

Генетическое разнообразие буллезного эпидермолиза у российских больных

Коталевская Ю.Ю.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
129110 г. Москва, ул. Щепкина 61/2

Буллезный эпидермолиз (БЭ) относится к группе редких генных дерматозов и отличается высокой генетической гетерогенностью. В настоящем исследовании представлены первые результаты обследования 305 российских пациентов с БЭ, у которых выявлено 217 генетических вариантов в 8 генах – *KRT5*, *KRT14*, *KLHL24*, *COL17A1*, *LAMB3*, *COL7A1*, *FERMT1*, *TGM5*. Из 217 вариантов 96 (44,2%) были впервые выявлены. Рассмотрено генетическое разнообразие выявленных вариантов при разных клинических типах БЭ.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз, молекулярно-генетическое исследование, редкие болезни, генодерматозы, генетическое разнообразие.

Для цитирования: Коталевская Ю.Ю. Генетическое разнообразие буллезного эпидермолиза у российских больных. *Медицинская генетика* 2021; 20(11): 45–48.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.11.45-48

Автор для корреспонденции: Коталевская Юлия Юрьевна, e-mail: kotalevskaya@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено в рамках проекта Благотворительного фонда «БЭЛА. Дети-бабочки» по генетическому обследованию подопечных при финансовой поддержке Фонда Президентских грантов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.11.2021.

Genetic diversity of epidermolysis bullosa in Russian patients

Kotalevskaya Yu.Yu.

Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI")
61/2, Schepkina st., Moscow, 129110, Russian Federation

Epidermolysis bullosa (EB) is the group of rare genodermatoses and is characterized by high genetic heterogeneity. The article presents the first results of the examination of 305 Russian patients with epidermolysis bullosa. The 217 genetic variants were identified in 8 genes - *KRT5*, *KRT14*, *KLHL24*, *COL17A1*, *LAMB3*, *COL7A1*, *FERMT1*, *TGM5*. The 96 (44.2%) variants from the 217 were identified for the first time. The genetic diversity of the identified variants in different clinical types of EB is considered.

Keywords: epidermolysis bullosa, genetic test, rare diseases, genodermatosis, genetic diversity.

For citation: Kotalevskaya Yu.Yu. Genetic diversity of epidermolysis bullosa in Russian patients. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(11): 45–48. (In Russ.)

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.11.45-48

Corresponding author: Yulia Y. Kotalevskaya, e-mail: kotalevskaya@mail.ru

Funding. The research was carried out within the project of the Charitable Foundation "BELA. Butterfly children" on genetic testing of wards with financial support from the «Presidential Grants Fund».

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

Accepted: 10.11.2021.

Введение

Буллезный эпидермолиз (БЭ, механобуллезная болезнь) — гетерогенная группа редких наследственных заболеваний, характеризующихся хрупкостью кожи и слизистых оболочек, образованием пузырей и эрозий в результате малейших травм. Наследуется по аутосомно-доминантному (АД) и аутосомно-рецессивному (АР) типам.

БЭ включает в себя более 30 фенотипов, которые отличаются выраженным клиническим разно-

образием. В настоящее время известно более 20 генов, экспрессирующихся в различных слоях кожи (в дермо-эпидермальном соединении, зоне базальной мембраны и т.д.), генетические изменения в которых приводят к недостаточной функциональной активности или отсутствию этих белков. В результате даже незначительное механическое воздействие вызывает нарушение структурной целостности и прочности кожи [1, 2].

Классификация БЭ основана на принципах «этажности» или «луковой шелухи», то есть включает молекулярные, морфологические, клинические и генеалогические сведения. Выделяют 4 основных типа БЭ: простой (ПБЭ), пограничный (ПоБЭ), дистрофический (ДБЭ) и синдром Киндлер (СК). Кроме того, в последнем пересмотре консенсуса по классификации БЭ выделены другие группы заболеваний, проявляющиеся хрупкостью кожи [3].

Генетическая эпидемиология БЭ активно изучается. В США и многих европейских странах ведутся регистры больных с БЭ, но в других регионах такие данные только накапливаются.

