

Спектр мутаций при аутосомно-рецессивном врожденном ихтиозе у больных в Российской Федерации

Вассерман Н.Н., Баязутдинова Г.М., Браславская С.И.,
Ряднинская Н.В., Чухрова А.Л., Поляков А.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»,
Москва, 115478, ул. Москворечье, д. 1, тел. (499)-324-81-10; e-mail: info@dnalab.ru

Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз — клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний кератинизации, характеризующаяся шелушением кожи на всем теле, часто ассоциированным с эритемой. Известно десять генов, приводящих к развитию данного заболевания, а также картирован еще один локус. Проведен анализ ДНК больных или родителей больных детей (при отсутствии материала ребенка) из 40 семей с целью поиска мутаций в генах *TGM1* и *ALOX12B*. В семи семьях найдены мутации в гене *TGM1*, при этом одна из них встретилась в двух семьях, остальные оказались уникальными. В гене *ALOX12B* мутации идентифицированы в 13 семьях, причем две из них оказались частыми. Мутация p.Ala597Glu в экзоне 14 встретилась в девяти семьях: в трех случаях в гомозиготном состоянии и в шести — в гетерозиготном. Еще одна мутация — p.Tyr521Cys в экзоне 12 — обнаружена в шести семьях: в одной семье в гомозиготном состоянии и в пяти — в гетерозиготном. В итоге, мутации p.Ala597Glu и/или p.Tyr521Cys встретились в 12 семьях и оказались ответственны за 92% случаев аутосомно-рецессивного врожденного ихтиоза в семьях с мутациями в гене *ALOX12B*.

Ключевые слова: аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз, ген *ALOX12B*, ген *TGM1*, мутация

Введение

Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз (АРВИ, Autosomal recessive congenital ichthyosis — ARCI) — клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний кератинизации, характеризующаяся шелушением кожи на всем теле, часто ассоциированным с эритемой.

Все ихтиозы делятся на две большие группы: несиндромальные формы, ограничивающиеся только кожными изменениями, и синдромальные, когда ихтиоз является одним из множества симптомов [11]. Среди несиндромальных форм различают 4 типа: общие ихтиозы (вульгарный ихтиоз, X-сцепленный рецессивный ихтиоз), АРВИ, кератинопатические ихтиозы и другие, менее частые формы. Традиционно АРВИ подразделяли на две формы: ламеллярный ихтиоз (lamellar ichthyosis — LI, ARCI 1; ЛИ; MIM 242300) и небуллезную врожденную ихтиозиформную эритродермию (Nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma — NCIE, ARCI 2; ЭИН; MIM 242100). В новой классификации в эту группу добавили «плод Арлекина» (ПА, harlequin ichthyosis), так как мутации в гене *ABCA12* приводят к этой форме ихтиоза. В то же время нонсенс-мутации в этом гене могут давать начало ЛИ или ЭИН. К более редким формам АРВИ относятся самоизлечивающийся коллодиевый плод (self-healing collodion baby, СИКП), ахральный СИКП, ихтиоз по типу купальника (bathing suit ichthyosis).

Частота ЛИ и ЭИН составляет 1 : 200 000—300 000 в популяции [12]. Но в некоторых странах, например в Норвегии, она выше (1 : 91 000) из-за эффекта основателя [12].

В Испании частота АРВИ составляет 1 : 138 000 в общей популяции и 1 : 61 700 среди детей до 10 лет [12].

У 60—70% больных АРВИ отмечаются тяжелые клинические проявления. Часто при рождении тело ребенка покрыто напоминающей сухой коллодий пленкой (collodion baby) [3], которая исчезает в течение первых недель жизни, сменяясь симптомами разной степени выраженности [12]. Больные с ЛИ обычно имеют более тяжелые клинические проявления, чем при ЭИН, но существуют и перекрывающиеся фенотипы, причем признаки могут варьировать даже у больных из одной семьи. На основании гистопатологических изменений и структурных особенностей невозможно однозначно дифференцировать ЛИ и ЭИН. Кроме того, мутации в одних и тех же генах приводят к обоим фенотипам. Поэтому в 2009 г. и был введен термин АРВИ (Autosomal recessive congenital ichthyosis — ARCI) для объединения ЛИ, ЭИН, а также ПА в единую группу [11].

При ЛИ у новорожденных после исчезновения коллоидальной пленки на коже образуются крупные темно-коричневые чешуйки, покрывающие все тело, эритема отсутствует. У больных может проявляться ладонный и подошвенный гиперкератоз, у части из них наблюдается значительное натяжение кожи лица, которое может быть ассоциировано с эктропионом (выворачиванием век) и выворачиванием губ [4]. Дети с этим типом заболевания или умирают в течение первых месяцев жизни от сепсиса, потери белков и электролитов, или кожное заболевание может быть полностью вылечено.

