

# Метод скрининга частых инсерций/делеций в гене *ATP7B*

Баязутдинова Г. М.<sup>1</sup>, Щагина О. А.<sup>1</sup>, Карунас А. С.<sup>2</sup>, Поляков А. В.<sup>1</sup>, Хуснутдинова Э.К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

115478, Москва, ул.Москворечье, д.1;

<sup>2</sup>Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

450054, Уфа, ул. Проспект Октября, д. 71

Болезнь Вильсона-Коновалова — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание. Причиной болезни являются патогенные варианты в гене *ATP7B*, среди которых нередко встречаются инсерции и делеции. В данной работе проведено исследование частот инсерций/делеций в гене *ATP7B* в выборке пробандов с направительным диагнозом «болезнь Вильсона-Коновалова». На основании полученных данных создана простая и информативная система поиска частых инсерций/делеций в этом гене. В систему вошли следующие инсерции/делеции: с.1770insT, с.2304insC, с.2532delA, с.3036insC, с.3402delC, с.3627\_3642del4, с.3649\_3654del6, с.[3942delCA;3947delG]. Их суммарная частота составила 14,9%.

**Ключевые слова:** инсерции/делеции в гене *ATP7B*, ген *ATP7B*, болезнь Вильсона-Коновалова

**Для цитирования:** Баязутдинова Г.М., Щагина О.А., Карунас А. С., Поляков А. В, Хуснутдинова Э.К. Метод скрининга частых инсерций/делеций в гене *ATP7B*. *Медицинская генетика* 2019; 18(1): 8-12

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2019.01.8-12

**Автор для корреспонденции:** Баязутдинова Гульнара Маратовна, e-mail: bayazguln@yandex.ru

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

**Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 04.09.2018

## The method of screening for frequent insertion/deletion in *ATP7B* gene

Bayazutdinova G.M.<sup>1</sup>, Shagina O.A.<sup>1</sup>, Karunas A.S.<sup>2</sup>, Polyakov A.V.<sup>1</sup>, Khusnutdinova E.K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Centre for Medical Genetics

115478, Moscow, st. Moskvorechye, 1;

<sup>2</sup>Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Science,

450054, Ufa, Pr. Oktyabrya, 71

Wilson-Konovalov's disease (WD) is a rare inborn disease characterized by excess accumulation of copper in parenchymal tissues. WD is caused by pathogenic variants in the *ATP7B* gene, such as missense variants, insertion/deletion. The results of study of allelic frequencies of insertion/deletion in *ATP7B* gene in Russian WD-patients are presented in this research. The mutations: c.1770insT, c.2304insC, c.2532delA, c.3036insC, c.3402delC, c.3627\_3642del4, c.3649\_3654del6, c.[3942delCA;3947delG] were included to the screening system for frequent ins/del in *ATP7B* gene.

**Keywords:** insertion/deletions in *ATP7B* gene, *ATP7B* gene. Wilson's disease, Wilson-Konovalov's disease

**For citation:** Bayazutdinova G., Shagina O., Carunas A., Polyakov A., Khusnutdinova E. The method of screening for frequent insertion/deletion in *ATP7B* gene. *Medical genetics* 2019; 18(1): 8-12 (in Russian).

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2019.01.8-12

**Corresponding author:** Gulnara M. Bayazutdinova, e-mail: bayazguln@yandex.ru.

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 04.09.2018

## Введение

Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова, гепатоцеребральная дистрофия, БВК) — тяжелое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание. Данная патология проявляется нарушениями в работе гепато-билиарной системы, других

parenхиматозных органов и мозга, вследствие избыточного накопления меди [1].

В мире БВК распространена с частотой 1—9 на 100 000 населения, носителем заболевания является каждый 60—100-й человек [2,3]. В Российской Федерации частота носительства данного заболевания составляет 1:67, а расчетная частота болезни — 1:17740 жителей [4].

Причиной БВК являются мутации в гене, кодирующем АТФазу Р-типа — трансмембранный переносчик ионов меди [5]. На сегодняшний день описано более 800 патогенных вариантов в этом гене [6].

