

Молекулярно-генетические особенности фенилкетонурии в популяции Казахстана

Салимбаева Д.Н.

АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии»
050020, Республика Казахстан, г. Алматы, проспект Достык, 125

Целью исследования было изучение спектра и выявление этнических особенностей мутаций гена *PAH* у пациентов с ФКУ в Казахстане. В статье представлены результаты молекулярно-генетического обследования 88 пациентов с ФКУ из неродственных семей, из них 36 пациентов казахской национальности, 44 русских, 5 уйгуров и 3 узбека. Наиболее частой мутацией в гене *PAH* у казахов была мутация p.243Q (с частотой 0,250), у русских, уйгур и узбеков – мутация p.R408W с частотой 0,545, 0,400 и 0,333 соответственно. Только у казахов были выявлены следующие мутации в гене *PAH*: IVS4+5G>T, IVS10-14C>G (0,028), p.V230I (0,028), p.A300S (0,014), p.W187X (0,014), p.R158Q (0,014), p.Y387H (0,014), p.I65N (0,014), p.R243L (0,014), p.Val399= (0,014), c.326e>G (0,014), p.P119S (0,014). Мутации IVS7-3C>A и p.E390G гена *PAH* были обнаружены только у русских. Для пациентов уйгурской национальности этнически специфичной оказалась мутация p.R413P, для узбеков – мутации p.R261X, G188D, p.R252Q, c.826-829 ins/del4?. Полученные результаты позволили описать спектр и этнические особенности мутаций гена *PAH* в Казахстане.

Ключевые слова: фенилкетонурия, ген фенилаланингидроксилазы, Казахстан

Для цитирования: Салимбаева Д.Н. Молекулярно-генетические особенности фенилкетонурии в популяции Казахстана. *Медицинская генетика* 2020; 19(7): 73-75.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.73-75

Автор для корреспонденции: Салимбаева Дамиля Нургазыевна; **e-mail:** Sdamilya@mail.ru

Финансирование. Молекулярно-генетическое обследование пациентов было проведено частично в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, частично при поддержке компании Merck Serono и за счет личных средств исследователя.

Конфликт интересов. Автор имела трэвел гранты для участия в научных конференциях и мастер-классах от компаний Nutricia, Merck Serono и Biomarin.

Поступила: 20.05.2020

Molecular genetic characteristics of phenylketonuria in the population of Kazakhstan

Salimbayeva D.N.

The Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Dostyk av., 125, Almaty, Kazakhstan, 050020

The aim of the study was to study the spectrum and identify ethnic characteristics of mutations of *PAH* gene in patients with PKU in Kazakhstan. The article presents the results of molecular genetic examination of 88 patients with PKU from unrelated families, including 36 patients of Kazakh nationality, 44 Russians, 5 Uighurs and 3 Uzbeks. The most frequent mutation in the *PAH* gene in Kazakhs was p.243Q mutation (with a frequency of 0.250), in Russians, Uighurs and Uzbeks p.R408W mutation with a frequency of 0.545, 0.400 and 0.333, respectively. Only in Kazakhs, following mutations were identified in *PAH* gene: IVS4 + 5G> T, IVS10-14C> G (0.028), p.V230I (0.028), p.A300S (0.014), p.W187X (0.014), p.R158Q (0.014), p.Y387H (0.014), p.I65N (0.014), p.R243L (0.014), p.Val399 = (0.014), c.326e> G (0.014), p.P119S (0.014). Mutations IVS7-3C> A and p.E390G in *PAH* gene were found only in Russians. For patients of Uyghur nationality, mutation p.R413P turned out to be ethnically specific; for Uzbeks, the mutations p.R261X, G188D, p.R252Q, c.826-829 ins/del4?. The results obtained allowed us to describe the spectrum and ethnic characteristics of mutations of *PAH* gene in Kazakhstan.

