Роль глоботриаозилсфингозина в диагностике болезни Фабри у российских пациентов

Мазанова Н.Н.^{1,2}, Пушков А.А.¹, Пахомов А.В.¹, Асанов А.Ю.², Савостьянов К.В.¹

- 1 ФГАУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр здоровья детей» Минздрава России 119296, г. Москва, Москва, Ломоносовский пр., 2, стр.1
- 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 119435, Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр.4

Болезнь Фабри (БФ), МІМ 301500 – X-сцепленное заболевание, обусловленное мутациями в гене *GLA*, который кодирует фермент α-галактозидазу A (α-гал A). В 2017 году в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики «НМИЦ здоровья детей» Министерства Здравоохранения России был разработан и внедрен метод определения концентрации лизо-Г63 для диагностики БФ. К настоящему времени нами исследовано 9830 образцов сухих пятен крови из различных регионов России, полученных от 8832 пациентов мужского пола и 998 женского пола, в возрасте от 12 до 70 лет. В результате проведенного исследования у 33 мужчин было выявлено снижение активности фермента, а у 31 из них – повышение концентрации лизо-Г63, у этих мужчин были обнаружены патогенные варианты гена *GLA*, тогда как у двух оставшихся мужчин были найдены полиморфные варианты гена *GLA*, описанные ранее как аллели, обладающие псевдодефицитной активностью. Кроме того, были выявлены 2 женщины с повышенной концентрацией лизо-Г63, у которых также были обнаружены патогенные варианты гена *GLA*, тогда как у 5 женщин с псевдодефицитными аллелями гена *GLA* концентрация лизо-Г63 была в норме. Наше исследование продемонстрировало преимущество измерения концентрации биомаркера лизо-Г63 по сравнению с определением активности фермента α-гал А для первичной диагностики мужчин с подозрением на БФ, а также возможность использования этого биомаркера для первичной диагностики женщин с подозрением на БФ.

Ключевые слова: болезнь Фабри, α -галактозидаза A, гликозилсфинголипиды, глоботриаозилсфингозин, лизосомные болезни накопления, тандемная масс-спектрометрия, секвенирование, мутации гена *GLA*

Для цитирования: Мазанова Н.Н., Пушков А.А., Пахомов А.В., Асанов А.Ю., Савостьянов К.В. Роль глоботриаозилсфингозина в диагностике болезни Фабри у российских пациентов. *Медицинская генетика* 2020; 19(7): 81-82. **DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.07.81-82

Автор для корреспонденции: *Мазанова Наталья Николаевна*; e-mail: maznatik@mail.ru Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствия конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

The role of globotriaosylsphingosine in the diagnosis of Fabry disease in Russian patients

Mazanova N.N.^{1,2}, Pushkov A.A.¹, Pachomov A.V.¹, Asanov A.Y.², Savostyanov K.V.¹

- National Medical Research of Children's Health Lomonosovskiy Prospect, 2, Bldg.1 Moscow, 119296, Russian Federation
- 2 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) Bolshaya Pirogovskaya st., 2, building 4, Moscow, 119435, Russian Federation

Fabry Disease (BF), MIM 301500 - X-linked disease caused by mutations in the GLA gene, which encodes the enzyme α -galactosidase A (α -gal A). In 2017, a method for determining the concentration of lyso-Gb3 for the diagnosis of FD was developed and introduced in the laboratory of molecular genetics and medical genomics of the "National Medical Research of Children's Health Federal State Autonomous Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation. To date, we have studied 9830 samples of dry blood spots from various regions of Russia, obtained from 8832 male and 998 female patients, aged 12 to 70 years. As a result of the study, a decrease in enzyme activity was detected in 33 men, and in 31 of them an increase in the concentration of lyso-Gb3, pathogenic variants of the *GLA* gene were found in these men, while the two remaining men found polymorphic variants of the *GLA* gene, previously described as alleles with pseudodeficiency activity. In addition, 2 women with an increased concentration of lyso-Gb3 were identified, in whom pathogenic variants of the *GLA* gene were also detected, while in 5 women with pseudo-deficient alleles of the *GLA* gene, the concentration of lyso-Gb3 was normal. Our study demonstrated the advantage of measuring the concentration of the lyso-Gb3 biomarker compared to determining the activity of the α -gal A enzyme for the initial diagnosis of men with suspected FD, as well as the possibility of using this biomarker for the initial diagnosis of women with suspected DF.

