

Высокая частота делеций 3'-цис-регуляторного региона гена PAX6 у пациентов с врожденной аниридией из России

Васильева Т.А., Марахонов А.В., Кадышев В.В., Зинченко Р.А.

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

Врожденная аниридия (OMIM#106210) (ВА) – наследственное аутосомно-доминантное заболевание, ассоциированное с внутригенными мутациями гена *PAX6* или крупными хромосомными абберациями с вовлечением региона 11p13 в гетерозиготном состоянии. Проведено изучение особенностей спектра мутаций гена *PAX6* и региона 11p13 в когорте пациентов с ВА из России. Обследованы 184 пациента из 152 неродственных семей. У 17 пациентов из 12 неродственных семей в регионе 11p13 обнаружены сходные делеции дистантной 3'-цис-регуляторной области гена *PAX6* размером 0,3–1,5 млн п.н. Частота 3'-цис делеций составила 8% (12/152) и превысила частоту обычной нонсенс мутации в гене *PAX6* c.718C>T (9/152, 6%). Высокая частота делеций указывает на возможно общий механизм их образования в «горячем» локусе региона 11p13.

Ключевые слова: Врожденная аниридия, *PAX6*, 3'-цис-регуляторный регион, делеции 11p13

Для цитирования: Васильева Т.А., Марахонов А.В., Кадышев В.В., Зинченко Р.А. Высокая частота делеций 3'-цис-регуляторного региона гена *PAX6* у пациентов с врожденной аниридией из России. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 29-30.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.29-30

Автор для корреспонденции: Васильева Татьяна Алексеевна; e-mail: vasilyeva_debrie@mail.ru

Финансирование. Исследование поддержано грантом РФФИ № 19-015-00122 и выполнено в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

A high frequency of the PAX6 gene 3'-cis-regulatory region deletions in Russian aniridia patients

Vasilyeva T.A., Marakhonov A.V., Kadyshchev V.V., Zinchenko R.A.

Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russia

Aniridia (OMIM 106210) is an autosomal dominant congenital disorder caused by heterozygous *PAX6* intragenic mutations or chromosome 11p13 rearrangements. Molecular genetic study aimed to determine *PAX6* damage spectrum peculiarities in Russian cohort. 152 unrelated families with congenital aniridia (184 patients) underwent ophthalmic examination and DNA testing. 17 patients from 12 unrelated families (4 familial and 8 sporadic probands) shared likely the same 11p13 0.3–1.5 Mb deletion affecting *PAX6* downstream regulatory regions. The frequency of these deletions, 8% (12/152), was higher than *PAX6* hotspot c.718C>T rate (8/152, 6%). A high rate of the deletions suggests a common underlying mechanism of its formation and points to 11p13 genomic region instability.

Keywords: congenital aniridia, *PAX6*, 3'-cis-regulatory region, 11p13 deletions

For citation: Vasilyeva T.A., Marakhonov A.V., Kadyshchev V.V., Zinchenko R.A. A high frequency of the *PAX6* gene 3'-cis-regulatory region deletions in Russian aniridia patients. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 29-30 (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.29-30

Corresponding author: Vasilyeva T.A.; e-mail: vasilyeva_debrie@mail.ru

Funding. This work was supported by grant RFBR №19-015-00122 and partly by the state assignment of Ministry of Science and Higher Education.

Conflict of Interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

PAX6-ассоциированная аниридия (OMIM#106210) (ВА) — наследственная аутосомно-доминантная офтальмологическая патология, которая вызывается повреждением функции гена *PAX6* в результате малых внутригенных мутаций или крупных хромосомных перестроек с вовлечением региона 11p13. Более половины случаев ВА происходят из-за мутаций *de novo* [1, 2]. Для определения особенностей спектра мутаций про-

ведено молекулярно-генетическое исследование когорты пациентов с ВА.