Для ЭИН, в отличие от ЛИ, характерно наличие эритемы, на фоне которой располагаются тонкие и сереб-

ристые кожные чешуйки, на конечностях они больше и темнее [4], имеется ладонно-подошвенный кератоз, часто с болезненными трещинами, контрактурами. Примерно у половины больных отмечается дистрофия ногтей. При ЭИН чаще, чем при ЛИ, наблюдается эктропион, алопеция, потеря бровей и ресниц, у части пациентов может присутствовать вторичный ангидроз [3].

ПА (harlequin ichthyosis) — редкая тяжелая форма врожденного ихтиоза, при которой дети обычно умирают в течение первой недели жизни.

Около 10% детей, родившихся с коллоидальной пленкой, спонтанно вылечиваются в течение первых недель. Эту форму АРВИ, имеющую мягкое клиническое течение, назвали «self-healing collodion baby» [13].

Для АРВИ характерна значительная генетическая гетерогенность (табл. 1).

К АРВИ1 (MIM 242300) приводят мутации в гене keratinocyte transglutaminase 1 (*TGM1*; MIM 190195). Кодированный им фермент катализирует образование связей между белками кожи лорикрином и инволюкрином. Ген *TGM1* локализован на хромосоме 14q11.2, содержит 14133 п.н. и разделяется на 15 экзонов. Мутации в нем были обнаружены одновременно двумя группами исследователей в 1995 г. [5, 14], они являются наиболее частой причиной АРВИ. В Норвегии, например, они вызывают заболевание в 84% случаев [12]. На сегодняшний день в данном гене описано около 150 мутаций, которые ответственны за большинство случаев ЛИ и небольшую долю ЭИН, но могут приводить и к развитию более редких форм: СИКП, ахрального СИКП, ихтиоза по типу купальника. В гене выявлены две частые мутации [12]. Наиболее частой является мутация сайта сплайсинга с.877-2а>g, найденная на 34% мутантных хромосом. Высокая частота этой мутации в Норвегии и США обусловлена «эффектом основателя» [12]. Вторая частая мутация — p.Arg142His. Она встречается в Египте, Германии, Финляндии, США.

К АРВИ2 (MIM 242100) приводят мутации в гене 12R-lipoxygenase gene (*ALOX12B*; MIM 603741). К АРВИ3 (MIM 606545) — мутации в гене lipoxygenase-3 gene (*ALOXE3*; MIM 607206). Ферменты, кодируемые данными генами, катализируют оксигенацию свободных и эстерификацию полиненасыщенных жирных кислот для образования соответствующих гидродериватов и действуют на соседних стадиях гепоксигенового пути. Гены впервые идентифицированы в 2002 г. [6]. Они локализованы на хромосоме 17p13.1 и состоят из 15 экзонов каждый. Ген *ALOX12B* содержит 12,5 т.п.н., ген *ALOXE3* — 22 т.п.н. Мутации в этих генах обычно приводят к ЭИН. Кроме того, около 70% больных с фенотипом СИКП, у которых в течение нескольких недель коллоидальная пленка заменяется практически нормальной кожей, также имеют мутации в генах *ALOX12B* и *ALOXE3* [15]. В гене *ALOX12B* известно более 40 мутаций, в гене *ALOXE3* — более 10 мутаций. Две мутации в гене *ALOXE3* — p.Arg234Term, p.Pro630Leu — являются «горячими точками».

Следующие две формы — (MIM 601277) и АРВИ4В (ПА; MIM 242500) — вызываются мутациями в гене *ABCA12* (MIM 607800), локализованном на хромосоме 2q35. Мутации в гене впервые выявлены в 2003 г. [8] у больных с ЛИ. Позднее мутации были идентифицированы и у больных с ПА [7]. Ген состоит из 53 экзонов и относится к семейству ABC-переносчиков. Члены подсемейства ABCA вовлечены в транспорт липидов. Массивный гиперкератоз у больных с мутациями в гене *ABCA12* может быть компенсацией дефицита липидного барьера. Известно более 50 мутаций в гене *ABCA12*. Мутации, ассоциированные с полной потерей функции, ведут к фенотипу ПА, в то время как миссенс-мутации приводят к ЛИ и ЭИН [8]. У больных с ЭИН, обусловленной мутациями в гене *ABCA12*, кожные чешуйки характеризуются несколько большим размером, чем у остальных пациентов с этим фенотипом.