Спектр мутаций в гене *ATP7B* различается у разных народов. Наиболее частым патогенным вариантом в Европе является замена цитозина на аденин в положении 3207 [7]. Именно эта мутация — самая частая причина БВК и в России. Аллельная частота мутации с.3207C>А у российских больных гепатоцеребральной дистрофией составляет 51% [4]. Учитывая большой размер гена *ATP7B* (21 экзон), а также трудности дифференциальной диагностики БВК, возникает необходимость создания эффективной диагностической тест-системы для поиска других частых патогенных вариантов в данном гене. Помимо миссенс-мутаций нередко к развитию данного заболевания приводят инсерции и делеции [6,8]. Показано, что в разных странах распространены эндемичные инсерции/делеции, характерные для конкретных популяций. Так, в Сардинии основной причиной БВК является делеция в промоторной области гена *ATP7B* -441/-427del, которую содержали 92% хромосом в выборке пациентов с данным диагнозом [9]. В Башкортостане описана эндемичная и повторяющаяся делеция с.[3942delCA;3947delG] [10]. Знание особенностей спектра патогенных вариантов в гене *ATP7B* у российских больных позволит оптимизировать, упростить и удешевить молекулярно-генетическую диагностику БВК.

Целью настоящей работы явился анализ инсерций/делеций в гене *ATP7B* в выборке российских пациентов с БВК, определение их аллельных частот и оптимизация ДНК-диагностики БВК.

## Материалы и методы

Выделение ДНК из цельной крови проводилось набором реактивов Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколам производителя. Выделение ДНК из сухих пятен крови на фильтровальной бумаге проводилось с использованием набора реактивов DIAtom DNA Prep100 kit (IsogeneLab. Ltd., Россия).

Поиск инсерций/делеций в гене *ATP7B* проведен у 462 неродственных российских пробандов с направительным диагнозом *болезнь Вильсона-Коновалова*. Все больные были направлены на исследование врачами-генетиками из разных регионов Российской Федерации с марта 2006 по декабрь 2017 годов.

Инсерции/делеции анализировали методом мультиплексной ПЦР в двух системах. Результаты ПЦР визуализировали с использованием электрофореза в 10%

полиакриламидном геле, соотношение акриламид/бисакриламид 19/1.

Дизайн олигонуклеотидных праймеров осуществлен в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ», синтез — в ЗАО «Евроген», Москва.

Последовательности праймеров выбирали согласно базе данных GeneBank. В качестве референсной использовали последовательность NM\_000053. Использованы последовательности гена *ATP7B*, фланкирующие варианты с.845delT, с.1310\_1343del4, с.1770insT, с.2304insC, с.2532delA, с.3036insC, с.3140delA, с.3402delC, с.3472\_3482del11, с.3627\_3630del4, с.3649\_3654del6, с.[3942delCA;3947delG]. Длины исследуемых фрагментов были выбраны таким образом, чтобы составить две мультиплексные системы. Система 1 предназначена для анализа 7 патогенных вариантов в шести амплифицируемых фрагментах с длинами в норме от 66 до 124 п.н. Система 2 — для исследования пяти патогенных вариантов, длина фрагментов от 71 до 127 п.н. По результатам анализа выборки больных БВК варианты, которые встретились хотя бы один раз, были объединены в единую систему.

Определение нуклеотидной последовательности гена *ATP7B* проводили методом прямого секвенирования продукта ПЦР как с прямого, так и с обратного праймера, на основе ферментативного сиквенса по Сэнгеру. В качестве матрицы для проведения сиквенса использовали фрагменты, полученные после ПЦР. Автоматическое секвенирование проводилось согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABIPrism 3100 (AppliedBiosystems).

## Результаты

На основании анализа баз данных мутаций гена *ATP7B* (HGMD, Wilson Disease Mutation Database, LOVD), публикаций российских авторов были отобраны 10 инсерций и делеций, которые неоднократно встречались у больных гепатолентикулярной дегенерацией славянского происхождения (из стран Восточной и Центральной Европы: Польши, Чехии, Германии, Сербии, Словакии и др.) [6,10,11,12].

По результатам ретроспективного анализа данных прямого автоматического секвенирования гена *ATP7B* у пробандов, обратившихся в лабораторию ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ» в период с 2005 по 2014 гг., для дальнейшего анализа были отобраны варианты с.1770insT (p.Gly591TrpfsTer15) и с.3036insC (p.Lys1013GlnfsTer13), которые неоднократно встретились у российских больных. Информация обо всех отобранных для анализа вариантах суммирована в табл. 1, всего было отобрано 12 вариантов.

