

# Характеристика спектра мутаций у российских пациентов с синдромом Ашера

Иванова М.Е.<sup>1</sup>, Демчинский А.М.<sup>2</sup>, Каймонов В.С.<sup>3</sup>, Миронова И.В.<sup>3</sup>, Володин И.В.<sup>4</sup>, Зинченко Р.А.<sup>4</sup>, Стрельников В.В.<sup>4</sup>

- 1 — НКЦ Офтальмик  
125167, г. Москва, Ленинградский проспект, 47/3-3
- 2 — АНО «Лаборатория Сенсор-Тех»  
115114, г. Москва, Павелецкая наб., д. 2, стр. 3
- 3 — ЦГРМ «Генетико»  
119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 3, корп. 1
- 4 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»  
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д.1

Изучение спектра мутаций и совершенствование диагностики синдрома Ашера (СА) особо актуальны в связи с разрабатываемыми подходами к генной терапии заболевания. Среди 46 пациентов с признаками СА патогенные мутации выявлены нами у 40 (87%) пациентов. СА I и II типов определены у 26% и 57% пробандов исходной выборки, соответственно. У пациентов с СА I выявлены мутации в генах *MYO7A* (73%), *CDH23* (7%), *PCDH15* (7%), и *USH1C* (13%). Наибольшую частоту показала мутация *MYO7A* p.Q18\*. Описано 6 новых мутаций в гене *MYO7A*, и две – в гене *PCDH15*. У пациентов с СА II выявлена 21 мутация гена *USH2A*, 5 из которых описаны впервые. Наибольшую частоту показала мутация *USH2A* p.W3955\*. У двух пациентов выявлены мутации в генах несиндромального пигментного ретинита *RHO* и *RPGR*, что позволило уточнить клинический диагноз.

**Ключевые слова:** синдром Ашера, *MYO7A*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1C*, *USH2A*

**Для цитирования:** Иванова М.Е., Демчинский А.М., Каймонов В.С., Миронова И.В., Володин И.В., Зинченко Р.А., Стрельников В.В. Характеристика спектра мутаций у российских пациентов с синдромом Ашера. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 38-39.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.08.38-39

**Автор для корреспонденции:** Стрельников Владимир Викторович; e-mail: vstrel@list.ru

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ», спонсирована БФ «Фонд поддержки слепо-глухих «Со-единение» и АНО «Лаборатория Сенсор-Тех».

**Конфликт интересов.** Иванова М.Е. является сотрудником НКЦ «Офтальмик». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## *Usher syndrome gene mutation spectrum in Russian patients*

*Ivanova M.E.<sup>1</sup>, Demchinsky A.M.<sup>2</sup>, Kaimonov V.S.<sup>3</sup>, Mironova I.V.<sup>3</sup>, Volodin I.V.<sup>4</sup>, Zinchenko R.A.<sup>4</sup>, Strelnikov V.V.<sup>4</sup>*

- 1 — Ophthalmic LLC  
Leningradsky Prospekt 47/3-3, Moscow, 125167, Russia
- 2 — Scientific and industrial laboratory «Sensor technology for deafblind»  
Prospect Mira, 101, bld 1, Moscow, 129085, Russia
- 3 — CGRM Genetico LLC  
Gubkina str., 3, bld 1, Moscow, 119333, Russia,
- 4 — Research Centre for Medical Genetics  
Moskvorechie str.1, Moscow, 115522, Russia

Studying the mutation spectrum and improvement of molecular verification of the Usher syndrome (USH) are of particular relevance as gene therapy emerges. Among 46 patients with signs of Usher syndrome we identified mutations in 40 (85%) patients, establishing a diagnosis of USH1 and USH2 for 26% and 57% of the probands of the initial sample, respectively. Patients with USH1 showed mutations in the *MYO7A* (73%), *CDH23* (7%), *PCDH15* (7%), and *USH1C* (13%) genes. *MYO7A* p.Q18\* mutation showed the highest frequency. We have identified 6 new mutations in the *MYO7A* gene, and 2 in the *PCDH15* gene. In USH2 patients, 21 *USH2A* gene mutations were identified, 5 of which are novel. The *USH2A* mutation p.W3955\* was most frequent. Two patients showed mutations in the non-syndromic retinitis pigmentosa genes *RHO* and *RPGR*, which made it possible to clarify the clinical diagnosis.

**Keywords:** Usher syndrome, *MYO7A*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1C*, *USH2A*

**For citation:** Ivanova M.E., Demchinsky A.M., Kaimonov V.S., Mironova I.V., Volodin I.V., Zinchenko R.A., Strelnikov V.V. Usher syndrome gene mutation spectrum in Russian patients. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 38-39 (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.08.38-39

**Corresponding author:** Vladimir V. Strelnikov; **e-mail:** vstrel@list.ru

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for RCMG. Sponsored by ANO "Sensor technology for deafblind" and Deaf-Blind Support Foundation "Con-nection".