Таблица 1

Типы аутосомно-рецессивного врожденного ихтиоза

Тип	MIM	Ген	Локализация	MIM
1	242300	<i>TGM1</i>	14q11.2	190195
2	242100	<i>ALOX12B</i>	17p13.1	603741
3	606545	<i>ALOXE3</i>	17p13.1	607206
4А	601277	<i>ABCA12</i>	2q35	607800
4В	242500	<i>ABCA12</i>	2q35	607800
5	604777	<i>CYP4F22</i>	19p13	611495
6	612281	<i>NIPAL4</i>	5q33	609383
7	615022		12p11-q13	
8	613943	<i>LIPN</i>	10q23	613924
9	615023	<i>CERS3</i>	15q26	615276
10	615024	<i>PNPLA1</i>	6p21	612121
11	602400	<i>ST14</i>	11q24.3	606797

Больные с даже минимально сохраненной функцией белка имеют лучше шансы на выживание. Носители гомозиготных мутаций умирают чаще. Сегодня процент выявления мутаций в гене *ABCA12* у больных с ПА близок к 100%, и это, скорее всего, генетически гомогенное состояние [12].

АРВИ5 (MIM 604777): неламеллярный неэритродермический ихтиоз, при котором образуются тонкие белые чешуйки в основном на ногах и на коже головы, гиперисчерченность ладоней и подошв похожа на таковую при вульгарном ихтиозе (MIM 146700). Большинство больных при рождении имеют фенотип ЭИН, который затем прогрессирует до ЛИ. К заболеванию приводят мутации в гене *CYP4F22* (MIM 611495) на хромосоме 19p13 [10]. Он состоит из 12 экзонов и кодирует цитохром P450. Известно около 10 мутаций, выявленных в срединноморских семьях и в израильской семье.

При АРВИ6 (MIM 612281) часть больных имеет фенотип, похожий на ЭИН, часть — на ЛИ, у всех имеется ладонно-подошвенный кератоз, часто желтоватый с трещинами, а также иногда наблюдается утолщение ногтей. В 93% случаев у больных обнаруживаются характерные изменения, видимые при электронной микроскопии: гиперкератический роговой слой с пластинками, содержащими низкое количество липидных капель, и удлинёнными перинуклеарными мембранами [2]. Заболевание обусловлено мутациями в гене *NIPAL4* (ichthyin; MIM 609383) на хромосоме 5q33 [9]. Ген состоит из шести экзонов. Известно около 10 мутаций.

- АРВИ7 (MIM 615022) был картирован на хромосоме 12p11-q13, ген не идентифицирован;

- АРВИ8 (MIM 613943) является формой ихтиоза с поздним началом. Вызывается мутацией в гене *LIPN* (MIM 613924) на хромосоме 10q23;

- АРВИ9 (MIM 615023) обусловлен мутациями в гене *CERS3* (MIM 615276) на хромосоме 15q26;

- к АРВИ10 (MIM 615024) приводят мутации в гене *PNPLA1* (MIM 612121) на хромосоме 6p21;

- АРВИ11 (MIM 602400) — ихтиоз с гипотрихозом, также у больных отмечается гипогидроз, фолликулярная атрофия. Ихтиоз присутствует с рождения. К заболеванию приводят мутации в гене *ST14* (MIM 606797) на хромосоме 11q24.3 [1].

J. Fischer [4] был проведен анализ вклада шести генов в развитие АРВИ. В 520 семьях с АРВИ большинство мутаций было найдено в гене *TGM1* — 32%; в 12% случаев мутации идентифицированы в гене *ALOX12B*, в 16% — в гене ихтина (*NIPAL4*), в 8% — в *CYP4F22*, по 5% мутаций обнаружено в генах *ALOXE3* и *ABCA12*. У 22% больных мутации найдены не были.

Из-за клинической гетерогенности АРВИ генетические формы не могут быть четко выделены на основе фенотипа. Анализ вклада генов в развитие ихтиоза у российских больных позволит определить гены, мутации в которых необходимо искать в первую очередь. Выявление мутаций позволит проводить в семьях пре-

натальную диагностику и установление носительства мутантного гена у родственников пробанда.

Материалы и методы

Были исследованы образцы ДНК, полученные от членов 40 семей. В 30 семьях был доступен материал от больных детей, в 10 семьях исследовалась ДНК обоих родителей. У родителей больных детей получено информированное согласие на проведение исследования и обработку результатов.

Был проведен поиск мутаций в генах *TGM1*, *ALOX12B*, *NIPAL4*, *ALOXE3*. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили на программируемом термоциклере МС2 производства фирмы «ДНК-технология» (Россия) в 25 мкл однократного буфера для ПЦР следующего состава: 67 мМ Tris-HCl, pH 8.8, 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄, 0,01% Tween-20, 0,1–1 мкг геномной ДНК, 0,25 мкМ каждого олигопрайма, 250 мкМ каждого дезоксирибонуклеотидтрифосфата, с использованием 1 единицы термофильной ДНК-полимеразы Biotaq («Биомастер»). Концентрация MgCl₂ варьировала от 1 до 6 мМ для разных пар праймеров. ПЦР проводили при следующих условиях: первоначальная денатурация 95°C — 5 мин, 32–34 цикла амплификации: 94°C — 45 с, 58–65°C — 45 с, 72°C — 45 с. Заключительная элонгация 72°C — 7 мин.

