

Спектр патогенных вариантов гена *CFTR* в Северной Осетии

Балинова Н.В.¹, Петрова Н.В.¹, Гетоева З.К.², Каширская Н.Ю.¹,
Васильева Т.А.¹, Галкина В.А.¹, Марахонов А.Ю.¹, Зинченко Р.А.¹

1 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1

2 — ГБУЗ «Республиканская клиническая больница»
362020, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Барбашова, 39

Муковисцидоз (МВ) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением функции эпителиального хлорного канала, кодируемого геном *CFTR*. Спектр и частота вариантов последовательности гена *CFTR*, как и частота МВ различаются в разных странах и этнических группах. Изучено распределение частот вариантов гена *CFTR* у больных МВ и у здоровых индивидов в Республике Северная Осетия–Алания. Спектр патогенных вариантов у осетинских больных МВ отличается своеобразием: наиболее частыми являются два варианта W1282X (50%) и F508del (20%), тогда как в общероссийской выборке пациентов самыми частыми являются варианты F508del (52,8%) и CFTRdele2,3 (6,2%), а вариант W1282X (1,90%) относительно редок. В выборке здоровых осетин частоты выявленных вариантов W1282X и F508del составляют 0,0032 и 0,0016, соответственно.

Ключевые слова: муковисцидоз, патогенные варианты гена *CFTR*, осетины

Для цитирования: Балинова Н.В., Петрова Н.В., Гетоева З.К., Каширская Н.Ю., Васильева Т.А., Галкина В.А., Марахонов А.Ю., Зинченко Р.А. Спектр патогенных вариантов гена *CFTR* в Северной Осетии. *Медицинская генетика* 2020; 19(7): 57–59.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.57-59

Автор для корреспонденции: Балинова Наталья Валерьевна; e-mail: balinovs@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено при частичном финансировании гранта РНФ № 17-15-01051 и Государственного задания Министерства науки и высшего образования России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

The spectrum of CFTR gene pathogenic variants in Northern Ossetia

Balinova N.V.¹, Petrova N.V.¹, Getoeva Z.K.², Kashirskaya N.Yu.¹, Vasilieva T.A.¹, Galkina V.A.¹, Marakhonov A.Y.¹, Zinchenko R.A.¹

1 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechie st.1, Moscow, 115522, Russia

2 — Republican clinical hospital
Barbashova st., 39, Vladikavkaz, 362020, Republic of Northern Ossetia-Alania, Russian Federation,

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease caused by impaired function of the epithelial chloride channel encoded by the *CFTR* gene. The spectrum and frequency of *CFTR* gene variants, as well as the CF incidence, vary in different countries and ethnic groups. The frequency distribution of *CFTR* gene variants in CF patients and in healthy individuals in the Republic of North Ossetia-Alania was studied. The spectrum of pathogenic variants in Ossetian CF patients is specific: the most frequent are two variants W1282X (50%) and F508del (20%), while in the all-Russian CF patients the most frequent are variants – F508del (52.8%) and CFTRdele2.3 (6.2%), and the variant W1282X (1.90%) is relatively rare. In healthy Ossetians, the frequencies of detected variants W1282X and F508del are 0.0032 and 0.0016, respectively.

The most common *CFTR* gene variants are W1282X and F508del, found both in CF patients and healthy individuals from the Ossetian population of the Republic of North Ossetia-Alania.

Key words: cystic fibrosis, *CFTR* gene pathogenic variants, Ossetians

For citation: Balinova N.V., Petrova N.V., Getoeva Z.K., Kashirskaya N.Yu., Vasilieva T.A., Galkina V.A., Marakhonov A.Y., Zinchenko R.A. The spectrum of *CFTR* gene pathogenic variants in Northern Ossetia. *Medical genetics*. 2020; 19(7): 57–59. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.57-59

Corresponding author: Balinova N.V.; e-mail: balinovs@mail.ru

Funding. The research was supported by RSF (project No. 17-15-01051) and partly by the state assignment of Ministry of Science and Higher Education

