

Клинико-генетические корреляции у пациентов с ABCA4-ассоциированными наследственными заболеваниями сетчатки глаза

Шеремет Н.Л.¹, Грушкэ И.Г.¹, Жоржоладзе Н.В.¹, Ронзина И.А.¹,
Кадышев В.В.², Алексеева Е.А.², Танас А.С.², Стрельников В.В.²

1 — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11А,

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

Целью исследования было охарактеризовать клинико-генетические корреляции у пациентов с ABCA4-ассоциированными наследственными заболеваниями сетчатки (НЗС). Распространенная «мягкая» мутация ABCA4:p.G1961E была обнаружена у 20 из 54 больных, наблюдающихся с НЗС и имеющих, по крайней мере, одну мутацию в гене ABCA4. У 8 пациентов p.G1961E выявлена в компаунд-гетерозиготном состоянии с комплексной миссенс-мутацией p.[L541P;A1038V], у 6 – с другими миссенс-мутациями (p.N1805D; p.R1640W; p.P1088T; p.L541P; p.P1380L; p.R1640Q). В нашей выборке у пациентов с длительностью заболевания от 9 лет мутация p.G1961E в 81% случаев ассоциирована с лёгким течением НЗС, даже при наличии второй тяжелой мутации, и является предиктором более легкого течения заболевания, в соответствии с базовой моделью клинико-генетических корреляций при ABCA4-ассоциированных заболеваниях.

Ключевые слова: наследственные заболевания сетчатки, болезнь Штаргардта, ABCA4, клинико-генетические корреляции

Для цитирования: Шеремет Н.Л., Грушкэ И.Г., Жоржоладзе Н.В., Ронзина И.А., Кадышев В.В., Алексеева Е.А., Танас А.С., Стрельников В.В. Клинико-генетические корреляции у пациентов с ABCA4-ассоциированными наследственными заболеваниями сетчатки глаза. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 40-41.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.40-41

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на 2020 год.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Phenotype-genotype correlations in patients with inherited ABCA4-associated retinal diseases

Sheremet N.L.¹, Grushke I.G.¹, Zhorzholadze N.V.¹, Ronzina I.A.¹, Kadyshchev V.V.², Alekseeva E.A.², Tanas A.S.², Strelnikov V.V.²

1 — Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo St. 11A, Moscow, 119021, Russia

2 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechie St.1, Moscow, 115522, Russia

The aim of this study was to characterize phenotype-genotype correlations in patients with ABCA4-associated IRDs. By NGS, we have identified the widespread “mild” ABCA4 mutation p.G1961E in 20 of 54 IRD patients with at least one mutation in the ABCA4 gene. In 8 patients, p.G1961E was in combination with a complex missense mutation p. [L541P; A1038V], in six – in combination with other missense mutations (p.N1805D; p.R1640W; p. P1088T; p.L541P; p.P1380L; p.R1640Q). In 81% of our patients with a disease course of 9 years or more, the p.G1961E mutation is associated with mild disease, even in the presence of a second severe mutation, and is a predictor of a milder phenotype, in accordance with the basic model of phenotype-genotype correlations in ABCA4-associated diseases.

Keywords: Inherited retinal diseases, Stargardt disease, ABCA4 gene, phenotype-genotype correlations

For citation: Sheremet N.L., Grushke I.G., Zhorzholadze N.V., Ronzina I.A., Kadyshchev V.V., Alekseeva E.A., Tanas A.S., Strelnikov V.V. Phenotype-genotype correlations in patients with inherited ABCA4-associated retinal diseases. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 40-41 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.40-41

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.

Conflict of Interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Учитывая, что многочисленные мутации гена *ABCA4* могут быть причиной различных наследственных заболеваний сетчатки (НЗС), многие исследователи пытаются объяснить широкий спектр заболеваний сетчатки, вызванных мутациями в *ABCA4*, и построить модели клинико-генетических корреляций. Согласно упрощенной модели, у пациентов с двумя тяжелыми мутациями развивается пигментная аблаторфия, с одной тяжелой и одной умеренной мутацией — палочко-колбочковая дистрофия, с одной тяжелой и одной мягкой мутацией — болезнь Штаргардта (БШ) [1]. Эта базовая модель настолько проста, что некоторые авторы ставили под сомнение её предсказательный потенциал [2].

Цель: охарактеризовать клинико-генетические корреляции у пациентов с *ABCA4*-ассоциированными НЗС.

