

# Туберозный склероз в Республике Саха (Якутия)

Софронова В.М.<sup>1,2</sup>, Петухова Д.А.<sup>1</sup>, Сухомьясова А.Л.<sup>1,2</sup>, Максимова Н.Р.<sup>1,2</sup>

1 — ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»  
677013, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Кулаковского, д. 46

2 — ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины», Медико-генетический центр  
677019, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, Сергеляхское шоссе, д.4

Проведен ретроспективный клинико-генеалогический анализ 20 пациентов с диагнозом туберозный склероз. По результатам молекулярно-генетической диагностики в 3 неродственных якутских и 1 русской семьях выявлены 4 разных патогенных варианта нуклеотидной последовательности в генах *TSC1*, *TSC2*.

**Ключевые слова:** туберозный склероз, ген *TSC1*, ген *TSC2*, MLPA

**Для цитирования:** Софронова В.М., Петухова Д.А., Сухомьясова А.Л., Максимова Н.Р. Туберозный склероз в Республике Саха (Якутия). *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 24-26.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.08.24-26

**Автор для корреспонденции:** Софронова Виктория Максимовна; **e-mail:** viksofmax92@gmail.com

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Тема научного проекта: «Геномика Арктики: эпидемиология, наследственность, патология», FSRG-2020-0014).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## *Tuberous sclerosis in the Republic of Sakha (Yakutia)*

*Sofronova V.M.<sup>1,2</sup>, Petukhova D.A.<sup>1</sup>, Sukhomyasova A.L.<sup>1,2</sup>, Maksimova N.R.<sup>1</sup>*

1 — Ammosov North-Eastern Federal University  
Kulakovskogo Street 46, Yakutsk 677013, Republic of Sakha (Yakutia), Russia

2 — Republican Hospital №1 – «National Medical Center», Russia  
Sergelyahskoe Shosse 4, Yakutsk, 677019, Republic of Sakha (Yakutia), Russia

A retrospective clinical and genealogical analysis of 20 patients with a diagnosis of tuberous sclerosis was performed. According to the results of molecular genetics diagnostics, 4 different pathogenic variants of the nucleotide sequence in the *TSC1*, *TSC2* genes were identified in 3 unrelated Yakut and 1 Russian family.

**Keywords:** tuberous sclerosis, *TSC1* gene, *TSC2* gene, MLPA

**For citation:** Sofronova V.M., Petukhova D.A., Sukhomyasova A.L., Maksimova N.R. Tuberous sclerosis in the Republic of Sakha (Yakutia). *Medical genetics*. 2020; 19(8): 24-26 (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.08.24-26

**Corresponding author:** Sofronova Viktoriia Maksimovna; **e-mail:** viksofmax92@gmail.com

**Funding.** The research is conducted under the state target program of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Project: FSRG-2020-0014 «Genomics of Arctics: epidemiology, hereditary and pathology»

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

**Accepted:** 20.05.2020

## Введение

Туберозный склероз (ТС) — аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутациями в генах *TSC1* (#OMIM 605284) на хромосоме 9q34, кодирующем белок гамартин, и *TSC2* (#OMIM 191092) на хромосоме 16p13.3, кодирующем туберин. Около 70% случаев ТС связаны с мутациями в гене *TSC2* и 30% — *TSC1*. Две трети случаев ТС можно отнести к спорадическим. Заболевание характеризуется полисистемным

поражением и вовлечением в процесс головного мозга, почек, сердца, сальных желез по типу аденом. Частота встречаемости ТС в мире оценивается от 1:6000 до 1:10000 [1,2]. Расчетное число больных в России около 7000 человек [3].

**Цель:** изучить клинико-генеалогические, молекулярно-генетические особенности пациентов с ТС в Якутии.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный клинико-генеалогический анализ 20 пациентов в возрасте от 1 до 44 лет с диагнозом *туберозный склероз* по данным «Регистра врожденной и наследственной патологии Республики Саха (Якутия)» Медико-генетического центра ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ». Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили 4 образца ДНК, взятых с информированного согласия. Молекулярно-генетический анализ проведен в НИИ онкологии им.Н.Н. Петрова (г.Санкт-Петербург), медико-генетическом центре ООО «Геномед» (г.Москва). Больным проводились разными методами исследования копийности участков последовательности генов *TSC1* и *TSC2* посредством мультиплексной лигазной пробозависимой амплификации (MLPA), секвенирование полной кодирующей последовательности ДНК генов *TSC1* и *TSC2*, массовое параллельное секвенирование (МПС) с использованием панели «Туберозный склероз». Для клинической интерпретации и поиска потенциально патогенных вариантов руководствовались рекомендациями ACMG. Для названия выявленных вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте <https://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA/>. Для предсказания функциональной значимости найденных вариантов нуклеотидной последовательности были использованы компьютерные программы Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>), PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/ggi/pph2/>).

