Структурная вариабельность локуса APOBEC3A-APOBEC3B у больных с каротидным атеросклерозом в сочетании с острыми нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа

Слепцов А.А.¹, Назаренко М.С.^{1,2,3}, Зайцева А.В.², Казанцев А.Н.³, Бурков Н.Н.³, Барбараш О.Л.³, Пузырев В.П.¹

- 1 — Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
6304050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10
- 2 — ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
634050, г. Томск, Московский тракт, 2
- 3 — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

В наших предыдущих работах при исследовании генома пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом выявлена делеция (Δ3AB), приводящая к слиянию генов *APOBEC3A* и *APOBEC3B* с образованием химерного гена *APOBEC3A/3B*. Белковые продукты генов *APOBEC3A* и *APOBEC3B* участвуют в регуляции липопротеидов низкой плотности (apoB), одного из ключевых факторов атерогенности. Цель исследования – оценить частоту делеции в локусе *APOBEC3A-APOBEC3B* в отношении риска развития атеросклероза и его осложнений. Выборку для исследования составили пациенты с каротидным атеросклерозом и с разными сочетаниями с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и сахарным диабетом 2 типа (СД2) (n=118), и контрольная группа (n=96). Оценка производилась методом цифровой капельной ПЦР (ddPCR). Выявлено, что гетерозиготная делеция, приводящая к формированию химерного гена *APOBEC3A/3B*, имеет в целом низкую частоту в исследованных группах (12% в среднем). Различий по частоте аллелей и генотипов между пациентами и контрольной группой не было обнаружено. Однако у пациентов с каротидным атеросклерозом, но без ОНМК и СД2 (n=39) не было выявлено лиц носительства данной CNV. В тоже самое время, частота гетерозиготной делеции (Δ3AB) в остальных группах составила от 11% до 16%. Таким образом, впервые установлена частота делеции Δ3AB и показано, что наибольшая частота делеции Δ3AB наблюдается у больных с каротидным атеросклерозом в сочетании с ОНМК и СД2.

Ключевые слова: вариации по числу участков ДНК, *APOBEC3*, атеросклероз, капельная цифровая ПЦР

Для цитирования: Слепцов А.А., Назаренко М.С., Зайцева А.В., Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Барбараш О.Л., Пузырев В.П. Структурная вариабельность локуса *APOBEC3A-APOBEC3B* у больных с каротидным атеросклерозом в сочетании с острыми нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 48-49.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.48-49

Автор для корреспонденции: Слепцов А.А., e-mail: alexei.sleptcov@medgenetics.ru

Финансирование. Работа выполнена без финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Structural variation of the *APOBEC3A-APOBEC3B* locus in patients with carotid atherosclerosis comorbid with acute cerebrovascular accidents and diabetes mellitus

Sleptcov A.A.¹, Nazarenko M.S.^{1,2,3}, Zaitseva A.V.², Kazantsev A.N.³, Burkov N.N.³, Barbarash O.L.³, Puzyrev V.P.¹

- 1 — Research Institute of Medical Genetics
Naberejnaya Ushaiki st., 10, Tomsk, 634050, Russia
- 2 — Siberian State Medical University
Moskovsky trakt 2, Tomsk, 634055, Russia
- 3 — Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases
Sosnoviy blvd 6, Kemerovo, 650002, Russia

In our previous studies, we found a deletion (Δ3AB) that led to the gene fusion of *APOBEC3A* and *APOBEC3B* in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. The protein products of the *APOBEC3A* and *APOBEC3B* genes are involved in the regulation of low-density lipoproteins (apoB), which is a key factor of atherogenicity. **Aim.** Assess the frequency of deletion at the *APOBEC3A-APOBEC3B* locus in relation to the risk of developing atherosclerosis with comorbidities. **Materials and methods.** Patients with carotid atherosclerosis and with different comorbidity of acute cerebrovascular accident (ACVA) and type 2 diabetes melli-

tus (DM) ($n = 118$), and control group ($n = 96$). To assess CNV used digital droplet PCR (ddPCR). **Results.** It was shown that a heterozygous deletion $\Delta 3AB$ has a low frequency in the studied groups (12% on average). No differences in the frequency of alleles and genotypes between patients and the control group were found. However, in patients with carotid atherosclerosis and without both ACVA and DM ($n = 39$), no carriers of this CNV were detected. In contrast, the frequency of heterozygous deletion ($\Delta 3AB$) in the other patient groups between 11% to 16%. **Summary.** For the first time, a $\Delta 3AB$ deletion frequency was found to be 12%. It is suggested that this CNV may increase the risk of ACVA and DM.

