

Особенности муколипидоза IIIa типа у больных из Республики Тыва

Семячкина А.Н.¹, Воскобоева Е.Ю.², Назаренко Л.П.³, Букина Т.М.²,
Данцев И.С.¹, Забродина А.Р.¹, Николаева Е.А.¹, Захарова Е.Ю.²

- 1 — Институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (НИКИ педиатрии) 125412 г. Москва, ул. Талдомская, д. 2
- 2 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1
- 3 — Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

Статья посвящена редкой патологии из группы болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования – муколипидозу IIIa типа у больных, представителей коренного населения Республики Тыва. Обследованы 10 детей с этим редким заболеванием. Показаны основные клинические симптомы болезни; представлены 3 последовательных этапа диагностических мероприятий, на основании которых у всех больных была обнаружена новая нуклеотидная замена с.3169T>G; Cys1057Gly в экзоне 16 гена *GNPTAB*. Выявленная замена обнаружена у всех больных в гомозиготном состоянии. Высказано предположение, что данный вариант замены является следствием эффекта родоначальника и его носительство характерно только для тувинцев. Для эффективного медико-генетического консультирования тувинских семей рекомендуется популяционное обследование коренного населения Республики на носительство мутантного аллеля гена *GNPTAB*.

Ключевые слова: муколипидоз, дети, Республика Тыва

Для цитирования: Семячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Назаренко Л.П., Букина Т.М., Данцев И.С., Забродина А.Р., Николаева Е.А., Захарова Е.Ю. Особенности муколипидоза IIIa типа у больных из Республики Тыва. *Медицинская генетика* 2020; 19(7): 87-89.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.87-89

Автор для корреспонденции: Семячкина Алла Николаевна; **e-mail:** asemyachkina@pedklin.ru

Финансирование. Данная работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России № АААА-А18-118051790107-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Findings of type IIIa mucopolipidosis in patients of the Republic of Tyva

Semyachkina A.N.¹, Voskoboeva E.Y.², Nazarenko L.P.³, Bukina T.M.², Dantsev I.S.¹, Zabrodina A.R.¹, Nikolaeva E.A.¹, Zakharova E.Y.²

- 1 — Research and Clinical Institute of Pediatrics named after Yuri Veltischev of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Taldomskaya st., 2, Moscow, 125412, Russia
- 2 — Research Centre for Medical Genetics Moskvorechie st.1, Moscow, 115522, Russia
- 3 — Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Medical Research Center Nab. Ushaiki, 10, Tomsk, 634050, Russia

The article is devoted to a rare pathology from the group of accumulation diseases with an autosomal recessive type of inheritance - type IIIa mucopolipidosis in patients of the indigenous population of the Republic of Tyva. Ten children with this rare disease were examined. The main clinical symptoms of the disease are shown; 3 consecutive stages of diagnostic measures are presented, on the basis of which a new nucleotide substitution с. 3169T> G was found in all patients; Cys1057Gly in exon 16 of the *GNPTAB* gene. Revealed replacement was found in all patients in a homozygous state. It has been suggested that this option of replacement is a consequence of the effect of the ancestor and its carriage is characteristic only of persons of Tuvan nationality. For effective medical and genetic counseling of Tyva families, a population survey of the indigenous population of the Tuvan Republic on the carriage of the mutant *GNPTAB* gene is recommended.

Key words: mucopolipidosis, children, Republic of Tyva

For citation: Semyachkina A.N., Voskoboeva E.Y., Nazarenko L.P., Bukina T.M., Dantsev I.S., Zabrodina A.R., Nikolaeva E.A., Zakharova E.Y. Findings of type IIIa mucopolipidosis in patients of the Republic of Tyva. *Medical genetics*. 2020; 19(7): 87-89. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.87-89

Corresponding author: Semyachkina Alla N.; **e-mail:** asemyachkina@pedklin.ru

Funding. This work was financially supported by the Government Assignment of the Russian Ministry of Health, Assignment No. AAAA-A18-118051790107-2.

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

Accepted: 20.05.2020

Муколипидозы (МЛ) – орфанные заболевания из группы болезней накопления, имеющие большое фенотипическое сходство с мукополисахаридозами и занимающие после них второе по частоте место. Современная классификация представлена двумя типами заболевания: МЛ II (I-клеточная болезнь) и МЛ III, который делится на 2 подтипа – МЛ IIIA (псевдогурлерлиподистрофия) и МЛ IIIC [1]. Оба типа МЛ обусловлены нуклеотидными заменами генов *GNPTAB* и *GNPTG*, соответственно. Оба гена кодируют фермент N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазу; под воздействием которого осуществляется присоединение маннозо-6-фосфата к лизосомным ферментам с последующей доставкой их в лизосомы. Фермент N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансфераза представляет собой гексадимер, состоящий из двух альфа, двух бета- и двух гамма-субъединиц. Он базируется на мембране комплекса Гольджи. Локализация гена *GNPTAB* – длинное плечо хромосомы 12 (локус 12q23.3). Ген *GNPTAB* состоит из 21 экзона, кодирует альфа и бета-субъединицы фермента N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы, и нуклеотидные замены в нем формируют клиническую картину МЛ II (I-клеточная болезнь) и IIIA (псевдогурлерлиподистрофия) типов. Локализация гена *GNPTG* – короткое плечо хромосомы 16 (локус 16p13.3), мутации в нем ответственны за развитие клинической симптоматики МЛ IIIC (или III – гамма типа).

