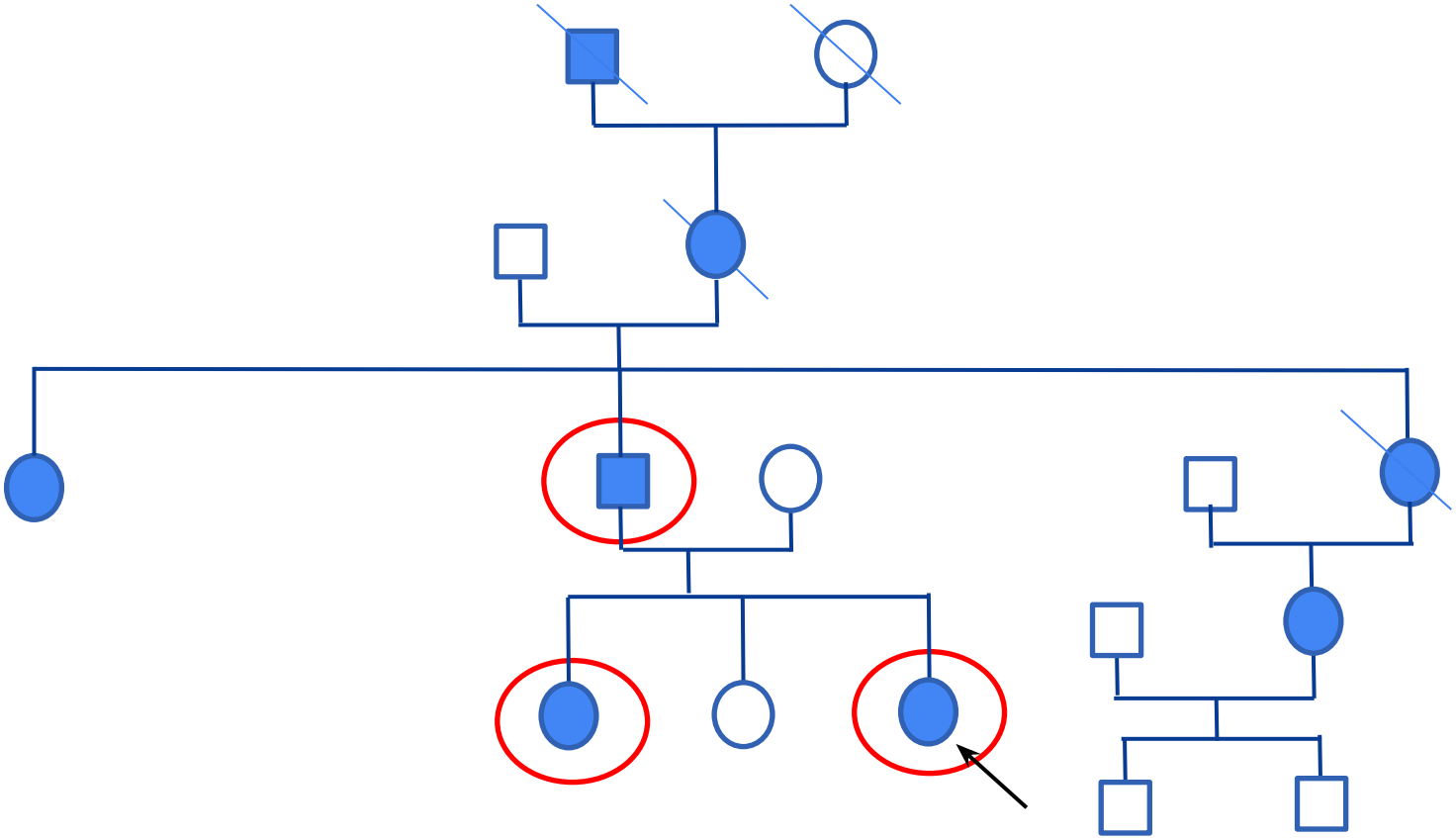
## Материал исследования:

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 3 пациентов (членов одной семьи), имеющих клинические проявления, характерные для синдрома Пейтца-Егерса

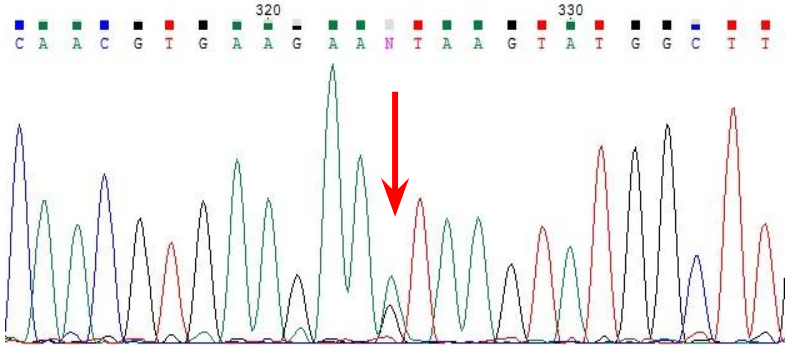
## Методы исследования:

1. Генеалогический метод исследования семей
2. Выделение ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции
3. Секвенирование ДНК методом Сэнгера