С использованием двух систем поиска инсерций/делений были исследованы образцы ДНК 409 пробандов из 462 с направительным диагнозом *болезнь Вильсона-Коновалова* (образцы ДНК пациентов, у которых частая мутация с.3207C>A обнаружена в гомозиготном состоянии в данное исследование включены не были, так как диагноз БВК у них уже подтвержден). В результате анализа патогенный вариант с.1770insT обнаружен на 3 хромосомах больных, инсерция с.2304insC обнаружена на 20 хромосомах, с.2532delA — на 3 хромосомах, с.3036insC — на 11 хромосомах, с.3402delC — на 11, с.3649\_3654del6 — на 3, с.[3942delCA;3947delG] — на 8 хромосомах. Патогенные варианты с.845delT, с.1310\_1343del4, с.3140delA, с.3472\_3482del11, с.3627\_3630del4 не встретились ни разу (табл. 2).

**Таблица 1.** Названия ins/del в гене *ATP7B*, выбранных для исследования.

Название ins/del	Изменение в белке ATP7B	Источник
c.845delT	p.Leu282ProfsTer2	[8,11]
c.1310_1343del4	p.Gln447LeufsTer50	[11]
c.1770insT	p.Gly591TrpfsTer15	Собственные данные
c.2304insC	p.Met769HisfsTer26	[8,11]
c.2532delA	p.Val845SerfsTer28	[8,11]
c.3036insC	p.Lys1013GlnfsTer13	Собственные данные
c.3140delA	p.Asp1047ValfsTer75	[8,11]
c.3402delC	p.Ala1135GlnfsTer13	[8,11]
c.3472_3482del11	p.Gly1158PhefsTer2	[11]
c.3627_3630del4	p.Gln1210AlafsTer8	[6,11]
c.3649_3654del6	p.Val1217_Leu1218del	[11]
c.[3942delCA;3947delG]	p.Lys1315_Arg1316del/insGlu	[10]

**Таблица 2.** Число хромосом с обнаруженными инсерциями/делениями в гене *ATP7B* и их аллельные частоты.

Мутация	Число хромосом с мутацией	Аллельные частоты (данное исследование)
c.845delT	-	-
c.1310_1343del4	-	-
c.1770insT	3	0,8%
c.2304insC	20	5,1%
c.2532delA	3	0,8%
c.3036insC	11	2,8%
c.3140delA	-	-
c.3402delC	11	2,8%
c.3472_3482del11	-	-
c.3627_3630del4	-	-
c.3649_3654del6	3	0,8%
c.[3942delCA;3947delG]	8	2,0%
Всего	59	14,9%

Все обнаруженные варианты были подтверждены методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. У троих пробандов с изменениями электрофоретической подвижности во фрагменте, содержащем локализованные рядом друг с другом варианты с.3649\_3654del6 и с.3627\_3630del4 была выявлена делеция 6 нуклеотидов с.3649\_3654del6.

Ранее, данная выборка (n=462) исследовалась на носительство патогенного варианта с.3207C>A, являющегося самой частой причиной БВК в Европе. Была рассчитана аллельная частота этой мутации (0,51), на основании чего ожидаемое число больных гепатолентикулярной дегенерацией в данной выборке составило 198 человек [4]. Поэтому дальнейший расчет аллельных частот обнаруженных инсерций/делений производился для ожидаемого числа больных БВК в данной выборке.

Результаты расчетов аллельных частот инсерций/делений в гене *ATP7B* представлены в табл. 2.

На основании полученных данных была сформирована единая система поиска частых инсерций/делений в гене *ATP7B* у российских пациентов с диагнозом *болезнь Вильсона-Коновалова*, в которую вошли восемь частых инсерций/делений: с.1770insT, с.2304insC, с.2532delA, с.3036insC, с.3402delC, с.3627\_3642del4, с.3649\_3654del6, с.[3942delCA;3947delG] (рис. 1). Мутация с.3627\_3630del4 была включена в данную систему, несмотря на отсутствие в выборке, так как она расположена в одном фрагменте с делецией с.3649\_3654del6.

Как видно из рисунка, система для детекции частых инсерций/делений представляет из себя мультиплекс, включающий 7 ПЦР-фрагментов с длинами в норме от 66 до 124 п. н. Шаг между фрагментами позволяет детектировать изменение электрофоретической подвижности, вызванное исследуемыми вариантами.