Keywords: copy number variation, APOBEC3, atherosclerosis, droplet digital PCR.

For citation: Sleptcov A.A., Nazarenko M.S., Zaitseva A.V., Kazantsev A.N., Burkov N.N., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. Structural variation of the *APOBEC3A-APOBEC3B* locus in patients with carotid atherosclerosis comorbid with acute cerebrovascular accidents and diabetes mellitus. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 48-49. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.48-49

Corresponding author: Sleptcov A.A., e-mail: alexei.sleptcov@medgenetics.ru

Funding. The work had no financial support.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 20.05.2020

В ряде работ показана ассоциация вариации по числу копий участков ДНК (copy number variation, CNV) с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда [1,2]. Однако результаты отдельных исследований неоднозначны, так как проведены в разных популяциях с использованием различных дизайнов и методических подходов для идентификации CNV. В предыдущих работах нашего коллектива выявлен ряд CNV, из которых к числу наиболее интересных можно отнести CNV, которая затрагивает гены *APOBEC3A* и *APOBEC3B* (chr22:38969032-38989500, hg38) [3]. Гены *APOBEC3A* и *APOBEC3B* (Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme Catalytic Subunit 3A / 3B) регулируют функцию аполипопротеина В [4], одного из основных компонентов липопротеина низкой плотной плотности.

Цель исследования — оценить частоту делеции в локусе *APOBEC3A-APOBEC3B* в отношении риска развития атеросклероза и его осложнений.

Материалы и методы

Группа пациентов с каротидным атеросклерозом составила 118 человек (88 мужчин, 30 женщин, средний возраст $65,1 \pm 7,2$ лет). В контрольную группу вошли 96 индивидов без клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы, принадлежащие к той же возрастной группе. Образцы ДНК получены из лейкоцитов периферической крови. Идентификация CNV выполнена методом цифровой капельной ПЦР (ddPCR) на приборе QX200 Droplet Digital PCR System (Bio-Rad), согласно протоколу производителя. Для реакции использовался TaqMan-зонд Hs04086894_cn (ThermoFisher). Данные ddPCR проанализированы с использованием программного обеспечения QuantaSoft версии 1.7.4 (Bio-Rad). В норме регистрируются две копии CNV (1,75–2,25). Гомозиготная делеция определялась при отсутствии сигнала

с TaqMan-зонда на CNV в целевом гене, но при наличии сигналов с RNase P; гетерозиготная делеция определялась при наличии 1 копии (в диапазоне 0,75–1,25); дупликация — при наличии более 2,25 копий.

Результаты

Частота гетерозиготной делеции размером 20 т.п.н. между генами *APOBEC3A* и *APOBEC3B* (chr22:38969032-38989500, hg38), именуемой в дальнейшем « $\Delta 3AB$ », в группе пациентов и в контрольной группе была сопоставима и составила в среднем 10–12%. У пациентов с каротидным атеросклерозом без сахарного диабета 2 типа и острых нарушений мозгового кровообращения не выявлена делеция $\Delta 3AB$, тогда как в других группах с сочетаниями каротидного атеросклероза с СД2 и ОНМК частота делеции $\Delta 3AB$ в гомо- и гетерозиготном состоянии обнаруживалась в пределах от 11% до 16%.

Выводы

Впервые установлена частота делеции размером 20 т.п.н. между генами *APOBEC3A* и *APOBEC3B* у больных каротидным атеросклерозом и в контрольной группе. Показана связь данной делеции с риском развития ОНМК и СД2 у больных с каротидным атеросклерозом.

Литература/ References

1. Li Y.R., Glessner J.T., Coe B.P., Li J, et al. Rare copy number variants in over 100,000 European ancestry subjects reveal multiple disease associations. *Nat Commun*. 2020; 11:255.
2. Marques F.Z., Prestes P.R., Pinheiro L.B., Scurrah K., et al. Measurement of absolute copy number variation reveals association with essential hypertension. *BMC Med. Genomics*. 2014; 7:44.
3. Nazarenko M.S., Sleptcov A.A., Lebedev I.N., Skryabin N.A., et al. Genomic structural variations for cardiovascular and metabolic comorbidity. *Sci Rep*. 2017;7:41268.
4. Teng B., Burant C.F., Davidson N.O. Molecular cloning of an apolipoprotein B messenger, RNA editing protein. *Science*. 1993; 260(5115):1816–1869.