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Муковисцидоз (МВ, OMIM#219700) — наследственное заболевание, обусловленное нарушением функции эпителиального хлорного канала, кодируемого геном *CFTR* (*ABCC7*). Спектр и частота вариантов последовательности гена *CFTR*, как и частота МВ различаются в разных странах и этнических группах, что предполагает разработку региональных протоколов молекулярной диагностики для оптимизации медико-генетической помощи больным МВ [1]. Распределение частот вариантов гена *CFTR* у больных МВ в Северо-Кавказском Федеральном Округе РФ (СКФО) отличается своеобразием: наиболее частыми являются три варианта F508del (23,9%), 1677delTA (23,3%) и W1282X (15,2%), тогда как в общероссийской выборке пациентов самыми частыми являются варианты F508del (52,8%) и CFTRdele2,3 (6,2%), а варианты 1677delTA (1,81%) и W1282X (1,90%) относительно редки [1]. Республика Северная Осетия — Алания входит в СКФО, численность населения в республике — 697064 человек, из которых 64,5% составляют осетины. Современные осетины по своим антропологическим особенностям, наряду с чеченцами, ингушами и представителями некоторых горно-грузинских групп, принадлежат к кругу популяций понтийского типа с той или иной степенью выраженности кавказских особенностей. Осетинский язык относится к иранской группе индо-европейской языковой семьи.

Цель — проанализировать спектр патогенных вариантов гена *CFTR* у больных муковисцидозом (МВ) и здоровых осетин из Северной Осетии

Материалы и методы

Молекулярно-генетическое исследование больных МВ проведено согласно алгоритму консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе» [1] и включало исследование частых вариантов в гене *CFTR*, секвенирование кодирующей последовательности гена, областей интрон-экзонных соединений и 5'-нетранслируемого региона. Генотипы пациентов подтверждались проведением тестирования родителей. Здоровые индивиды протестированы на 13 вариантов гена *CFTR*: CFTRdele2,3, 394delTT, L138insA, E92K, I507del, F508delT, 1677delTA, 2143delT, 2183AA>G, 2184insA, 2184delA, 3821delT, W1282X методами анализа амплифицированных фрагментов и рестрикционного анализа. Пациенты, их родители и здоровые индивиды подписывали ин-

формированное согласие на проведение исследования. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» (протокол №17/2006 от 02.02.2006).

Результаты и обсуждение

Протестировано 11 неродственных пациентов с МВ (тотальная выборка) из РСО-Алания, из них 7 — осетины. У двух пациентов-кумыков генотипы с.3084_3088delinsATG/с.3084_3088delinsATG и 1677delTA/1677delTA, у пациента грека — R334W/359insT, у армянского пациента идентифицирован только один аллель 2785+5G>A. Частыми у осетинских больных являются варианты W1282X (50%, 7/14), F508del (20%, 3/14). Однократно выявлены варианты 1248+1G>A, 2118del4, 2184insA и 2789+5G>A. В общероссийской выборке больных МВ наиболее частые варианты — F508del (56,8%) и CFTRdele2,3 (6,2%), а частота варианта W1282X не превышает 2 % [1]. Варианты 2184insA и 2789+5G>A в общероссийской выборке являются относительно частыми (1,85% и 0,48%, соответственно). Вариант 1248+1G>A обнаружен еще у двух пациентов из других регионов, тогда как вариант 2118del4 более не выявлен [1].

Анализ 13 патогенных вариантов гена *CFTR* в выборке 310 здоровых индивидов-осетин выявил двух носителей варианта W1282X, одного носителя варианта F508del. Ранее было показано, что вариант W1282X является распространенным у ряда народов Северного Кавказа (например, у карачаевцев и ногайцев) [2]. Вариант F508del, самый частый во многих европейских популяциях, у осетинских больных оказался вторым по частоте, что возможно связано с иранским влиянием на этногенез осетин [3]. Варианты 2184del4 и 1248+1G>A у жителей России обнаружены впервые. Интересным фактом является то, что вариант 1677delTA, частый у некоторых народов Кавказа, таких как чеченцы, ингуши, грузины [4], в популяции осетин не выявлен ни у больных МВ, ни у здоровых индивидов. Исходя из частоты вариантов W1282X и F508del у осетинских больных МВ (10/14; 70%) и популяционной частоты этих вариантов (3/620, 0,0048), рассчитанная частота МВ в Северной Осетии низкая и составляет 1 на 21000 новорожденных ($q^2=0,000047$).

