

Особенности спектра патогенных вариантов гена *CFTR* у пациентов с отрицательным результатом по неонатальному скринингу на муковисцидоз

Петрова Н.В., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Васильева Т.А., Зинченко Р.А.

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

Особенностями спектра патогенных вариантов гена *CFTR* у пациентов с отрицательным результатом по неонатальному скринингу на муковисцидоз по сравнению с пациентами с положительным результатом являются более высокая доля генотипов, ассоциированных с остаточной функцией поджелудочной железы, более высокая частота варианта 3849+10kbC>T и более низкая доля гомозигот по варианту F508del.

Ключевые слова: муковисцидоз, спектр патогенных вариантов, неонатальный скрининг

Для цитирования: Петрова Н.В., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Васильева Т.А., Зинченко Р.А. Особенности спектра патогенных вариантов гена *CFTR* у пациентов с отрицательным результатом по неонатальному скринингу на муковисцидоз. *Медицинская генетика* 2020; 19(7): 62-63.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.62-63

Автор для корреспонденции: Петрова Нюка Валентиновна; **e-mail:** npetrova63@mail.ru

Финансирование: Работа выполнена при частичном финансировании гранта РФФИ №20-015-00061 и в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Features of pathogenic *CFTR* gene variants in CF patients with negative neonatal screening

Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Voronkova A.Y., Vasilyeva T.A., Zinchenko R.A.

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

Features of the spectrum of pathogenic *CFTR* gene variants in CF patients with negative neonatal screening compared to positive screening CF patients include a significantly higher frequency of genotypes associated with residual pancreatic function, a higher frequency of 3849+10kbC>T, and a lower frequency of F508del variant homozygotes.

Key words: Cystic Fibrosis, spectrum of pathogenic variants, neonatal screening

For citation: Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Voronkova A.Y., Vasilyeva T.A., Zinchenko R.A. Features of pathogenic *CFTR* gene variants in CF patients with negative neonatal screening. *Medical genetics*. 2020; 19(7): 62-63. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.62-63

Corresponding author: Petrova Nika Valentinovna; **e-mail:** npetrova63@mail.ru

Funding. The research was partially supported by grant RFBR No.20-015-00061 and within the state task of the Ministry of Science and Higher Education of Russia.

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

Accepted: 20.05.2020

Муковисцидоз — частое наследственное заболевание, обусловленное патогенными вариантами гена *CFTR*. С июня 2006 г. в ряде регионов РФ, а с января 2007 г. во всех субъектах РФ проводится массовый скрининг новорожденных на пять наследственных заболеваний, включая муковисцидоз. В основе неонатального скрининга на МВ (НС МВ) лежит определение уровня иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в крови новорожденных на первой неделе жизни. Повышение уровня ИРТ при МВ (неонатальная ги-

пертрипсиногенемия) происходит в результате закупорки протоков панкреатических желез вязким секретом, что препятствует проникновению трипсиногена в просвет тонкого кишечника, где он в норме превращается в трипсин. Это приводит к выбросу трипсиногена в кровь [1]. Но не менее, чем у 5% больных МВ неонатальная гипертрипсиногенемия не диагностируется (ложноотрицательный результат НС МВ). Предполагается, что это может быть связано с рядом осложнений (меконияльный илеус, внутриутробные инфекции).

Цель: сравнить спектры и частоты патогенных вариантов и генотипов гена *CFTR* у пациентов с отрицательным результатом НС МВ и пациентов, диагностированных по НС МВ.

Материалы и методы

Проанализированы данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации 2017г. (дата рождения; результат неонатального скрининга; наличие меконияльного илеуса в анамнезе; *CFTR* генотип). Молекулярно-генетическое тестирование проведено согласно алгоритму консенсуса [1]: исследование частых вариантов гена *CFTR*; ряды больных — секвенирование по Сэнгеру и анализ протяженных перестроек гена *CFTR* методом количественной MLPA.

Результаты и обсуждение

За июнь 2006—июнь 2017 гг. НСМВ прошли 1469 пациентов: у 1381 результат положительный, у 84 — ложноотрицательный, у четырех не известен. Предполагается, что причиной низкого уровня ИРТ у новорожденных может быть меконияльный илеус (МИ) [1]. Но в группах пациентов, выявленных по НС МВ, и пациентов с ложноотрицательным результатом скрининга частоты МИ не различаются (9,85% и 9,21%, $p=0,96$).