Целью данной работы стало изучение генетического разнообразия БЭ у российских пациентов.

Методы

Обследовано 305 пациентов — подопечных Благотворительного фонда «БЭЛА. Дети-бабочки». Всем пациентам диагноз был установлен на основании клинических проявлений, при направлении на исследование распределение оказалось следующим: ПБЭ — 66 пациентов, ПоБЭ — 3 пациента, ДБЭ — 95 пациентов, неуточненный тип БЭ — 141 пациент. Молекулярно-генетическое исследование выполнялось в лабораториях ООО «Геноаналитика» и АО «ЦГРМ «ГЕНЕТИКО» методом секвенирования нового поколения (NGS) и включало исследование панели генов, ассоциированных с БЭ (*KRT5*, *KRT14*, *LAMB3*, *LAMA3*, *LAMC2*, *COL17A1*, *MMP1*, *ITGB4*, *ITGA6*, *PLEC1*, *PKP1*, *DSP*, *KIND1*, *COL7A1*, *DST*, *EXPH5*, *ITGA3*), полноэкзомное секвенирование. Биоинформатический анализ клинической значимости выявленных вариантов проводился согласно критериям для интерпретации патогенности вариантов нуклеотидной последовательности [4].

Результаты

В исследование были включены 263 ребенка и 42 взрослых с различными клиническими типами БЭ, из них 139 лиц мужского и 166 женского пола. По этническому составу большинство пациентов идентифицируют себя как русские — 210/305 (68,9%) человек, 40/305 пациентов относят себя к народам Дагестана, также среди обследованных есть татары — 8/305, чеченцы — 3/305, армяне — 2/305, бурятка, алтайка, азербайджанец, таджик, афганец. По оставшимся 37/305 пациентам нет сведений об их национальной принадлежности.

У обследованных нами пациентов было выявлено 217 генетических вариантов в 8 генах, ответствен-

ных за развитие БЭ: *KRT5*, *KRT14*, *KLHL24*, *COL17A1*, *LAMB3*, *COL7A1*, *FERMT1*, *TGM5*.

Из всех выявленных генетических вариантов 121/217 (55,8%) вариант был ранее описан как патогенный при БЭ, а 96/217 (44,2%) вариантов были впервые выявлены. При этом 70/96 новых вариантов были классифицированы как вероятно патогенные, а 26/96 — как варианты неопределенного значения. Из 70 новых вероятно патогенных вариантов 13 выявлены в гомозиготном состоянии в генах *LAMB3*, *COL7A1*, *FERMT1* у пациентов с ПоБЭ, РДБЭ и СК соответственно. Выявленные варианты распределились следующим образом по типам мутаций: аминокислотные замены — 109/217 (50,2%) вариантов; делеции и дупликации — 31/217 (14,3%) и 14/217 (6,5%) соответственно; мутации сайта сплайсинга — 33/217 (15,2%) варианта; нонсенс-мутации — 29/217 (13,4%) вариантов; потеря старт-кодона — 1/217 (0,5%) вариант.

Наибольшую группу, 197/305 (64,6%) человек, составили пациенты с вариантами в гене *COL7A1*, отвечающим за развитие АД и АР ДБЭ. Распределение оказалось следующим: с АР ДБЭ — 156 (79,2%) пациентов, с АД ДБЭ — 41 (20,8%) пациент. В гене *COL7A1* выявлено 140/217 (64,5%) генетических вариантов, из них 65 новых. При АД ДБЭ выявлено 20/140 генетических вариантов, из них 4 новых варианта. При АР ДБЭ выявлено 120/140 вариантов, из которых 61 новый вариант. Из 61 варианта 10 выявлено в гомозиготном состоянии: 8/10 у пациентов, родом из Дагестана, 1/10 у пациентки славянского происхождения и 1/10 у пациента афганского происхождения от кровнородственного брака с тяжелым течением АР ДБЭ.