**Conflict of interest.** M.E. Ivanova is an employee of CRO Oftalmic. Other authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 20.05.2020

**С**индром Ашера (CA; USH; частота 3,2–6,2 на 100 000 человек) – аутосомно-рецессивное заболевание, причина почти половины всех случаев сочетанной наследственной потери зрения и слуха [1]. В зависимости от тяжести нарушения слуха, вестибулярной дисфункции и возраста начала пигментного ретинита, CA подразделяется на три основных клинических подтипа – USH1, USH2 и USH3. USH1 – наиболее тяжелая форма, обусловленная мутациями в одном из генов: *MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1G* или *CIB2*. Три гена ассоциированы с USH2: *USH2A*, *ADGRV1* и *DFNB31*. USH3 – наиболее редкая форма, обусловленная мутациями в гене *CLRN1*.

**Цель:** охарактеризовать спектр мутаций у российских пациентов с CA.

### Материалы и методы

Обследовано 46 неродственных пациентов с признаками CA. Скрининг мутаций проводили методом NGS с использованием панели праймеров AmpliSeq Inherited Disease Panel (Thermo Fisher) и SureSelect Human All Exon V7 (Agilent). Поиск протяженных делеций в генах CA проводили методом MLPA с наборами SALSA MLPA P361 USH2Amix1, P362 USH2A mix2, P292 PCDH15 (MRC Holland).

### Результаты

Мутации в генах CA выявлены у 40 из 46 пациентов (87%), что соответствует показателям, полученным ранее в России и в мире [2,3]. У пациентов с USH1 выявлены мутации в генах *MYO7A* (73%), *CDH23* (7%), *PCDH15* (7%), и *USH1C* (13%). Наибольшую частоту (25%) показала мутация *MYO7A* p.Q18\*. Всего в гене *MYO7A* выявлено 11 мутаций, 6 из которых описаны нами впервые. Впервые описаны 2 новые мутации в гене *PCDH15*. У пациентов с USH2 выявлена 21 мутация гена *USH2A*, из которых 5 описаны впервые. Наибольшую частоту (50%) показала мутация *USH2A* p.W3955\* (14%).

Из 28 пациентов с USH2, у 4 выявлен генетический вариант *USH2A* с.8682–9A>G в компаунд-гетерозиготном состоянии с патогенными аллелями *USH2A*. Патогенность варианта *USH2A* с.8682–9A>G неочевидна [4]. Наше наблюдение позволяет предполагать либо его патогенность, либо его повышенную частоту в отечественной популяции. Анализ генотипов 120 индивидов

без признаков CA, полученных также с использованием AmpliSeq Inherited Disease Panel, показал отсутствие варианта с.8682–9A>G в контрольной выборке (0/240 хромосом), что говорит в пользу о его патогенности.

У двух пациентов без мутаций в генах CA выявлены мутации в генах несиндромального пигментного ретинита *RHO* и *RPGR*, что позволило уточнить клинический диагноз.

Таким образом, охарактеризован спектр мутаций у российских пациентов с CA, выявлены рекуррентные мутации, а также новые варианты в генах CA. Представлено свидетельство в пользу патогенности спорного генетического варианта *USH2A* с.8682–9A>G. Показана целесообразность проведения молекулярно-генетического анализа с использованием широкой панели NGS, включающей, наряду с генами CA, гены несиндромальных форм ПР.

### Литература

1. Bonnet C., Riahi Z., Chantot-Bastarud S., et al. An innovative strategy for the molecular diagnosis of Usher syndrome identifies causal biallelic mutations in 93% of European patients. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:1730–1738.
2. Иванова М.Е., Атарщиков Д.С., Демчинский А.М. и др. Изучение интерактома при синдроме Ашера в российской популяции для выбора приоритетных патогенетически ориентированных терапевтических подходов. *Клиническая офтальмология.* 2019;19(4):180–188.
3. Ivanova M.E., Trubilin V.N., Atarshchikov D.S., et al. Genetic screening of Russian Usher syndrome patients toward selection for gene therapy. *Ophthalmic genet.* 2018;39(6):706–713.
4. Neveling K., Collin R.W., Gilissen C., et al. Next-generation genetic testing for retinitis pigmentosa. *Hum Mutat.* 2012;33:963–972.

### References

1. Bonnet C., Riahi Z., Chantot-Bastarud S., et al. An innovative strategy for the molecular diagnosis of Usher syndrome identifies causal biallelic mutations in 93% of European patients. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:1730–1738.
2. Ivanova M.E., Atarshchikov D.S., Demchinsky A.M., et al. Izuchenie interaktoma pri sindrome Ashera v rossiyskoy populyatsii dlya vybora prioritnykh patogeneticheski orientirovannykh terapevicheskikh podkhodov [The study of interactome in Russian patients with Usher syndrome to select priority approaches in pathogenetically oriented treatment]. *Klinicheskaya oftal'mologiya* [Russian Journal of Clinical Ophthalmology]. 2019;19(4):180–188. (In Russ.)
3. Ivanova M.E., Trubilin V.N., Atarshchikov D.S., et al. Genetic screening of Russian Usher syndrome patients toward selection for gene therapy. *Ophthalmic genet.* 2018;39(6):706–713.
4. Neveling K., Collin R.W., Gilissen C., et al. Next-generation genetic testing for retinitis pigmentosa. *Hum Mutat.* 2012;33:963–972.