Key words: Fabry disease, α-galactosidase A, glycosphingolipid, globotriaosylsphingosine, lysosomal storage disease, tandem mass-spectrometry, sequencing, mutations of the *GLA* gene

For citation: Mazanova N.N., Pushkov A.A., Pachomov A.V., Asanov A.Y., Savostyanov K.V. The role of globotriaosylsphingosine in the diagnosis of Fabry disease in Russian patients. *Medical genetics*. 2020; 19(7): 81-82. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.81-82

Corresponding author: Mazanova Natalia Nikolaevna; e-mail: maznatik@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Accepted: 20.05.2020

 \P олезнь Андерсона-Фабри (БФ), МІМ 301500 -Х сцепленное заболевание характеризуется значительным снижением или полным отсутствием активности фермента α-гал А. обусловленное мутациями в гене GLA, ген расположен на X хромосоме и локализованном на длинном плече q22. Дефицит фермента в организме приводит к аномальному накоплению гликосфинголипидов в лизосомах организма, вызывая необратимые процессы в различных органах и тканях [1]. Для клинической картины болезни Фабри характерна выраженная вариабельность основных клинических симптомов как у лиц женского, так и мужского пола. Имеет место мультисистемное поражение органов и систем, различной последовательностью появления клинических признаков и их сочетанием друг с другом [2,3]. В 2017 году в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики «НМИЦ здоровья детей» Министерства Здравоохранения России был разработан и внедрен метод определения концентрации лизо-Гб3 для диагностики БФ.

Цель: оценить эффективность использования лизо- Γ 63, как биомаркера для диагностики $E\Phi$ у российских пациентов.

Материалы и методы

Проведено исследование 9830 образцов на активность лизосомального фермента α -гал A и определена концентрация лизо-Гб3 методом тандемной масс-спектрометрии ВЭЖХ МС/МС. Биоматериал, имеющий снижение активности фермента α -гал A и повышение концентрации биомаркера лизо-Гб3, бы подвергнут молекулярно-генетическому анализу на кодирующие и прилегающие интронные областей гена GLA.

Результаты

Нами исследовано 9830 образцов из различных регионов России, полученных от 8832 пациентов мужского пола и 998 женского пола, в возрасте от 12 до 70 лет. У 33 мужчин было выявлено снижение активности фермента, а у 31 из них — повышение концентрации лизо- Γ 63. У этих мужчин были обнаружены патогенные варианты гена GLA, у 2 оставшихся мужчин были найдены полиморфные варианты гена GLA. Были выявлены 2 женщины с повышенной концентрацией лизо- Γ 63, у которых также были обнаружены патогенные варианты гена GLA. У других 5 женщин с псевдодефицитными аллелями гена GLA концентрация лизо- Γ 63 была в норме.

Наше исследование продемонстрировало преимущество измерения концентрации биомаркера лизо-Гб3 по сравнению с определением активности фермента α -гал A для первичной диагностики мужчин с подозрением на БФ [4], а также возможность использования этого биомаркера для первичной диагностики женщин с подозрением на БФ.

Литература/ References

- Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorragica nodularis (Purpura papulosa hemorrhagica Hebrae). Arch Dermatol Syphilol 1898; 43:187-200.
- Maruyama H, Miyata K, Mikame M, Taguchi A, Guili C, Shimura M, Murayama K, Inoue T, Yamamoto S., Sugimura K., Tamita K., et al. Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis. Genet Med. 2019 Jan;21(1):44-52. doi: 10.1038/gim.2018.31.
- Desnick R.J., Ioannou Y.A., Eng C.M. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In The metabolic and molecular bases of inherited disease. Edited by Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., Childs B., Kinzler K.W., Vogelstein B. New York, McGraw Hill; 2001; 3733-3774.
- Desnick R.J., Brady R., Barranger J., Collins A.J., et all. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med. 2003;138:338–346. doi: 10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014.