Key words: phenylketonuria, phenylalanine hydroxylase gene, Kazakhstan

For citation: Salimbayeva D.N. Molecular genetic characteristics of phenylketonuria in the population of Kazakhstan. *Medical genetics*. 2020; 19(7): 73-75. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.73-75

Corresponding author: Salimbayeva Damiya Nurgazyevna; **e-mail:** Sdamilya@mail.ru

Funding. The molecular genetic examination of patients was carried out partly within the guaranteed volume of free medical care, partly with the support of Merck Serono and at the expense of the researcher's personal funds.

Conflict of interest. The author had travel grants for participation in scientific conferences and master classes from Nutricia, Merck Serono and Biomarin.

Accepted: 20.05.2020

Фенилкетонурия (ФКУ) – наследственная аминокислотопатия, связанная с нарушением метаболизма фенилаланина, в результате мутационной блокады ферментов приводящая к стойкой хронической интоксикации и поражению центральной нервной системы с выраженным снижением интеллекта и неврологическим дефицитом [1, 2]. Дефицит печеночного фермента фенилаланингидроксилазы (PAH; EC 1.14.16.1) является наиболее частой причиной ФКУ. У 98% пациентов с ФКУ причиной заболевания является мутация в гене *PAH*, локализованном на 12 хромосоме в локусе 12q23.2 [3]. В базах данных PAH и HGMD (www.pahdb.mcgill.ca and www.hgmd.org) зарегистрировано свыше 600 мутаций в гене *PAH*, спектр которых варьирует в различных популяциях мира и имеет определенный этнический окрас. Казахстан является многонациональным государством, в котором проживают представители около 100 народов и этносов, поэтому изучение частоты и спектра мутаций гена *PAH* в Казахстане представляет определенный научно-практический интерес.

Цель и задачи: изучение спектра и выявление этнических особенностей мутаций гена *PAH* у пациентов с ФКУ в Казахстане.

Материалы и методы

Было обследовано 88 пациентов с ФКУ из неродственных семей, из них 36 пациентов казахской национальности, 44 русских, 5 уйгуров и 3 узбека. Молекулярно-генетическое исследование гена *PAH* было проведено методом ПЦР на наиболее частые мутации (IVS10-11G>A, R261Q, R252W, R408W, IVS12+1G>A, R158Q, P281L, IVS14+5G>T) с использованием наборов РКУ-8L ООО «Центр молекулярной генетики» (г. Москва). Для поиска более редких мутаций вторым этапом молекулярно-генетического исследования был использован метод прямого автоматического секвенирования гена *PAH*, который был проведен в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН, г. Москва, Россия и в генетической лаборатории Hacettepe University, г. Анкара, Турция.

Результаты и обсуждение

У пациентов с ФКУ казахской национальности был выявлен следующий спектр мутаций в гене *PAH*: p.243Q (с частотой 0,250), p.R408W (0,153), p.P281L (0,083), IVS4+5G>T (0,056), IVS10-11G>A (0,028), IVS12+1G>A (0,028), IVS10-14C>G (0,028), p.V230I (0,028), p.A300S (0,014), p.W187X (0,014), IVS2+5G>A (0,014), p.R158Q (0,014), p.Y387H (0,014), p.I65N

(0,014), p.R243L (0,014), p.Val399= (0,014), c.326e>G (0,014), p.P119S (0,014), неустановленные мутации (0,208). При анализе региона расположения мутаций у казахов большинство описанных мутаций (34,7%) находилось в 7 экзоне гена *PAH*, в E12 – 15,3%, по 5,6% – в интронах 4 и 10, по 2,8% – в E6 и I12, по 1,4% – в E3, E5, E8, E11 и I12.