Материалы и методы

Исследование проведено в группе 79 неродственных пациентов с признаками наследственных форм дистрофии сетчатки и их родственников. Скрининг мутаций в гене *ABCA4* проводили методом высокопроизводительного параллельного секвенирования (ВПС) ДНК лимфоцитов периферической крови по технологии, опубликованной авторами ранее [3]. Для верификации выявленных мутаций и для анализа сегрегации в семьях применяли секвенирование ДНК по Сэнгеру. Для оценки клинико-генетических корреляций все пациенты с выявленными мутациями в гене *ABCA4* в зависимости от функциональных изменений сетчатки были разделены на три группы: с легким, среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

Результаты

По результатам ВПС мутации в гене *ABCA4* выявлены в 68% случаев (54 пациента), из них полное молекулярно-генетическое подтверждение диагноза БШ (две мутации) получено в 87%. Распространенная «мягкая» мутация p.G1961E обнаружена у 20 больных и в 81% случаев она ассоциирована с лёгким течением даже при наличии второй тяжелой мутации. Комплексная миссенс-мутация p.[L541P;A1038V], которая также считается одной из частых и классифицируется многими авторами как «тяжелая» [4], выявлена у 23 пациентов, в том числе у 8 пациентов в компауд-гетерозиготном состоянии с мутацией p.G1961E. При сравнении показателей пациентов с мутацией p.G1961E (1гр.), с тяжелой комплексной мутацией p.[L541P;A1038V]

(2 гр.) и при сочетании этих мутаций (3 гр.) было выявлено, что дебют НЗС в 1 гр. наступал значимо позже, а клинические изменения соответствовали более легкому течению заболевания по сравнению с пациентами 2 гр. В то же время клинические характеристики НЗС у пациентов 3 гр. не имели статистически значимых отличий от 1-й группы. Несмотря на более легкое течение заболевания у пациентов 1 гр., у 75% из них обнаружены выраженные в разной степени изменения общей электроретинограммы.

В настоящем исследовании у пациентов с длительностью заболевания от 9 лет мутация p.G1961E в 81% случаев ассоциирована с лёгким течением НЗС, даже при наличии второй тяжелой мутации, и является предиктором более легкого течения заболевания в соответствии с базовой моделью клинико-генетических корреляций при *ABCA4*-ассоциированных заболеваниях. Опубликованные ранее случаи несоблюдения этой модели в семьях с мутацией *ABCA4*:p.G1961E могут объясняться неполным генотипированием, применявшимся до широкого внедрения в практику методов ВПС.

Литература

1. Maugeri A., Klevering B.J., Rohrschneider K., et al. Mutations in the *ABCA4* (*ABCR*) gene are the major cause of autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2000; 67(4): 960–966.
2. Beit-Ya'acov A., Mizrahi-Meissonnier L., Obolensky A., et al. Homozygosity for a novel *ABCA4* founder splicing mutation is associated with progressive and severe Stargardt-like disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(9): 4308–4314.
3. Карандашева К.О., Жоржоладзе Н.В., Шеремет Н.Л. и др. Мутации криптических сайтов сплайсинга в некодирующих областях гена *ABCA4* при болезни Штаргардта. *Медицинская генетика.* 2016;15(6): 31–36.
4. Audere M., Rutka K., Šepetiene S., Lāce B.. Presentation of complex homozygous allele in *ABCA4* gene in a patient with retinitis pigmentosa. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2015; Article ID 452068.

References

1. Maugeri A., Klevering B.J., Rohrschneider K., et al. Mutations in the *ABCA4* (*ABCR*) gene are the major cause of autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2000; 67(4): 960–966.
2. Beit-Ya'acov A., Mizrahi-Meissonnier L., Obolensky A., et al. Homozygosity for a novel *ABCA4* founder splicing mutation is associated with progressive and severe Stargardt-like disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(9): 4308–4314.
3. Karandasheva K.O., Zhorzholadze N.V., Sheremet N.L., et al. Mutatsii kripticheskikh saytov splaysinga v nekdiruyushchikh oblastyakh gena *ABCA4* pri bolezni Shtargardt [Cryptic splice site mutations in the non-coding regions of the *ABCA4* gene in Stargardt disease patients]. *Meditsinskaya genetika* [Medical Genetics]. 2016;15(6):31–36. (In Russ.)
4. Audere M., Rutka K., Šepetiene S., Lāce B.. Presentation of complex homozygous allele in *ABCA4* gene in a patient with retinitis pigmentosa. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2015; Article ID 452068.