Вторая группа, 78/305 (25,6%) пациентов, с вариантами в генах, отвечающих за развитие АД и АР ПБЭ. В данной группе пациентов выявлено 50/217 (23%) генетических вариантов, 1 вариант в гомозиготном состоянии в гене *KRT14* и 49 в гетерозиготном состоянии в 3 генах, отвечающих за АД ПБЭ: 23 варианта в *KRT5*, 25 — в *KRT14* и 2 — в *KLHL24*. Из 49 вариантов 10 (20,4%) оказались новыми, из них 1/10 вариант, с.592A>C (p.T198P) в гене *KRT5*, встретился у троих неродственных пациентов и 1/10 вариант, с.1235T>C (p.I412T) в гене *KRT14*, — у двоих сибсов из одной семьи. В большинстве случаев ПБЭ наследуется по АД типу, реже встречается АР наследование. Так, у двух неродственных пациентов, родом из Средней Азии, выявлен патогенный вариант с.612T>A (p.Y204*) в гомозиготном состоянии в гене *KRT14*, из них одна пациентка имеет 2 моногенных заболевания — АР ПБЭ и несовершенный остеогенез, данный случай описан ранее [5]. Ген *KLHL24* отвечает за раз-

вите синдромальной формы ПБЭ, характеризующейся средней степенью тяжести течения кожного процесса и развитием кардиомиопатии с возрастом. Наследуется по АД типу и относится к редким подтипам БЭ. У 3 пациентов выявлены 2 генетических варианта в гене *KLHL24*: у 2 пациентов ранее описанный вариант, с.1A>G (p.Met1?) [6] и у 1 пациента новый вероятно патогенный вариант с.23del (p.Arg8AsnfsTer2).

Третья группа включала 14/305 (4,6%) пациентов с вариантами в генах *COL17A1* и *LAMB3*, ответственных за развитие ПоБЭ, АР тип наследования. Всего выявлено 17/217 (7,8%) вариантов, из них 9 в гене *COL17A1*, все ранее не описаны, один из них, с.2488G>A (p.G830R), выявлен у 2 неродственных пациентов родом из Дагестана и Чеченской республики. В гене *LAMB3* выявлено 8/17 генетических вариантов, 5 из которых новые, при этом один из вариантов был выявлен в компаунд-гетерозиготном состоянии с известным патогенным вариантом у 3 sibсов.

Четвертая группа включала 5/305 (1,6%) пациентов с вариантами в гене *FERMT1*, отвечающем за развитие СК, АР тип наследования. В гене *FERMT1* выявлено 5 генетических вариантов, 4 из которых новые. Один вариант, с.1139+1G>A, выявлен у 2 sibсов в гомозиготном состоянии, второй, с.1171C>T (p.Gln391Ter), обнаружен у одной взрослой пациентки с тяжелым течением СК также в гомозиготном состоянии, а два других, с.1088delT (p.L363fs*39) и с.778delC (p.Q260fs*21), — в компаунд-гетерозиготном состоянии у одного пациента.

Отдельно можно выделить группу из 11/305 (3,6%) пациентов с вариантами в гене *TGM5*, отвечающем за развитие синдрома шелушащейся кожи с АР типом наследования. Согласно последней классификации, данная нозология выделена в отдельную группу заболеваний с хрупкостью кожи — заболевания, проявляющиеся шелушением [3]. Ранее синдром шелушащейся кожи являлся подтипом ПБЭ [2], т.к. клинические проявления очень схожи с локализованным подтипом ПБЭ [7]. В гене *TGM5* выявлено 5 генетических вариантов, 3 из которых новые. Один новый вариант с.863-1G>A был выявлен в компаунд-гетерозиготном состоянии с известным патогенным вариантом. Два других варианта, с.106G>A (p.G36S) и с.941T>C (p.I314T), были классифицированы как варианты с неизвестным клиническим значением и выявлены у одной пациентки в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Выводы

БЭ имеет разнообразную генетическую структуру, а клинические фенотипы могут быть результатом изменений более чем в 20 генах [3].