## Обсуждение

БВК — тяжелое аутосомно-рецессивное заболевание, при котором происходит избыточное накопление меди в организме из-за чего страдают печень и мозг. Клиническая картина заболевания характеризуется признаками печеночной недостаточности, неврологическими и психиатрическими расстройствами. При этом гепатоцеребральная дистрофия — одна из немногих наследственных болезней, для которой существует специфическая терапия [2]. Быстрая и своевременная молекулярно-генетическая диагностика БВК позволяет вовремя начать лечение и избежать тяжелых осложнений болезни [2].

На данный момент известно около 800 мутаций в гене *ATP7B*, среди них встречаются все типы мутаций,

но наибольшее число приходится на миссенс-мутации и малые делеции/инсерции [6]. Спектр и частоты мутаций в гене *ATP7B* различаются в разных странах [3].

Как упоминалось, расчетное ожидаемое число больных БВК в исследуемой выборке составило 198 человек, все дальнейшие расчеты осуществлялись для них.

У российских больных наиболее частой оказалась инсерция с.2304insC — ее аллельная частота составила 5,1%. Вариант с.2304insC выявлен у 19 неродственных пробандов: у одного в гомозиготном состоянии, у 18 — в гетерозиготном. Этот патогенный вариант неоднократно встречается на хромосомах больных гепатолентикулярной дегенерацией в различных странах мира: в России, Италии, Сербии, Турции, Британии, Албании, Болгарии, Чехии, Польше, Франции, Германии и др. [11, 13, 14]. Наибольшая частота данной инсерции отмечается в Сербии (11,6%) и Болгарии (11,2%) [15, 16].

Интересно отметить, что второй по частоте встречаемости инсерцией у российских больных (аллельная частота 2,8%) является ранее не описанный патогенный вариант с.3036insC. Вставка одного нуклеотида в позиции 3036 кДНК приводит к замене лизина на глутамин в положении 1013 протеина *ATP7B* и прекращению синтеза белка через 13 кодонов. Вариант с.3036insC встретился в изучаемой выборке у 10 больных: у одного в гомозиготном состоянии и у 9 больных — в гетерозиготном. Данный вариант нуклеотидной последовательности не встречается в базах Genome Aggregation Database (gnomAD) и Exome Aggregation Consortium (ExAc), поэтому можно предположить, что данная инсерция специфична для российских больных БВК.

Аллельная частота варианта с.3402delC в данной выборке так же составила 2,8%. Эта делеция была выявлена у 11 пробандов в гетерозиготном состоянии. Данный вариант неоднократно описан у больных гепатоцеребральной дистрофией из Украины, Бразилии, Болгарии, Германии, Польши, Венгрии и др. [11, 17]. Самая высокая частота данного патогенного варианта наблюдается у бразильских пациентов с БВК (11,4%) [18].

Аллельная частота варианта с.[3942delCA;3947delG], описанного ранее у больных гепатолентикулярной дегенерацией из Республики Башкортостан, в данной выборке составила 2%. Она выявлена у 8 неродственных больных (национальность больных не известна). Данный патогенный вариант был обнаружен на 22,2% хромосом башкирского и 18,2% хромосом татарского происхождения в республике Башкортостан [10]. В исследованной выборке данная мутация не была выявлена в гомозиготном состоянии ни у одного из пробандов.

На долю вариантов с.2532delA, с.3649\_3654del6 с.1770insT приходится по 0,8% хромосом больных. Каждый из этих вариантов встретился у трех больных

нашей выборки в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими вариантами. Делеция с.2532delA встречается у больных гепатолентикулярной дегенерацией болгарского, немецкого, турецкого, испанского, греческого, чешского, боснийского, словенского происхождения. Мутация с.3649\_3654del6 описана у больных финнов, британцев, венгров, израильтян, болгар с диагнозом *болезнь Вильсона-Коновалова* [11].

Патогенный вариант с.1770insT ранее не был описан как причина БВК. Данный вариант нуклеотидной последовательности не встречается в базах Genome Aggregation Database (gnomAD) и Exome Aggregation Consortium (ExAc). Инсерция с.1770insT приводит к замене глицина на триптофан в положении 591 в белке *ATP7B*, а через 15 кодонов в кодирующей последовательности гена образуется стоп-кодон.

