

Частота гетерозиготного носительства мутаций в гене *CFTR*, обуславливающих развитие муковисцидоза, в популяционной выборке ЭССЕ-Вологда

Сотникова Е.А., Климушина М.В., Киселева А.В., Скирко О.П., Курилова О.В., Дивашук М.Г., Хлебус Э.Ю., Козлова В.А., Покровская М.С., Сломинский П.А., Мешков А.Н., Драпкина О.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России
101990 Москва, Петроверигский пер., 10 стр.3

Целью работы было создание панели для скрининга носительства мутаций, связанных с развитием муковисцидоза (МВ), и апробация панели в популяционной выборке ЭССЕ-Вологда. В исследование вошли 642 участника из популяционной выборки региона Вологды. Детекцию мутаций осуществляли с помощью системы QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR. Создана скрининговая панель, включающая 60 мутаций гена *CFTR*. Среди 642 участников исследования выявлено 23 гетерозиготных носителя 6 мутаций, связанных с развитием МВ, частота носительства составила 3,58% (ДИ 95%: 2,28–5,33%) или 1:28 человек. Разработанная панель может быть использована для скрининга гетерозиготных носителей МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз; *CFTR*; выявление носителей; частоты аллелей

Для цитирования: Сотникова Е.А., Климушина М.В., Киселева А.В., Скирко О.П., Курилова О.В., Дивашук М.Г., Хлебус Э.Ю., Козлова В.А., Покровская М.С., Сломинский П.А., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Частота гетерозиготного носительства мутаций в гене *CFTR*, обуславливающих развитие муковисцидоза, в популяционной выборке ЭССЕ-Вологда. *Медицинская генетика* 2020; 19(7): 64-65.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.64-65

Автор для корреспонденции: Сотникова Евгения Андреевна; **e-mail:** sotnikova.evgeniya@gmail.com

Финансирование: Исследование выполнено за счет средств Гос. задания № АААА-А18-118041790111-0.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

The frequency of heterozygous carriage of CFTR gene mutations causing the development of cystic fibrosis in a population-based cohort study (ESSE-Vologda)

Sotnikova E.A., Klimushina M.V., Kiseleva A.V., Skirko O.P., Kurilova O.V., Divashuk M.G., Khlebus E.Yu., Kozlova V.A., Pokrovskaya M.S., Slominsky P.A., Meshkov A.N., Drapkina O.M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Petroverigsky per., 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia

The aim of the study was to create a panel for screening the carriers of mutations associated with the development of cystic fibrosis (CF), and testing the panel on 642 participants of the population-based cohort study (ESSE-Vologda). Variants were detected using the QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR system. A custom panel that includes 60 *CFTR* variants was created. Among 642 participants in the study, 23 heterozygous carriers of 6 *CFTR* mutations were identified. The carrier frequency was 3.58% (CI95%: 2.28-5.33%) or 1:28. The custom panel can be used for screening heterozygous CF carriers.

Keywords: cystic fibrosis; *CFTR*; carrier screening; allele frequency

For citation: Sotnikova E.A., Klimushina M.V., Kiseleva A.V., Skirko O.P., Kurilova O.V., Divashuk M.G., Khlebus E.Yu., Kozlova V.A., Pokrovskaya M.S., Slominsky P.A., Meshkov A.N., Drapkina O.M. The frequency of heterozygous carriage of *CFTR* gene mutations causing the development of cystic fibrosis in a population-based cohort study (ESSE-Vologda). *Medical genetics*. 2020; 19(7): 64-65. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.64-65

Corresponding author: Sotnikova Evgeniya; **e-mail:** sotnikova.evgeniya@gmail.com

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Health of the Russian Federation (theme No. АААА-А18-118041790111-0)

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

Accepted: 20.05.2020

Муковисцидоз (МВ) — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризуется поражением желез внешней секреции и тяжелыми нарушениями функций ор-

ганов дыхания и приводит к ранней смерти и высокому уровню инвалидизации больных. Благодаря созданию национального регистра больных МВ, а также внедрению с 2006 г. в России программы обязатель-

ного скрининга новорожденных на МВ, миллионы новорожденных были обследованы для исключения этого заболевания. Было установлено, что средняя частота заболевания в России составляет 1:10250 [1]. Более 95% детей, у которых в ходе скрининга новорожденных обнаруживается МВ, не имеют его семейной истории [2], в настоящий момент в России отсутствует скрининговая программа, направленная на выявление носителей МВ, поэтому скрининг носительства является актуальной проблемой и позволит снизить заболеваемость МВ. В скрининговых программах, принятых в разных странах используются панели, разработанные с учетом распространенности мутаций в соответствующих популяциях. По данным Регистра больных МВ в Российской Федерации за 2017 год в России выявлено 196 патогенных мутаций и 94 из них неоднократно [3].