## Результаты

В настоящее время в Якутии выявлено 20 больных с ТС из 17 неродственных семей. Из них якутов — 11 (55%), русских — 5 (25%), эвенков — 1 (5%), представителей других национальностей — 3 (15%). Мужчин — 13 (65%), женщин — 7 (35%). При анализе родословных выявлено, что в 15 семьях имеется по 1 больному, в 2-х поражены по 2 и более члена семьи. Признаки заболевания варьируют от рабдомиом, выявленных пренатально, до случаев с первыми приступами в 19-летнем возрасте. У пациентов с ТС имелись: кожные проявления (гипопигментные пятна у 11 пациентов (55%), ангиофибромы лица у 3 (15%), «шагреневая кожа» у 9 (45%)); поражения головного мозга (туберы, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы (СЭГА), субэпендимальные узлы (СЭУ)) у 17 (85%); эпилепсия у 14 больных (70%); нейропсихиатрические расстройства у 4-х пациентов с эпилепсиями (20%); рабдомиома сердца диагностиро-

вана пренатально в 2-х случаях (10%), постнатально — в 3-х (15%); гамартомы сетчатки — у 1-го больного (5%); ангиомиолипомы почек — у 4-х (20%), кисты — у 2-х (10%). Поражений легких, желудочно-кишечного тракта, эндокринной и костной систем у всех пациентов не выявлено.

По данным молекулярно-генетического исследования, у пациента №1 (10 лет), обнаружена делеция локуса 16p13.3, затрагивающая экзоны 37-42 гена *TSC2* и участок расположенного рядом гена *PKD1*. У этого пациента имеются рабдомиомы сердца, множественные гипопигментированные пятна, туберы, СЭУ, СЭГА и симптоматическая эпилепсия, ангиомиолипомы почек, а также поликистоз почек, возможно, вызванный нарушением функции гена *PKD1*. У пациента №2 (17 лет) обнаружена ранее описанная патогенная нонсенс-мутация с.2074C>T (p.Arg692\*) в гене *TSC1* (транскрипт NM\_000368.4). В клинике: гипопигментные пятна, одиночные СЭУ, эпилепсия. Таргетное секвенирование на панели «Туберозный склероз» у пациента № 3 (7 лет) выявило ранее описанную патогенную нонсенс-мутацию с.1331C>A (chr9:135782690G>C, rs118203512) в экзоне 13 гена *TSC1* в гетерозиготном состоянии (транскрипт NM\_000368.4). Нонсенс-мутация с.1331C>A приводит к преждевременной терминеции трансляции в кодоне 444 (p.Ser444\*) белка гамартина, т.е. возникает стоп-кодон. У больного множественные гипопигментные пятна, по МРТ ГМ — СЭУ и туберы. У пациента № 4 (2 года) выявлена ранее не описанная миссенс-мутация с.5043C>G (p.Asn1681Lys) в экзоне 39 гена *TSC2* в гетерозиготном состоянии (транскрипт NM\_000548.3). Данный вариант нуклеотидной последовательности отсутствовала в базах данных ClinVar, OMIM, ExAC, dbSNP, dbVar. Для выяснения функциональной значимости был проведен анализ *in silico*. Программы предсказания патогенности Mutation Taster, PolyPhen-2 расценивают данную мутацию с.5043C>G как вероятно патогенную. Миссенс-мутация с.5043C>G повреждает донорный сайт сплайсинга. В клинической картине наблюдаются гипопигментные пятна, эпилепсия, по МРТ ГМ туберы, СЭУ.

Таким образом, распространенность ТС в Якутии составила 2 на 100 000 населения, частота 1:48350. Основными клиническими проявлениями у пациентов с ТС являются поражение кожи и головного мозга по МРТ. Спорадические случаи преобладают над семейными. Необходимо дальнейшее изучение ТС в Якутии и применение молекулярно-генетических технологий с целью эффективного медико-генетического консультирования и профилактики.

## Литература

1. Northrup H., Krueger D. A., Roberds S. et al. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric neurology*. 2013; 49(4): 243–254.
2. Northrup H., Koenig M.K., Pearson D.A., et al. Tuberous Sclerosis Complex. 1999 Jul 13 [Updated 2020 Apr 16]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>
3. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению tuberозного склероза у детей. *Детская неврология. Клинические рекомендации*. 2014; (1): 194–228.

## References

1. Northrup H., Krueger D. A., Roberds S. et al. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric neurology*. 2013; 49(4): 243–254.
2. Northrup H., Koenig M.K., Pearson D.A., et al. Tuberous Sclerosis Complex. 1999 Jul 13 [Updated 2020 Apr 16]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>
3. Dorofeeva M.Y., Belousov E.D., Pivovarov A.M. *Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tuberoznogo skleroza u detej*. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of tuberous sclerosis in children]. *Detskaya nevrologiya. Klinicheskie rekomendacii* [Pediatric neurology. Clinical recommendations]. 2014; (1): 194–228. (In Russ.)