Информативность разработанной системы поиска инсерций/делеций гена *ATP7B* у российских больных составляет 15% и, в сочетании с исследованием миссенс-варианта с.3207C>A, аллельная частота которого составляет 51%, позволяет у 44% пациентов с БВК подтвердить диагноз, а у 89% больных обнаружить хотя бы одну мутацию в гене *ATP7B*, не прибегая к сложным и дорогостоящим методам.

При проведении рутинной молекулярно-генетической диагностики БВК целесообразно сначала ис-

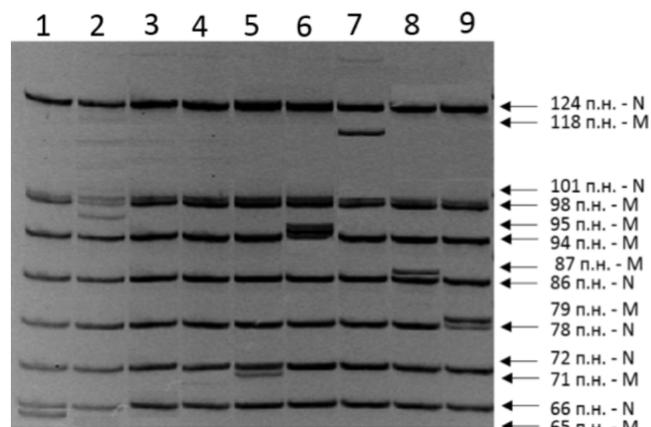


Рис. 1. Электрофореграмма системы поиска частых инсерций/делеций в гене *ATP7B*.

N-длина фрагмента соответствует норме, M-длина фрагмента при наличии инсерции/делеции.

Дорожка 1 — мутация с.2532delA в гетерозиготном состоянии, дорожка 2 — мутация с.[3942delCA;3947delG] в гетерозиготном состоянии, дорожки 3, 4 — частые инсерции/делеции не обнаружены, дорожка 5 — с.3402delC в гетерозиготном состоянии, дорожка 6 — мутация с.1770insT в гетерозиготном состоянии, дорожка 7 — патогенный вариант с.3649\_3654del6 обнаружен в гетерозиготном состоянии, дорожка 8 — инсерция с.2304insC в гетерозиготном состоянии, дорожка 9 — патогенный вариант с.3036insC в гетерозиготном состоянии.

следовать ДНК пациентов на наличие наиболее частых мутаций в гене *ATP7B*: миссенс-мутации с.3207C>A, инсерций/делеций с.1770insT, с.2304insC, с.2532delA, с.3036insC, с.3402delC, с.3627\_3642del14, с.3649\_3654del6, с.[3942delCA;3947delG]. Это позволяет существенно сэкономить время и материальные затраты на подтверждающую диагностику БВК.

Таким образом, результатом данной работы стали новые знания о спектре мутаций гена *ATP7B* у российских больных БВК. В результате исследования были определены аллельные частоты двух ранее не описанных патогенных вариантов: с.3036insC — частота 2,8% и с.1770insT — частота 0,8%. Было показано, что малые инсерции/делеции вносят существенный вклад в этиологию гепатолентикулярной дегенерации у российских больных. Итогом работы стала простая и информативная мультиплексная система для выявления частых инсерций и делеций, позволяющая быстро и эффективно проводить поиск молекулярно-генетических причин БВК.