Целью данного исследования было создание панели, пригодной для скрининга гетерозиготного носительства МВ и апробация ее в популяционной выборке ЭССЕ-Вологда. Задачами данного исследования были: выбор мутаций в гене *CFTR*, приводящих к развитию МВ и распространенных среди населения РФ для включения в скрининговую панель; апробация в когорте популяционной выборки населения Северо-Западного федерального округа (СЗФО), Вологда.

Материал и методы

Была сформирована когорта из 642 участников популяционного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ РФ) СЗФО, Вологда [4]. Выделение ДНК проводилось с помощью набора QIAamp® DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрация ДНК определялась на спектрофотометре NanoPhotometer (Implen, Германия). Панели для генетической диагностики на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени были разработаны для анализа на приборе QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, США), амплификация осуществлялась согласно протоколу фирмы-производителя. Анализ данных проводился с помощью программного пакета TaqMan Genotyper Software, версия 1.4.0 (Thermo Fisher Scientific, США).

Результаты

На основании данных, опубликованных в Регистре больных МВ в Российской Федерации [3], а также данных по частотам гетерозиготного носительства среди населения РФ, в разработанную панель были включены 60 мутаций: S549N, E92K, 3791delC, 2143delT, 663delT, CFTRdele2,3, Y569H, E92X, P205S, 3849+10kbC>T, 2043delG, E1104X, 1248+1G>A, 1717-1G>A, R1066H, Q359K, T360K, 394delTT, 2183AA>G, R334W, R347H, 2789+5G>A,

S466X, S1196X, 3944delGT, S466X, R553X, 712-1G>T, 2184delA, 621+1G>T, S1159F, 3272-26A>G, G85E, R1158X, I507del, 1898+1G>A, R117H, D1152H, 2184insA, 3659delC, 4382delA, N1303K, G551D, Q98R, F508del, R1162X, R75X, 574delA, R347P, R1066C, D110H, R117C, W1282X, R851X, 3821delT, A96E, 1525-1G>A, R709X, G542X, L138ins, 3667ins4. Среди 642 участников выявлено 23 гетерозиготных носителя мутаций в гене *CFTR*. Частота гетерозигот составила 3,58% (1:28). Всего было обнаружено шесть мутантных аллелей: F508del (rs113993960) был детектирован с частотой 2,02%, L138ins (c.413_415dupTAC) — с частотой 0,47%, 394delTT (rs121908769) — с частотой 0,47%, CFTRdele2,3(21kb) (c.54-5940_273+10250del21kb) — с частотой 0,31%, R117H (rs78655421) — с частотой 0,16%, G542X (rs113993959) — с частотой 0,16%.

Разработанная панель на основе технологии QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR позволяет моментно проводить анализ 60 мутаций гена *CFTR*, и может быть использована для скрининга гетерозиготного носительства МВ.

Литература

- Капранов Н. И., Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю. История изучения муковисцидоза в России. *ТЕЗИСЫ XIII Национальный конгресс с международным участием «ИННОВАЦИОННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА»* 2017; 23.
- Massie J., Delatycki M. B. Cystic fibrosis carrier screening. *Paediatric respiratory reviews* 2013; 14(4): 270-275.
- Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Капранов Н.И. (под редакцией) М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019; 68.
- Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина* 2013; 16(6): 25-34.

References

- Kapranov N.I., Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu. Istoriya izucheniya mukovistsidoza v Rossii. [The history of the study of cystic fibrosis in Russia]. *TEZISY XIII Natsional'nyy kongress s mezhdunarodnym uchastiyem «INNOVATSIONNYYE DOSTIZHENIYA V DIAGNOSTIKE I TERAPII MUKOVISTSIDOZA»* [Abstracts of XIII National congress with international participation «Innovative achievements in diagnostics and therapy of mukoviscidosis»] 2017; 2-9. (In Russ.)
- Massie J., Delatycki M. B. Cystic fibrosis carrier screening. *Paediatric respiratory reviews* 2013; 14(4): 270-275.
- Registr bol'nykh mukovistsidozom v Rossiyskoy Federatsii. 2017 god [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2017 year]. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Kapranov N.I. (eds.) M.: ID «Medpraktika-M» 2019; 68. (In Russ.)
- Research Organizing Committee of the ESSE-RF project. Epidemiologiya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v razlichnykh regionakh Rossii (ESSE-RF). [Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study]. *Profilakticheskaya meditsina* [Preventive Medicine] 2013; (6): 25-34. (In Russ.)