В большинстве случаев, диагноз БЭ является клинически очевидным, однако учитывая сложную классификацию, в частности 4 типа и множество подтипов, наследование по АД и АР типам, даже определение главных типов БЭ зачастую клинически затруднено. Уточнение типа и подтипа БЭ имеет важное прогностическое значение в отношении естественного течения заболевания, возможных осложнений, а также прогноза дальнейшего деторождения в семьях. Проведенное исследование внесло вклад в изучение генетического разнообразия российский пациентов с БЭ, а также позволило уточнить клинические типы БЭ у большинства обследованных пациентов и провести медико-генетическое консультирование.

Литература

1. Файн Дж.-Д., Хинтнер Х. Буллезный эпидермолиз / Пер. с англ. под ред. Ю.Ю. Коталевской. — М.: Практика, 2014. — С. 358.
2. Fine J.-D., Bruckner-Tuderman L., Eady R.A.J., Bauer E.A., Bauer J.W., Has C., et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1103–1126;
3. Has C., Bauer J., Bodemer C., Bolling M., Bruckner-Tuderman L., et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br. J. Dermatol.*, 183: 614–627. <https://doi.org/10.1111/bjd.18921>
4. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019;18(2):3–23. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
5. Марычева Н.М., Коталевская Ю.Ю., Асанов А.Ю., Волгина С.Я. Редкий случай сочетания несовершенного остеогенеза и буллезного эпидермолиза. *Журнал международной медицины*. 2014; 6(11): 53–55.
6. Lee J.Y.W., Liu L., Hsu C.K., Aristodemou S., Ozoemena L., Og-boli M., Moss C., Martinez A.E., Mellerio J.E., McGrath J.A. Mutations in KLHL24 Add to the Molecular Heterogeneity of Epidermolysis Bullosa Simplex. *J Invest Dermatol*. 2017 Jun; 137(6):1378–1380. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.004.
7. Kiritsi D., Cosgarea I., Franzke C.W. et al. Acral peeling skin syndrome with TGM5 gene mutations may resemble epidermolysis bullosa simplex in young individuals. *J Invest Dermatol*. 2010; 130:1741–6. DOI: 10.1038/jid.2010.23

Reference

1. Fayn Dzh.-D., Khintner Kh. Bulleznyy epidermoliz. Transl. from English, ed by Yu.Yu. Kotalevskaya. Moscow: Praktika; 2014. p. 358. (In Russ).
2. Fine J.-D., Bruckner-Tuderman L., Eady R.A.J., Bauer E.A., Bauer J.W., Has C., et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1103–1126;
3. Has C., Bauer J., Bodemer C., Bolling M., Bruckner-Tuderman L., et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br. J. Dermatol*. 2020 Oct;183: 614–627. <https://doi.org/10.1111/bjd.18921>

4. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., Zaklyazminskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostianov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. Rukovodstvo po interpretatsii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redaktsiya 2018, versiya 2) [Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2)]. Meditsinskaya genetika [Medical genetics]. 2019; 18(2): 3-24 (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-24>.
5. Marycheva N.M., Kotalevskaja Ju.Ju., Asanov A.Ju., Volgina S.Ja. Redkij sluchaj sochetaniya nesovershennogo osteogeneza i bulleznogo jepidermoliza [A rare case of a combination of osteogenesis imperfecta and epidermolysis bullosa] *Zhurnal mezhdunarodnoj mediciny* [Journal of International Medicine] 2014; 6(11):53-55. (In Russ.)
6. Lee JYW, Liu L., Hsu CK, Aristodemou S., Ozoemena L., Ogboli M., Moss C., Martinez A.E., Mellerio J.E., McGrath J.A. Mutations in KLHL24 Add to the Molecular Heterogeneity of Epidermolysis Bullosa Simplex. *J Invest Dermatol.* 2017 Jun;137(6):1378-1380. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.004.
7. Kiritsi D, Cosgarea I, Franzke CW et al. Acral peeling skin syndrome with TGM5 gene mutations may resemble epidermolysis bullosa simplex in young individuals. *J Invest Dermatol.* 2010; 130:1741-6. DOI: 10.1038/jid.2010.23