

Аутосомно-рецессивная форма катаракты (CTRCT18) в Якутии: результаты молекулярно-генетических исследований

Барашков Н.А.^{1,2}, Коновалов Ф.А.³, Чердонова А.М.², Борисова Т.В.², Соловьев А.В.^{1,2}, Терютин Ф.М.^{1,2}, Пшенникова В.Г.^{1,2}, Сапожникова Н.В.⁴, Вычюжина Л.С.⁴, Бурцева Т.Е.^{1,2}, Платонов Ф.А.², Хуснутдинова Э.К.⁵, Посух О.Л.⁶, Федорова С.А.^{1,2}

- 1 — Якутский научный центр комплексных медицинских проблем
677010, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, д.4
- 2 — Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова
677000, г. Якутск, Кулаковского д.46
- 3 — Лаборатория клинической биоинформатики
115093, г. Москва, Подольское шоссе, д.8г
- 4 — Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины
677010, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, д.4
- 5 — Институт биохимии и генетики, Уфимский Федеральный исследовательский центр РАН
450054, г. Уфа, пр-т Октября, д.71
- 6 — ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
633090, г. Новосибирск, пр-т Лаврентьева 10

В работе представлены результаты молекулярно-генетических исследований врожденной формы катаракты (CTRCT18, MIM 610019), распространенной в Якутии.

Ключевые слова: врожденная катаракта, ген *FYCO1*, якуты, эффект основателя, Восточная Сибирь

Для цитирования: Барашков Н.А., Коновалов Ф.А., Чердонова А.М., Борисова Т.В., Соловьев А.В., Терютин Ф.М., Пшенникова В.Г., Сапожникова Н.В., Вычюжина Л.С., Бурцева Т.Е., Платонов Ф.А., Хуснутдинова Э.К., Посух О.Л., Федорова С.А. Аутосомно-рецессивная форма катаракты (CTRCT18) в Якутии: результаты молекулярно-генетических исследований. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 35-37.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.35-37

Автор для корреспонденции: Барашков Н.А.; e-mail: barashkov2004@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках базовой части госзадания Министерства науки и высшего образования РФ (№ФСРГ-2020-0016), а также и при поддержке гранта РФФИ №18-05-600035_Арктика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Autosomal recessive cataract (CTRCT18) in Yakutia: results of molecular genetic studies

Barashkov N.A.^{1,2}, Konovalov F.A.³, Cherdonova A.M.², Borisova T.V.², Solovyev A.V.^{1,2}, Teryutin F.M.^{1,2}, Pshennikova V.G.^{1,2}, Sapozhnikova N.V.⁴, Vychuzhina L.S.⁴, Burtseva T.E.^{1,2}, Platonov F.A.², Khusnutdinova E.K.⁵, Posukh O.L.⁶, Fedorova S.A.^{1,2}

- 1 — Yakut Scientific Centre for Complex Medical Problems
Sergelyakhskoye Shosse, 4, Yakutsk, 677010, Russia
- 2 — M.K. Ammosov North-East Federal University
Kulakovsky str., 46, Yakutsk, 677000, Russia
- 3 — Laboratory of Clinical Bioinformatics
Podolsk Highway, 8g, Moscow, 115093, Russia
- 4 — Republican Hospital No.1 - National Center of Medicine
Sergelyakhskoye Shosse, 4, Yakutsk, 677010, Russia
- 5 — Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Institute of Biochemistry and Genetics
pr-t Oktyabrya, 71, Ufa, 450054, Russia
- 6 — Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
pr. Lavrentieva, 10, Novosibirsk, 633090, Russia

We present the results of molecular genetic studies of the congenital cataract (CTRCT18, MIM 610019) common in the Sakha Republic of Russia.

Keywords congenital cataract, *FYCO1* gene, Yakuts, founder effect, Eastern Siberia

For citation: Barashkov N.A., Kononov F.A., Cherdonova A.M., Borisova T.V., Solovyev A.V., Teryutin F.M., Pshennikova V.G., Sapozhnikova N.V., Vyuchuzhina L.S., Burtseva T.E., Platonov F.A., Khusnutdinova E.K., Posukh O.L., Fedorova S.A. Autosomal recessive cataract (CTRCT18) in Yakutia: results of molecular genetic studies. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 35-37 (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.35-37

Corresponding author: Barashkov N.A.; **e-mail:** barashkov2004@mail.ru

Funding. This work was supported by the basic part of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No. FSRG-2020-0016), as well as with the support of the RFBR grant No. 18-05-600035_Arctica.

Conflict of Interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Врожденная катаракта признана основной причиной детской слепоты во многих популяциях мира, поскольку вызывает физическое помутнение хрусталика глаза, приводящее к различным расстройствам зрения вплоть до полной его утраты [1]. Врожденная катаракта встречается с частотой 1–6 на 10000 новорожденных [2]. Считается, что до 25% всех случаев врожденной катаракты являются наследственными [3–5]. В Якутии врожденная катаракта является одним из наиболее частых орфанных заболеваний с неустановленной генетической природой. В связи с этим, целью настоящей работы являлся поиск молекулярно-генетических причин врожденной аутомно-рецессивной формы катаракты, распространенной в Якутии, с применением полноэкзомного анализа.