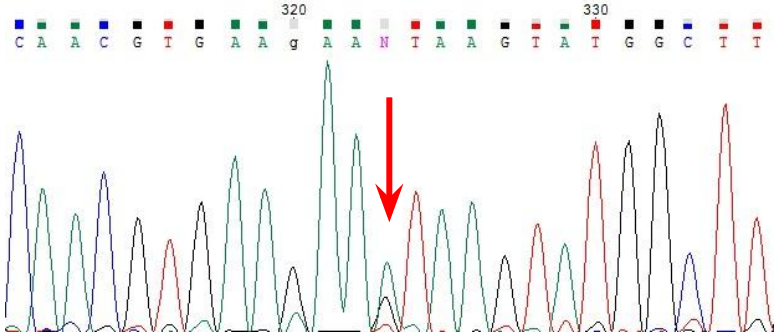
# Родословная семьи с синдромом Пейтца-Егерса



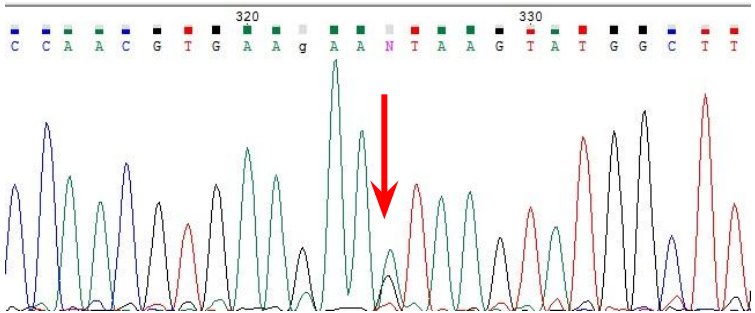
# Результаты секвенирования пациентов с синдромом Пейтца-Егерса: изменение нуклеотидной последовательности в экзоне 1 гена STK11




Пробанд




Сибс




Отец

У всех пациентов выявлена описанная мутация в 1 экзоне гена STK11 c.290+1G>A (донорный сайт сплайсинга) в гетерозиготе.

# c.290+1G>A в гене STK11 (rs1131690950)

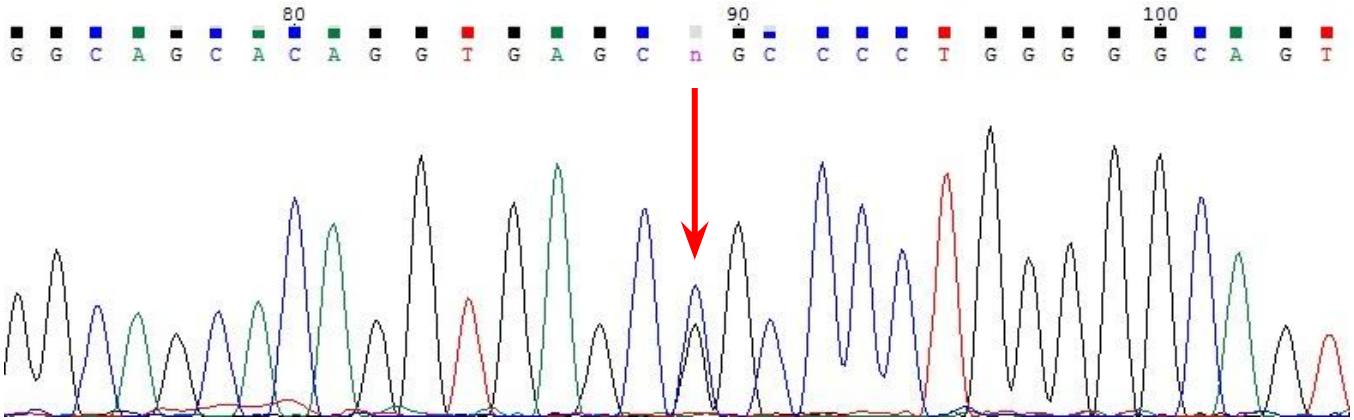
**Allele: A (allele ID: 420695 )**

| ClinVar Accession | Disease Names | Clinical Significance |
|---|---|---|
| RCV000492614.1 | Hereditary cancer-predisposing syndrome | Pathogenic |
| RCV000533344.1 | Peutz-Jeghers syndrome | Pathogenic |

Мутация c.290+1G>A нарушает канонический сайт сплайсинга, тем сам провоцируя аберрантный сплайсинг, что приводит к синтезу аномального белка или транскрипта, который подвержен нонсенс-опосредованному распаду мРНК

(Aretz S. et al. Hum. Mutat. 2005 Dec; 26 (6): 513-9; Chow E et al. Clin. Genet.2006 Noyabr'; 70 (5): 409-14; Hearle N. et al. Clin. Cancer Res.2006 May; 12 (10): 3209-15; Olschwang S. et al. J. Med. Genet.2001 Jun; 38 (6 ): 356-60; Scott RJ et al. Clin. Genet.2002 Oct; 62 (4): 282-7; Huang Z et al. BMC Gastroenterol. 2015 Nov; 15: 166).

**Результаты секвенирования пациентов с синдромом Пейтца-Егерса: изменение нуклеотидной последовательности в интроне 7 гена STK11**




У сибса выявлен полиморфный локус rs2075607 (c.920+7G>A) в интроне 7 гена STK11 в гетерозиготном состоянии

## Выводы:

1. У всех обследованных пациентов с клиническими проявлениями синдрома Пейтца-Егерса обнаружен описанный патогенный генетический вариант rs1131690950 (c.290+1G>A) гена *STK11* в гетерозиготном состоянии

2. У сибса выявлен интронный полиморфный локус rs2075607 (c.920+7G>A) в гетерозиготном состоянии