

Анализ мутационного спектра гена *SLC26A4* и его вклада в этиологию наследуемой потери слуха у коренного населения Южной Сибири

Данильченко В.Ю.¹, Зыцарь М.В.¹, Маслова Е.А.^{1,2}, Бады-Хоо М.С.³, Морозов И.В.^{2,4}, Бондарь А.А.⁴, Посух О.Л.^{1,2}

1 — ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»
630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 10

2 — Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1

3 — Перинатальный центр Республики Тыва,
667000, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 159А

4 — ФГБНУ «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН»
630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 8

Мутации в гене *SLC26A4* являются частой причиной потери слуха во многих регионах мира. В работе приводятся результаты молекулярно-генетического анализа (с использованием секвенирования по Сэнгеру) последовательности гена *SLC26A4*, впервые проведенного в выборке пациентов с потерей слуха неустановленной этиологии (n=232) из Республик Тыва и Алтай. Установлены контрастные различия патогенетического вклада мутаций в гене *SLC26A4* в этиологию нарушения слуха у коренных жителей этих географически близких регионов: 28,2% – для тувинцев и 4,3% – для алтайцев. Выявлены как уже известные, так и новые патогенные варианты, а также широкий спектр полиморфных вариантов гена *SLC26A4*.

Ключевые слова: наследственная глухота, *SLC26A4*, DFNB4, коренное население Южной Сибири

Для цитирования: Данильченко В.Ю., Зыцарь М.В., Маслова Е.А., Бады-Хоо М.С., Морозов И.В., Бондарь А.А., Посух О.Л. Анализ мутационного спектра гена *SLC26A4* и его вклада в этиологию наследуемой потери слуха у коренного населения Южной Сибири. *Медицинская генетика* 2020; 19(7): 43–45.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.43-45

Автор для корреспонденции: Данильченко Валерия Юрьевна; e-mail: daniilchenko_valeri@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке бюджетных проектов ИЦиГ СО РАН № 0259-2019-0009 С-01, № 0259-2019-0010-С-01 и № 0324-2019-0041-С-01 и гранта РФФИ №17-29-06016_офи-м.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Analysis of the mutational spectrum of the *SLC26A4* gene and its contribution to the etiology of inherited hearing loss in the indigenous population of Southern Siberia

Danilchenko V.Yu.¹, Zytsar M.V.¹, Maslova E.A.^{1,2}, Bady-Khoo M.S.³, Morozov I. V.^{2,4}, Bondar A.A.⁴, Posukh O.L.^{1,2}

1 — Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
Prospect Lavrentyeva, 10, Novosibirsk, 630090, Russia

2 — Novosibirsk State University
Pirogova Str., 1, Novosibirsk, 630090, Russia

3 — Perinatal Center of the Republic of Tyva
Oyuna Kurcedi Str., 159A, Kyzyl, 667000, Russia

4 — Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
Prospect Lavrentyeva, 8, Novosibirsk, 630090, Russia

Mutations in the *SLC26A4* gene are a common cause of hearing loss in many regions of the world. This paper presents the results of molecular genetic analysis (by Sanger sequencing) of the *SLC26A4* sequence, first performed in the sample of patients with hearing loss of unknown etiology (n=232) from the Tyva Republic and the Altai Republic. Contrast differences of the pathogenic contribution of *SLC26A4* mutations to the etiology of hearing impairment were revealed in the indigenous peoples of these geographically close regions: 28.2% for Tuvinians and 4.3% for Altaians. Both known and novel pathogenic variants as well as a wide range of polymorphic variants were found in the *SLC26A4* gene sequence.

Key words: hereditary deafness, *SLC26A4*, DFNB4, indigenous population of Southern Siberia

For citation: Danilchenko V.Yu., Zytsar M.V., Maslova E.A., Bady-Khoo M.S., Morozov I. V., Bondar A.A., Posukh O.L. Analysis of the mutational spectrum of the *SLC26A4* gene and its contribution to the etiology of inherited hearing loss in the indigenous population of Southern Siberia. *Medical genetics*. 2020; 19(7): 43–45. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.43-45

Corresponding author: Danilchenko Valeriia Yuryevna; **e-mail:** danilchenko_valeri@mail.ru

Funding. Study was supported by the Budget Projects of Institute of Cytology and Genetics SB RAS #0259-2019-0009-C-01, #0259-2019-0010-C-01, #0324-2019-0041-C-01 and the RFBR grant #17-29-06016_ofi-m.