Материалы и методы

29 пациентов с врожденной катарактой были включены в анализируемую выборку, сформированную на основе обследования учащихся школы-интерната для слабовидящих и слепых детей (г. Якутск). Полноэкзомный анализ проведен у одного пациента из якутской семьи с семейной формой рецессивно-наследуемой катаракты методом парно-концевого чтения (2x151 п.о.) со средним покрытием не менее 70–100x. Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов человека. Таргетный поиск выявленного варианта с.1621C>T (p.Gln541*) в гене *FYCO1* проведен методом секвенирования по Сэнгеру фрагмента экзона 8 гена *FYCO1*, включающего этот вариант, у всех пациентов с врожденной катарактой и членов их семей, доступных для анализа. Скрининг с.1621C>T (p.Gln541*) ПЦР-ПДРФ методом проведен в 424 образцах ДНК взрослых индивидов различной этнической принадлежности без признаков нарушения зрения из биоколлекции образцов ДНК человека УНУ «Геном Якутии» (ЯНЦ КМП).

Результаты и обсуждение

Проведен поиск молекулярно-генетических причин возникновения аутомно-рецессивной формы

катаракты в Якутии. Методом полноэкзомного секвенирования у пациента из якутской семьи с семейной формой рецессивно наследуемой катаракты была выявлена новая гомозиготная транзигция с.1621C>T в 8-ом экзоне гена *FYCO1* (локус CATC2, CTRCT18, MIM 610019), известного в ассоциации с врожденной катарактой. Замена с.1621C>T приводит к образованию преждевременного стоп-кодона p.Gln541*, терминирующего трансляцию белка *FYCO1* (FYVE and coiled-coil domain containing 1 protein), выполняющего ключевую транспортную роль при процессах аутофагии в клетках хрусталика. В настоящее время сведения о транзигции с.1621C>T отсутствуют в базах данных 1000 Genomes, ESP6500 и ExAC. Секвенирование по Сэнгеру подтвердило сегрегацию гомозиготности по с.1621C>T с врожденной катарактой в якутской семье: все пораженные субъекты были гомозиготами, а их здоровые родители – гетерозиготами по этому варианту.

В дальнейшем был проведен скрининг с.1621C>T (p.Gln541*) у других пациентов с врожденной катарактой, что в целом позволило оценить вклад этого варианта в этиологию заболевания у пациентов из Якутии – 87,5% (25 гомозигот по с.1621C>T из 29 пациентов с врожденной катарактой). Кроме того, были получены оценки частоты гетерозиготного носительства с.1621C>T (p.Gln541*) в различных популяциях Якутии: наибольшая частота с.1621C>T (p.Gln541*) обнаружена в популяции якутов (7,9%), более низкие значения – у эвенов (2,0%) и эвенков (1,7%) Этот вариант отсутствовал у русских, юкагиров, долган и чукчей. При анализе территориальной распространенности варианта с.1621C>T (p.Gln541*) были обнаружены очаги его накопления в центральных районах Якутии.

В результате генотипирования 6 STR-маркеров, фланкирующих ген *FYCO1*, у 25 пациентов, гомозиготных по с.1621C>T (p.Gln541*), и 114 индивидов, не имеющих этого варианта, были реконструированы гаплотипы, несущие вариант с.1621C>T. Анализ с.1621C>T-гаплотипов выявил их общность, что свидетельствует об эффекте основателя в распространении с.1621C>T в Якутии. Наибольший уровень разнообразия с.1621C>T-гаплотипов выявлен в этнотерриториальной группе центральных якутов, населяющих Ле-

но-Амгинское междуречье. Мутантные гаплотипы виллюйских и северных групп якутов, вероятно, являются производными от с.1621С>Т-гаплотипов, обнаруженных у центральных якутов. Детальный анализ мутантных с.1621С>Т-гаплотипов свидетельствует о том, что экспансия носителей с.1621С>Т (р.Gln541*) на территории Якутии произошла в результате эффекта основателя около 260 ± 65 лет назад ($10,4 \pm 2,6$ поколений).

Таким образом, обнаруженный впервые вариант с.1621С>Т (р.Gln541*) гена *FYCO1* является основной причиной врожденной аутосомно-рецессивной катаракты (СТРСТ18, МИМ 610019) в Якутии. Предполагается, что на территории Восточной Сибири этот вариант возник примерно в середине XVIII в., а его широкая распространенность в регионе обусловлена эффектом основателя.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю признательность всем семьям и добровольцам принявшим участие в настоящем исследовании

Литература/ References

1. Robinson G.C., Jan J.E., Kinnis C. Congenital ocular blindness in children 1945 to 1984. *Am J Dis Child.* 1987; 141:1321–1324.
2. Lambert S.R., Drack AV. Infantile cataracts. *Surv. Ophthalmol.* 1996; 40: 427–458.
3. François J. Genetics of cataract. *Ophthalmologica.* 1982; 184: 61–71.
4. Merin S. Inherited Cataracts. *Inherited Eye Diseases. S.Merin (Ed.) Marcel Dekker, Inc.,* 1991; New York: 86–120.
5. Haargaard B., Wohlfahrt J., Fledelius H.C. et al. A nationwide Danish study of 1027 cases of congenital/infantile cataracts: etiological and clinical classifications. *Ophthalmology.* 2004; 111: 2292–229.