### Список литературы

- Chen C, Shen B, Xiao JJ et al. Currently Clinical Views on Genetics of Wilson's Disease. *Chin Med J* 2015;128-13.
- Асанов А.Ю., Соколов А.А., Волгина С.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова. 2015.
- Ferenci P. Regional distribution of mutations of the *ATP7B* gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet.* 2006;Vol 120:151-159.
- Баязутдинова Г.М., Шагина О.А., Поляков А.В. Мутация с.3207C>A гена *ATP7B* — наиболее частая причина гепатолентикулярной дегенерации в России: частота и причина распространения. *Медицинская генетика*, 2018; 4: 25-30.
- Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet.* 1993; 5:344-350.
- <http://www.hgmd.cf.ac.uk>.
- Firneisz G, Lakatos PL, Szalay F. et al. Common mutations of *ATP7B* in Wilson disease patients from Hungary. *Am J Med Genet.* 2002;108(1):23-28.
- Chang JJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 142:19-34.
- Behari M, Pardasani V. Genetics of Wilsons disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:639-44.
- Карунас А.С., Магжанова А.Р., Магжанов Р.В. и др. Молекулярно-генетическое исследование болезни Вильсона в республике Башкортостан. *Медицинская генетика*, 2009; 8(8):41-48.
- <http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp>
- <https://databases.lovd.nl/shared/genes/ATP7B>
- Thomas GR, Roberts EA, Walshe JM, et al. Haplotypes and mutations in Wilson disease. *Am J Hum Genet.* 1995; 56:1315-1319.
- Figus A, Angius A, Loudianos G, et al. Molecular pathology and haplotype analysis of Wilson disease in Mediterranean populations. *Am J Hum Genet.* 1995;57:1318-1324.
- Tomic A, Dobricic V, Novakovic I, et al. Mutational analysis of *ATP7B* gene and the genotype-phenotype correlation in patients with Wilson's disease in Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2013; 70(5):457-462.
- Thomas GR, Forbes GR, Roberts EA, et al. The Wilson disease: spectrum of mutations and their consequences. *Nat Genet.* 1995; 9:210-217.
- Folhoffer A, Ferenci P, Csak T et al. Novel mutations of the *ATP7B* gene among 109 Hungarian patients with Wilson's disease. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2007;Vol.19:105-111.
- Deguti MM, Genschel J, Cancado EL et al. Wilson disease: novel mutation in the *ATP7B* gene and clinical correlation in Brazilian patients. *Hum Mutat.* 2004;23(4):398.

### References

- Chen C, Shen B, Xiao JJ et al. Currently Clinical Views on Genetics of Wilson's Disease. *Chin Med J* 2015;128-13.
- Asanov A.YU., Sokolov A.A., Volgina S.YA. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bolezni Vil'sona-Konovalo. [Federal clinical guidelines for Wilson disease diagnosis and treatment]. 2015.
- Ferenci P. Regional distribution of mutations of the *ATP7B* gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet.* 2006;Vol 120:151-159.
- Bayazutdinova G.M., Schagina O.A., Polyakov A.V. Mutaciya s.3207C>A gena *ATP7B* — naibolee chastaya prichina gepatolentikuljarnoj degeneracii v Rossii: chastota i prichina rasprostraneniya. [The study of common mutation p.H1069Q in *ATP7B* gene in Russian WD-patients]. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2018; 4: 25-30. (In Russ.)
- Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet.* 1993; 5:344-350.
- <http://www.hgmd.cf.ac.uk>.
- Firneisz G, Lakatos PL, Szalay F. et al. Common mutations of *ATP7B* in Wilson disease patients from Hungary. *Am J Med Genet.* 2002;108(1):23-28.
- Chang JJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 142:19-34.
- Behari M, Pardasani V. Genetics of Wilsons disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:639-44.
- Karunas A.S., Magzhanova A.R., Magzhanov R.V. Molekulyarno-geneticheskoe issledovanie bolezni Vil'sona v respublike Bashkortostan. [Molecular-genetic study of Wilson disease in Bashkortostan Republic]. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2009; 8(8):41-48.
- <http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp>
- <https://databases.lovd.nl/shared/genes/ATP7B>
- Thomas GR, Roberts EA, Walshe JM, et al. Haplotypes and mutations in Wilson disease. *Am J Hum Genet.* 1995; 56:1315-1319.
- Figus A, Angius A, Loudianos G, et al. Molecular pathology and haplotype analysis of Wilson disease in Mediterranean populations. *Am J Hum Genet.* 1995;57:1318-1324.
- Tomic A, Dobricic V, Novakovic I, et al. Mutational analysis of *ATP7B* gene and the genotype-phenotype correlation in patients with Wilson's disease in Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2013; 70(5):457-462.
- Thomas GR, Forbes GR, Roberts EA, et al. The Wilson disease: spectrum of mutations and their consequences. *Nat Genet.* 1995; 9:210-217.
- Folhoffer A, Ferenci P, Csak T et al. Novel mutations of the *ATP7B* gene among 109 Hungarian patients with Wilson's disease. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2007;Vol.19:105-111.
- Deguti MM, Genschel J, Cancado EL et al. Wilson disease: novel mutation in the *ATP7B* gene and clinical correlation in Brazilian patients. *Hum Mutat.* 2004;23(4):398.