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Accepted: 20.05.2020

Изолированная наследственная глухота характеризуется уникальной генетической гетерогенностью: идентифицировано около 160 локусов и не менее 100 генов, ассоциированных с потерей слуха. Мутации в гене *SLC26A4* (MIM 605646, 7q22.3) приводят к рецессивно наследуемой потере слуха (DFNB4), как правило, сопровождающейся аномалиями развития структур внутреннего уха (расширенный водопровод преддверия, EVA, MIM 600791), и некоторым формам синдрома Пендред (Pendred Syndrome, MIM 274600) [1–3]. Ген *SLC26A4* (21 экзон) кодирует трансмембранный белок пендрин (pendrin) — универсальный анионный обменник, который экспрессируется в тканях внутреннего уха, щитовидной железы и почек. В последовательности гена *SLC26A4* по разным источникам (ClinVar, the Human Gene Mutation Database, the Deafness Variation Database) описано 500–4200 различных вариантов, из которых 260–500 являются патогенными. Ранее нами было установлено, что причиной потери слуха у 15,1% больных на Алтае (алтайцы) и у 22,3% больных в Туве (тувинцы) являются мутации гена *GJB2*, но у существенной части больных в этих регионах причина потери слуха осталась невыясненной.

Целью исследования является изучение аллельного разнообразия гена *SLC26A4* и оценка вклада мутаций этого гена в этиологию наследуемой потери слуха в популяциях коренного населения Южной Сибири (Республики Тыва и Алтай).

Материалы и методы

В когорте больных с потерей слуха неясной этиологии из Республик Тыва и Алтай (n=232: тувинцы — 171, алтайцы — 61) методом секвенирования по Сэнгеру проведен анализ полной последовательности гена *SLC26A4*. У больных, имеющих мутации гена *SLC26A4*, для выявления аномалий строения структур внутреннего уха проведена КТ височных костей. В контрольных выборках несвязанных родством здоровых индивидумов (тувинцы — 157, алтайцы — 218) проведен анализ частоты гетерозиготного носительства выявленных рецессивных мутаций гена *SLC26A4*.

Результаты и обсуждение

Впервые на территории Сибири, в представительной когорте пациентов (тувинцы и алтайцы) с потерей слуха неустановленной этиологии методом секвенирования по Сэнгеру проведен молекулярно-генетический анализ последовательности гена *SLC26A4*. Установлено, что минимальная оценка доли больных с потерей слуха, обусловленной присутствием двух рецессивных мутаций в гене *SLC26A4*, составила 28,2% для тувинцев и 4,3% — для алтайцев. Компьютерная томография височных костей, проведенная у пациентов с мутациями в гене *SLC26A4*, показала, что степень расширения водопровода преддверия (EVA) характеризуется как внутрисемейной, так и межсемейной вариабельностью.

Был выявлен специфический спектр вариаций последовательности гена *SLC26A4*: уже известные мутации — с.170C>A, с.919-2A>G, с.2027T>A, с.2034+1G>A, с.2168A>G, полиморфные варианты, а также новые, еще не описанные, варианты с.1545T>G и с.1717G>T, «вероятно повреждающий» характер которых был установлен с помощью ряда биоинформатических предсказательных программ (PolyPhen-2, PROVEAN, FATNM, MutationAssessor и др.). Патогенность варианта с.1545T>G подтверждается его сегрегацией с потерей слуха в родословных больных. Наибольшую частоту у тувинских больных имеет мутация с.919-2A>G, характерная для юго-восточных азиатских популяций — ее доля среди всех выявленных мутантных *SLC26A4*-аллелей составляет 69,9%, а частота её гетерозиготного носительства в контрольной выборке — 5,1% (8/157). Мы предполагаем, что высокая частота мутации с.919-2A>G у тувинцев может быть обусловлена эффектом основателя.

Выводы

Впервые проведен молекулярно-генетический анализ последовательности гена *SLC26A4* у пациентов с потерей слуха неустановленной этиологии из Республик Тыва и Алтай. Полученные результаты

свидетельствуют о беспрецедентно высоком, не менее 28%, вкладе мутаций гена *SLC26A4* в развитие потери слуха у больных из Республики Тыва. Несмотря на географическую близость Тувы и Алтая, наблюдаются контрастные различия в размере вклада *SLC26A4*-мутаций в этиологию нарушения слуха у коренных жителей этих регионов: 28,2% — для тувинцев и 4,3% — для алтайцев. Анализ последовательности гена *SLC26A4* выявил широкий спектр патогенных и полиморфных вариантов этого гена, что вносит существенный вклад в изучение аллельного разнообразия гена *SLC26A4* в популяциях различных регионов мира.

Литература/References

1. Tsukamoto K., Suzuki H., Harada D., Namba A., Abe S., Usami S. Distribution and frequencies of *PDS* (*SLC26A4*) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *European Journal of Human Genetics* 2003; (11):916–922.
2. Everett L.A., Glaser B., Beck J.C., Idol J.R., Buchs A., Heyman M., Adawi F., Hazani E., Nassir E., Baxevaris A.D., Sheffield V.C., Green E.D. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (*PDS*). *Nature Genetics* 1997; 17(4):411–422.
3. Prasad S., Kölln K.A., Cucci R.A., Trembath R.C., Van Camp G., Smith R.J. Pendred syndrome and DFNB4-mutation screening of *SLC26A4* by denaturing high-performance liquid chromatography and the identification of eleven novel mutations. *American Journal of Medical Genetics* 2004; 124A(1):1–9.