

УДК 617.7

Кожекарь Ирина Дмитриевна

Студентка

Приднестровский Государственный Университет им. Т.Г. Шевченко

5 курс, медицинский факультет «Лечебное дело»

Молдова, г.Тирасполь

ГЕНЕТИКА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СХЕМЫ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

***Аннотация.** Статья исследует генетические аспекты ретинобластомы, злокачественной опухоли сетчатки у детей, с акцентом на мутации гена *RB1* и их роль в развитии заболевания. Рассматриваются наследственные и спорадические формы, молекулярные пути, включая эпигенетические изменения и мутации в генах апоптоза. Приведены статистические данные по заболеваемости в разных странах и обсуждаются современные методы диагностики и лечения, а также возможные осложнения и последствия заболевания.*

***Ключевые слова:** ретинобластома, ген, молекулярные схемы, мутации, диагностика, лечение.*

***Abstract.** The article explores the genetic aspects of retinoblastoma, a malignant tumor of the retina in children, focusing on mutations in the *RB1* gene and their role in disease development. It discusses hereditary and sporadic forms, molecular pathways, including epigenetic changes and mutations in apoptosis-regulating genes. Statistical data on incidence in different countries are provided, and modern methods of diagnosis and treatment, as well as possible complications and disease outcomes, are discussed.*

***Key words:** retinoblastoma, gene, molecular patterns, mutations, diagnosis, treatment.*

Введение

Ретинобластома представляет собой редкую, но весьма агрессивную злокачественную опухоль сетчатки, которая преимущественно поражает детей в возрасте до пяти лет. Это заболевание имеет значительную генетическую компоненту, что делает его важным объектом исследования в офтальмологической генетике. Основным фактором развития ретинобластомы является мутация в гене RB1, который играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла и поддержании геномной стабильности.

Статистика заболеваемости ретинобластомой

Соединенные Штаты Америки. В США частота ретинобластомы составляет около 1 на 15 000–18 000 новорожденных. Ежегодно диагностируется около 200–300 новых случаев, а пятилетняя выживаемость составляет более 95% благодаря ранней диагностике и доступу к современным методам лечения.

Великобритания. В Великобритании частота ретинобластомы составляет примерно 1 на 20 000 новорожденных. Ежегодно регистрируется около 40–50 новых случаев. Выживаемость также находится на высоком уровне и превышает 95%.

Китай. В Китае частота ретинобластомы выше, чем в западных странах, и составляет примерно 1 на 12 000 новорожденных. Ежегодно выявляется около 800 новых случаев. Показатели выживаемости варьируются в зависимости от региона и доступа к медицинской помощи, составляя в среднем около 70–80%.

Индия. В Индии частота ретинобластомы составляет около 1 на 15 000 новорожденных. Ежегодно регистрируется примерно 1 500 новых случаев. Выживаемость значительно ниже по сравнению с развитыми странами и составляет около 50–60% из-за поздней диагностики и ограниченного доступа к лечению.

Россия. В России частота ретинобластомы составляет около 1 на 20 000 новорожденных, с ежегодной регистрацией примерно 80–100 новых случаев. Пятилетняя выживаемость варьируется от 75 до 85%, что связано с неоднородным уровнем медицинской помощи в разных регионах страны.

Бразилия. В Бразилии частота ретинобластомы составляет около 1 на 15 000 новорожденных. Ежегодно регистрируется около 500 новых случаев. Выживаемость в крупных городах и при наличии доступа к специализированной помощи достигает 80–85%, но в удаленных районах этот показатель может быть значительно ниже.

Основные генетические аспекты ретинобластомы

Гены и мутации

RB1 ген. Центральной молекулярной мишенью при ретинобластоме является RB1 ген, расположенный на хромосоме 13q14. Этот ген кодирует белок pRB, который участвует в контроле клеточного цикла, предотвращая неконтролируемую пролиферацию клеток. В нормальных условиях pRB взаимодействует с факторами транскрипции E2F и подавляет переход клетки из фазы G1 в фазу S. Мутации в RB1 приводят к потере этой функции, что способствует неконтролируемому делению клеток и образованию опухоли.

Типы мутаций. В RB1 могут возникать разнообразные мутации, включая точечные мутации, делеции, вставки и хромосомные перестройки. Большинство случаев ретинобластомы связано с инактивирующими мутациями, которые приводят к полной потере функции pRB. При этом развитие заболевания возможно как при наследственной, так и при спорадической форме.