Таким образом, своеобразием спектра вариантов гена *CFTR* в осетинской популяции Республики Северная Осетия-Алания является преобладание W1282X и F508del, обнаруженных как у больных МВ, так и у здоровых индивидов.

Литература

1. Национальный консенсус (2-е издание) «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» 2018 / Под редакцией Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова — М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2018, 356 с.
2. Petrova N.V., Kashirskaya N.Yu., Vasilieva T.A., Timkovskaya E.E., Voronkova A.Yu., Shabalova L.A., Kondrateva E.I., Sherman V.D., Kapranov N.I., Zinchenko R.A., Ginter E.K., Makaov A.Kh-M., Kerem B. High proportion of W1282X mutation in CF patients from Karachai-Cherkessia. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(3): e28–e32. doi: 10.1016/j.jcf.2016.02.003.
3. Khalilzadeh S., Hassanzad M., PourAbdollah Toutkaboni M., Tashayoe Nejad S., Sheikholeslami F.M., Velayati A.A. Reappraisal of Frequency of Common Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene Mutations in Iranian Cystic Fibrosis Patients. *Tanaffos*. 2018 Feb;17(2):73–81.
4. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Saydaeva D.K., Polyakov A.V., Adyan T.A., Simonova O.I., Gorinova Y.V., Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Novoselova O.G., Vasilyeva T.A., Marakhonov A.V., Macek M., Jr, Ginter E.K., Zinchenko R.A. Spectrum of CFTR mutations in Chechen cystic fibrosis patients: high frequency of c.1545_1546delTA (p.Tyr515X; 1677delTA) and c.274G>A (p.Glu92Lys, E92K) mutations in North Caucasus. *BMC Medical Genetics* (2019) 20:44. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0785-z>

References

1. Natsonalnyi consensus (2-oe izdanie) «Mukoviscidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya» 2018 [National consensus (2nd edition) «Cystic Fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy» 2018] / pod redakciey E.I.Kondratjevoj, N.U. Kashirskoj, N.I. Kapranova [ed. by E. I. Kondratjeva, N. Y. Kashirskaya, N. I. Kapranov] M.:OOO “Kompaniya BORGES”, 2018, 356 s. [M.: Borges Company Ltd., 2018, 356 p.] (in Russ.)
2. Petrova N.V., Kashirskaya N.Yu., Vasilieva T.A., Timkovskaya E.E., Voronkova A.Yu., Shabalova L.A., Kondrateva E.I., Sherman V.D., Kapranov N.I., Zinchenko R.A., Ginter E.K., Makaov A.Kh-M., Kerem B. High proportion of W1282X mutation in CF patients from Karachai-Cherkessia. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(3): e28–e32. doi: 10.1016/j.jcf.2016.02.003.
3. Khalilzadeh S., Hassanzad M., PourAbdollah Toutkaboni M., Tashayoe Nejad S., Sheikholeslami F.M., Velayati A.A. Reappraisal of Frequency of Common Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene Mutations in Iranian Cystic Fibrosis Patients. *Tanaffos*. 2018 Feb;17(2):73–81.
4. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Saydaeva D.K., Polyakov A.V., Adyan T.A., Simonova O.I., Gorinova Y.V., Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Novoselova O.G., Vasilyeva T.A., Marakhonov A.V., Macek M., Jr, Ginter E.K., Zinchenko R.A. Spectrum of CFTR mutations in Chechen cystic fibrosis patients: high frequency of c.1545_1546delTA (p.Tyr515X; 1677delTA) and c.274G>A (p.Glu92Lys, E92K) mutations in North Caucasus. *BMC Medical Genetics* (2019) 20:44. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0785-z>