У русских с ФКУ, проживающих в Казахстане, наиболее частой мутацией в гене *PAH* была p.R408W (0,545), также были выявлены p.R261Q (0,080), IVS10-11G>A (0,034), p.P281L (0,023), IVS2+5G>C (0,011), IVS12+1G>A (0,011), IVS7-3C>A (0,011), IVS11+1G>C (0,011), IVS1+5G>T (0,011), p.E390G (0,011), неустановленные мутации (0,250). По региону расположения в гене *PAH* в E12 располагалось 54,5% выявленных мутаций у русских, в E7 – 10,3%, в I10 – 3,4%, по 1,1% – в E11, I2, I12, I1.

Спектр мутаций в гене *PAH* у пациентов с ФКУ уйгурской национальности был представлен мутациями p.R408W (0,400), p.R261Q (0,100), p.243Q (0,100), p.R413P (0,100), IVS10-11G>A (0,100), неустановленные мутации (0,200). По региону расположения в гене *PAH* у уйгур в E12 располагалось 50,0% выявленных мутаций, в E7 – 20,0%, в I10 – 10,0. У пациентов узбеков были выявлены следующие мутации в гене *PAH*: p.R408W с частотой 0,333, p.R261X (0,167), G188D (0,167), p.R252Q (0,167), c.826-829 ins/del4? (0,167). В 50,1% случаев мутации у узбеков были расположены в E7, в E12 – в 33,3%, в E6 – в 16,7%.

Наиболее частой мутацией в гене *PAH* у казахов была мутация p.243Q (с частотой 0,250), у русских, уйгур и узбеков мутация – p.R408W с частотой 0,545, 0,400 и 0,333 соответственно. Только у казахов были выявлены следующие мутации в гене *PAH*: IVS4+5G>T, IVS10-14C>G (0,028), p.V230I (0,028), p.A300S (0,014), p.W187X (0,014), p.R158Q (0,014), p.Y387H (0,014), p.I65N (0,014), p.R243L (0,014), p.Val399= (0,014), c.326e>G (0,014), p.P119S (0,014). Мутации IVS7-3C>A и p.E390G в гене *PAH* были обнаружены только у русских. Для пациентов уйгурской национальности этнически специфичной оказалась мутация p.R413P, для узбеков – мутации p.R261X, G188D, p.R252Q, c.826-829 ins/del4?. У казахов доля гомозигот по мутации p.243Q оказалась 11,1% пациентов, компаунд-гетерозигот – 27,8%. У русских, проживающих в Казахстане, доля гомозигот по мутации p.R408W составила 29,5% пациентов, компаунд-гетерозигот – 50,0%. У уйгур доля гомозигот по мутации p.R408W составила 29,5% пациентов, компаунд-гетерозигот – 40,0%. У узбеков у 33,3% пациентов обнаружена гомозиготность по мутации p.R408W.

Таким образом, установлен предварительный спектр мутаций гена *PAH* в популяции Казахстана. Выявленные этнические особенности необходимо учитывать при выборе панели мутаций гена *PAH* и выбора региона гена *PAH* для секвенирования при проведении молекулярно-генетической диагностики пациентов с ФКУ и членов их семей, включая пренатальную диагностику (инвазивную и неинвазивную).

Литература

1. Blau N. et al. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010; 376: 1417–1427.
2. Лечебное питание при наследственных нарушениях обмена (E70.0-E74.2). В кн.: Клиническая диетология детского возраста. Под ред. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. М: «МИА», 2008. С. 330–383.

3. Donlon J., Sarkissian C., Levy H., Scriver C. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: *The Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookId=2709§ionId=225081923> DOI: 10.1036/Ommbid.97

References

1. Blau N. et al. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010; 376: 1417–1427.
2. Clinical nutrition for hereditary metabolic disorders (E70.0-E74.2). In the book: *Clinical Dietetics of Childhood*. Edited by Borovik T., Ladodo K. M: «MIA», 2008: 330–383. (In Russ.)
3. Donlon J., Sarkissian C., Levy H., Scriver C. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: *The Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookId=2709§ionId=225081923> DOI: 10.1036/Ommbid.97