Материалы и методы

В исследование включены 184 пациента из 152 неродственных семей с диагнозом ВА из России. Пациентам выполнено клиническое, параклиническое,

инструментальное обследование и исключена синдромальная наследственная патология. Проведено молекулярно-генетическое исследование: секвенирование по Сэнгеру и мультиплексная лигаза–зависимая реакция амплификации проб (MLPA анализ). Исследование одобрено этической комиссией ФГБНУ «МГНЦ», от всех обследованных или их законных представителей получено информированное согласие на обработку персональных данных и проведение обследования.

Результаты

Хромосомные делеции региона 11p13 обнаружены у 42 из 152 (27,6%) пробандов. У 17 пациентов из 12 неродственных семей (4 семьи с 2 или 3 пациентами и 8 спорадических случаев) обнаружены делеции 3'-*цис*-регуляторной области, прилегающей к кодирующей последовательности гена *PAX6*, размером от 0,3 до 1,5 млн п.н. Профиль амплификации в MLPA-анализе не позволяет определить точные границы делеций. Расположение их теломерных границ, возможно, варьирует и локализуется в межгенной области или внутри последовательности генов *DCDC1* или *FSHB*. Центромерные границы могут находиться либо в локусе гена *ELP4*, начиная с интрона 9, либо далее, вплоть до 3'-нетранслируемой области гена *PAX6*. Частота данных делеций составила 8% (12 из 152 пробандов) и превысила частоту обычной рекуррентной нонсенс-мутации гена *PAX6* с.718C>T, которая в данной выборке определена у 6% (9/152). В 8 из 12 случаев 3'-*цис*-делеция произошла *de novo*.

Обсуждение

Как и другие гены с плейотропными функциями, *PAX6* окружен *цис*-регуляторными элементами, выполняющими функции энхансеров транскрипции. Дислантные 3'-*цис*-регуляторные элементы гена *PAX6* зани-

мают область протяженностью 150–200 т.п.н. от сайта инициации транскрипции. Идентифицированная делеция удаляет один или несколько важных для нормальной транскрипции регуляторных элементов, приводит к снижению уровня экспрессии гена *PAX6* и возникновению фенотипа ВА [3]. Делеции 3'-*цис*-регуляторной области гена *PAX6* часто определяются в когортах пациентов с ВА, но не встречаются в контрольных группах здоровых людей [3, 4]. До настоящего времени остается неизвестным, чем объясняется их высокая частота. Очевиден вклад местного, пока не расшифрованного, геномного контекста. Как правило, последовательности на границах хромосомных разрывов не разделяют обширной гомологии. В одном случае в точке разрыва обнаружена короткая tandemная дупликация длиной 20 нуклеотидов, которая может свидетельствовать о репликативном проскальзывании ДНК полимеразы [3]. Однако, молекулярные механизмы образования делеции 3'-*цис*-регуляторной области гена *PAX6* все еще не изучены глубоко.

Определение хромосомного дисбаланса в области 11p13 является важной частью молекулярно-генетического исследования ВА в России. Высокая частота делеций 3'-*цис*-регуляторной области гена *PAX6* как событий *de novo* указывает на общий механизм их образования и нестабильность геномного региона 11p13.

Литература/ References

1. Robinson D.O., Howarth R.J., Williamson K.A. et al. Genetic analysis of chromosome 11p13 and the PAX6 gene in a series of 125 cases referred with aniridia. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(5):558–569.
2. Vasilyeva T.A., Voskresenskaya A.A., Käsmann-Kellner B., et al. Molecular analysis of patients with aniridia in Russian Federation broadens the spectrum of PAX6 mutations. *Clin Genet*. 2017;92(6):639–644.
3. Lauderdale J.D., Wilensky J.S., Oliver E.R. et al. 3' deletions cause aniridia by preventing PAX6 gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(25):13755–13759.
4. Wawrocka A., Sikora A., Kuszel L., Krawczynski M.R. 11p13 deletions can be more frequent than the PAX6 gene point mutations in Polish patients with aniridia. *J Appl Genet*. 2013;54(3):345–351.