Наследственные и спорадические формы

Наследственная форма. Примерно 40% случаев ретинобластомы наследуются по аутосомно-доминантному типу. У таких пациентов имеется мутация в одном из аллелей гена RB1, переданная от одного из родителей. Для развития опухоли необходима потеря гетерозиготности, то есть инактивация

второго аллеля RB1, что может произойти на ранних стадиях развития сетчатки.

Спорадическая форма. В оставшихся 60% случаев ретинобластома развивается вследствие соматических мутаций, которые возникают de novo в клетках сетчатки. В этих случаях обе мутации в RB1 происходят в одной и той же клетке, что приводит к её трансформации и последующему формированию опухоли.

Молекулярные механизмы развития ретинобластомы

Роль pRB в клеточном цикле

Белок pRB играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла, особенно на этапе перехода из фазы G1 в фазу S. В нормальных условиях pRB связывается с факторами транскрипции E2F, предотвращая их активацию и тем самым блокируя синтез ДНК и клеточную пролиферацию. При инактивации pRB вследствие мутаций в гене RB1 этот контроль утрачивается, что приводит к неконтролируемому делению клеток и формированию опухоли.

Дополнительные молекулярные пути

Альтернативные пути. Помимо RB1, в развитии ретинобластомы могут быть вовлечены и другие молекулярные пути. Например, мутации в генах, регулирующих апоптоз, таких как MDM2 и MDM4, могут способствовать выживанию клеток с дефектами в гене RB1. Эти гены кодируют белки, которые ингибируют функцию p53 — важного фактора апоптоза. В условиях мутации RB1 подавление апоптоза позволяет клеткам выжить и продолжать неконтролируемую пролиферацию.

Эпигенетические изменения. Изменения в эпигенетических механизмах, таких как метилирование ДНК и модификация гистонов, также играют роль в развитии ретинобластомы. Эти изменения могут приводить к инактивации генов-супрессоров опухолей или активации онкогенов, способствуя развитию и прогрессированию опухоли.

Эффективность лечения

Современные методы лечения ретинобластомы включают хирургическое удаление опухоли, лучевую терапию и химиотерапию. В последние годы активно развиваются методы таргетной терапии, направленные на специфические молекулярные мишени, такие как белки, вовлечённые в регулирование клеточного цикла и апоптоза. Эти методы позволяют снизить токсичность лечения и улучшить прогноз для пациентов. Эффективность лечения значительно зависит от стадии выявления заболевания. На ранних стадиях возможно полное излечение при сохранении зрения в большинстве случаев. В развитых странах показатели выживаемости превышают 95%, что свидетельствует о высокой эффективности современных методов диагностики и лечения.

Последствия и осложнения

Потенциальные последствия

В зависимости от стадии выявления и эффективности лечения, последствия ретинобластомы могут варьироваться от полной ремиссии с сохранением зрительных функций до серьезных осложнений. При ранней диагностике и адекватном лечении возможно полное излечение с минимальными последствиями для зрения. Однако, в более запущенных случаях возможны такие последствия, как потеря зрения, необходимость удаления глаза (энуклеация) и повышенный риск метастазирования в другие органы.

Осложнения лечения

Лечение ретинобластомы может сопровождаться рядом осложнений, среди которых:

- Побочные эффекты химиотерапии. Могут включать тошноту, рвоту, снижение иммунитета и риск инфекций.
- Осложнения лучевой терапии. Возможны повреждения здоровых тканей, развитие катаракты и вторичных опухолей.

- Хирургические осложнения. Риск инфекции, кровотечения и проблемы с заживлением.

Заключение

Генетика играет ключевую роль в понимании механизмов развития ретинобластомы и разработке эффективных методов диагностики и лечения. Исследования в области молекулярных механизмов этого заболевания способствуют разработке более точных и безопасных терапевтических подходов, что позволяет улучшить прогноз и качество жизни пациентов с ретинобластомой.

Список литературы

1. American Cancer Society. (2023). Retinoblastoma. [Link](<https://www.cancer.org/cancer/retinoblastoma.html>)
2. Friend, S. H., Bernards, R., Rogelj, S., et al. (1986). A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature*, 323(6089), 643-646.
3. Knudson, A. G. Jr. (1971). Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 68(4), 820-823.
4. Shields, C. L., & Shields, J. A. (2015). Diagnosis and management of retinoblastoma. *Cancer Control*, 11(5), 317-327.
5. World Health Organization. (2022). Retinoblastoma: Key facts. [Link](<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/retinoblastoma>)