Первые сведения о МЛ IIIA типа появились в 1965 году, когда McKusick и соавт. предоставили информацию об этом заболевании. Клиническая симптоматика болезни включала: низкий рост, укорочение туловища и верхних конечностей, тугоподвижность суставов, сколиоз, грубые черты лица, помутнение роговицы, грыжи. Поражение сердца и сосудов характеризовалось повреждением клапанного аппарата с формированием аортальной недостаточности, реже – аортального стеноза [2]. МЛ IIIA отличает также более поздняя манифестация клинических симптомов (обычно на втором году жизни), менее тяжелое течение, нормальный или незначительно сниженный интеллект (у 50% больных), большая продолжительность жизни (зрелый или пожилой возраст).

Цель работы: анализ гено-фенотипических показателей у больных с МЛ IIIA типа из Республики Тыва,

обусловленного единой у всех пробандов гомозиготной нуклеотидной заменой в 16 экзоне гена *GNPTAB* – с.3169T>G; Cys1057Gly.

Республика Тыва входит в состав Сибирского федерального округа, занимает площадь 170 500 квадратных километров, по данным 2020 года в ней проживает 327 388 человек. Врач-генетик Республики Тыва проявила беспокойство по поводу частых обращений к ней семейных пар коренных жителей с жалобами на состояние здоровья своих детей. Спектр жалоб, как правило, был однотипен. Родителей беспокоили такие симптомы, как низкие темпы роста детей, тугоподвижность крупных и мелких суставов, большая голова, грубые черты лица, наличие грыж, задержка темпов моторного развития. С такими симптомами в Республике была отобрана группа из 10 человек (4 мальчика и 6 девочек) в возрасте от 1 года 6 мес. до 12 лет. Биологический материал 6 больных (кровь в пробирках с ЭДТА) был отправлен в ФГБНУ МГНЦ, а четверо детей (сибсы 4-х и 2-х лет; и мальчики 3,5 и 4 лет) были госпитализированы в отделение клинической генетики НИКИ педиатрии.

Совокупность фенотипических признаков четырех поступивших пробандов свидетельствовала о наличии у них болезни накопления: отмечались поражение опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы (дегенеративные изменения клапанного аппарата сердца), интеллект – нижняя граница нормы [3]. Была намечена диагностическая программа, состоящая из трех последовательных этапов. Первый этап – определение показателей почечной экскреции гликозаминогликанов (ГАГ), нормальное содержание которых в моче позволяло исключить у больных наличие мукополисахаридоза. Второй этап – определение активности ряда лизосомных ферментов в плазме или сухих пятнах крови, повышение активности которых служило важным подтверждающим тестом для диагностики муколипидоза. Измерение активности лизосомных ферментов ранее проводилось в плазме крови, затем – в сухих пятнах крови по общепризнанной методике. Принималось во внимание повышение активности лизосомных гидролаз в 5–10 и более раз. Завершающий этап диагностики – поиск нуклеотидных замен в гене *GNPTAB* с использованием метода ПЦР с последующим прямым секвенированием по Сэнгеру.

В результате проведенного обследования у всех 10 больных были обнаружены нормальные показатели почечной экскреции ГАГ, высокие цифры активности (в 4-7 раз, превышающие норму) ряда лизосомных ферментов и нуклеотидная замена с.3169Т>G в экзоне 16 гена *GNPTAB*. У всех 10 больных нуклеотидная замена с.3169Т>G обнаружена в гомозиготном состоянии.

Таким образом, проведенные исследования больных из Республики Тыва позволили получить уникальные результаты, свидетельствующие о высокой частоте носительства патогенной нуклеотидной замены с.3169Т>G в экзоне 16 гена *GNPTAB*. Данная нуклеотидная замена не описана в международной базе данных. Возможно, что данный вариант замены является следствием эффекта родоначальника, и его носительство характерно только для тувинцев. Для подтверждения этого предположения целесообразно популяционное обследование коренного населения Республики. Решение данного вопроса необходимо для эффективного медико-генетического консультирования тувинских семей.

Литература

1. Tiede S., Cantz M., Raas-Rothschild A., Muschol N., Burger F., Ullrich K., Bräulke T. A novel mutations in UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit (GNPTAG) in two sib-

lings with mucopolipidosis type III alters a used glucosylation site. *Hum Mutat* 2004; 24: 535-536. <https://doi.org/10.1002/humu.9293>.

2. Tiede S, Muschol N, Reutter G, Cantz M, Ullrich K, Bräulke T. Missense mutations in N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase alpha/beta subunit gene in a patient with mucopolipidosis III and a mild clinical phenotype. *Am J Med Genet A*. 2005;137A(3):235–240. doi:10.1002/ajmg.a.30868.
3. Семьякина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Букина Т.М., Букина А.Н., Николаева Е.А., Данцев И.С., Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И. Клинико-генетическая характеристика муколипидоза II и IIIa типов у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(3):71–78. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-71-78>.

References

1. Tiede S., Cantz M., Raas-Rothschild A., Muschol N., Burger F., Ullrich K., Bräulke T. A novel mutations in UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit (GNPTAG) in two siblings with mucopolipidosis type III alters a used glucosylation site. *Hum Mutat* 2004; 24: 535-536. <https://doi.org/10.1002/humu.9293>.
2. Tiede S, Muschol N, Reutter G, Cantz M, Ullrich K, Bräulke T. Missense mutations in N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase alpha/beta subunit gene in a patient with mucopolipidosis III and a mild clinical phenotype. *Am J Med Genet A*. 2005;137A(3):235–240. doi:10.1002/ajmg.a.30868.
3. Semyachkina A.N., Voskoboeva E.Y., Bukina T.M., Bukina A.M., Nikolaeva E.A., Dantsev I.S., Kharabadze M.N., Davydova Y.I. Kliniko-geneticheskaya harakteristika mukolipidoza II i IIIa tipov u detej. [Clinical and genetic characteristics of mucopolipidosis II and IIIa types in children]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2017;62(3):71–78. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-71-78>. (In Russ.)