Молекулярно-генетическое исследование проведено 1306 пациентам, имеющим положительный результат НС МВ (группа 1), и 77 пациентам с ложноотрицательным результатом (группа 2). Всего выявлено 143 разных варианта гена *CFTR*: 136 — в группе 1 и 33 — в группе 2, 26 — в обеих группах. Наиболее частыми в объединенной группе больных являются F508del (54,99%), CFTR~~dele~~2,3 (6,32%), W1282X (2,49%), E92K (2,20%), 2143delT (2,13%), 1677delTA (1,80%), N1303K (1,63%), G542X (1,41%), 2184insA (1,37%), L138ins (1,37%). Проведено сравнение частот вариантов и генотипов в двух группах пациентов. Показана более низкая доля варианта F508del (42,94% против 55,66%, $p=0,0095$) и гомозигот по варианту F508del (18,18% против 33,08%, $p=0,0031$), но более высокая частота варианта 3849+10kbc>T (3,84% против 0,49%, $p<0,0001$) и более высокая доля генотипов, несущих этот вариант (7,79% против 0,92%, $p<0,0001$), у пациентов группы 2 в сравнении с группой 1.

Патогенные варианты гена *CFTR* по-разному влияют на функцию белка, при некоторых наблюдается сохранение остаточной функции хлорного канала. У пациентов-носителей «мягких» вариантов можно наблюдать отсутствие явных признаков нарушения функции поджелудочной железы и более низкие показатели концентрации хлоридов в поте по сравнению с носителями двух «тяжелых» вариантов, приводящих к полному или серьез-

ному нарушению функции белка. Вариант F508del относится к «тяжелым», а 3849+10kbc>T — к «мягким». Поэтому высокая доля варианта F508del в группе с неонатальной гипертрипсиногенемией, а варианта 3849+10kbc>T — в группе с нормальным уровнем ИРТ, соответствует раннему нарушению экзокринной функции поджелудочной железы у гомозигот по F508del и сохранению её у носителей, «мягкого» генотипа с вариантом 3849+10kbc>T. В группе 2 выявлена более высокая доля генотипов (27,58% в группе 2 против 14,38% в группе 1, $p=0,0125$), несущих, по крайней мере, один аллель, ассоциированный с сохранной панкреатической функцией согласно базе данных CFTR2 (например, T388M, E92K, R334W, L138ins, Q1476X, T1036N, S1455X, L1335P, R117C) [2]. Неожиданным оказалось, что у пациентов с отрицательным НС МВ выявлены более высокая частота 394delTT (3,84% и 0,80%, $p=0,0007$) и более высокая доля генотипов, несущих 394delTT (7,79% против 1,61%, $p=0,0007$), по сравнению с пациентами, имевшими положительный результат НС МВ. «Тяжелый» вариант 394delTT ассоциирован с нарушением функции поджелудочной железы практически у всех пациентов (97%) согласно CFTR2 [2]. Возможно, у новорожденных с МВ, носителей варианта 394delTT, нарушен синтез трипсиногена, с чем и связан его низкий уровень в крови.

Таким образом, особенностью спектра патогенных вариантов гена *CFTR* у пациентов с отрицательным результатом НС МВ по сравнению с пациентами гипертрипсиногенемией является значимо более высокая доля генотипов, ассоциированных с остаточной функцией поджелудочной железы.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность организационному комитету Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации и представителям отдельных региональных центров РФ за предоставленную информацию.

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. Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). Accessed January 25, 2020. https://www.cftr2.org/mutations_history

References

1. Nationalniy 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.Kondrat'jevoj, N.U. Kashirskoj, N.I. Kapranova [edited by E. I. Kondratjeva, N. Y. Kashirskaya, N. I. Kapranov] M.:ООО «Kompaniya BORGES», 2018, 356 s. [M.: Borges Company Ltd., 2018, 356 p.] (In Russ.)
2. Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). Accessed January 25, 2020. https://www.cftr2.org/mutations_history