Определение нуклеотидной последовательности проводили на генетическом анализаторе Applied Biosystems, согласно протоколу.

Результаты и обсуждение

АРВИ — заболевание, которое может приводить к смерти детей в неонатальном возрасте. Поэтому важно проведение пренатальной диагностики в таких семьях. В связи с клинической и генетической гетерогенностью заболевания, а также с тем, что существуют перекрывающиеся фенотипы даже в одной семье, важно оценить вклад генов, приводящих к аутосомно-рецессивному врожденному ихтиозу, в развитие болезни.

Проведен анализ ДНК 30 пробандов и родителей 10 пробандов, материал которых был не доступен. В 12 семьях клинически был поставлен диагноз *ламеллярный ихтиоз* (ЛИ), в 11 — *небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия* (ЭИН), в двух семьях пробандам ставили диагноз *плод Арлекина* (ПА), пятеро пробандов поступили с диагнозом *вульгарный ихтиоз* (ИВ). У остальных был диагноз — *врожденный ихтиоз*. Возраст больных на момент исследования варьировал от нескольких дней до 28 лет.

Мутации в гене *TGM1* являются наиболее частой причиной АРВИ. Они ответственны за более тяжелые поражения и приводят в основном к ЛИ.

В 35 семьях был проведен анализ гена *TGM1*. После исследования гена *TGM1* диагноз был подтвержден в семи семьях. Одна мутация — p.Val379Leu в экзоне 7 — встретилась в двух семьях, остальные оказались уникальными. Семь мутаций выявлены впервые: одна нонсенс-мутация (p.Trp61Term в экзоне 2), пять миссенс-мутаций

(p.Val115Met в экзоне 3, p.Tyr134His в экзоне 3, p.Gly296Arg в экзоне 6, p.Pro474Leu в экзоне 10 и p.Ser691Leu в экзоне 13), а также делеция с.566delG в экзоне 4. Кроме того, идентифицированы описанные ранее мутации: p.Arg142Cys и p.Arg142His в экзоне 3, p.Gln203Term в экзоне 4, p.Arg286Gln в экзоне 5, с.877-2a>g в интроне 5, p.Arg315Cys в экзоне 6 (табл. 2). Таким образом, мутации, выявленные у больных из РФ, расположены в разных экзонах. Интересно отметить, что у одного больного обнаружено три мутации: p.Val115Met, p.Gly296Arg и с.566delG.

Четыре семьи с выявленными мутациями в гене *TGM1* поступили с диагнозом ЛИ, одна семья — с ЭИН. Кроме того, у одного новорожденного ребенка, поступившего с диагнозом ЭИН, была идентифицирована только одна мутация сайта сплайсинга с.877-2a>g, а у 8-летней девочки выявлена мутация p.Arg315Cys в гетерозиготном состоянии. Возможно, у них имеется крупная экзонная делеция на гомологичной хромосоме или мутация в регуляторной области гена *TGM1*. Также нельзя исключить, что у детей присутствуют две мутации, приводящие к заболеванию, в другом гене, ответственном за развитие АРВИ. Мутации в генах *ALOX12B* и *NIPAL4* выявлены не были.

По данным литературы, в 12% случаев АРВИ и около 70% случаев СИКП заболевание вызывается мутациями в гене *ALOX12B*. Больные с мутациями в этом гене чаще имеют фенотип ЭИН [12].

В 33 семьях без мутаций в гене *TGM1* был проведен поиск мутаций в гене *ALOX12B*. Диагноз подтвердился в 13 семьях. Семь мутаций были выявлены впервые: две нонсенс-мутации (p.Tyr97Term в экзоне 2 и p.Ser125Term в экзоне 3) и пять миссенс-мутаций (p.Gly265Arg в экзоне 7, p.Ala412Asp в экзоне 9, p.Ser502Asn в экзоне 11, а также p.Asn594His и p.Ala597Glu в экзоне 14). Также была обнаружена описанная ранее мутация в экзоне 12 — p.Tyr521Cys (табл. 2).

Были выявлены две частые мутации. Мутация p.Ala597Glu в экзоне 14, описанная нами в 2008 г. [16], встретилась в девяти семьях: в трех семьях в гомозиготном состоянии и в шести семьях — в гетерозиготном состоянии. Таким образом, она присутствует у 69% больных с мутациями в гене *ALOX12B* на 46% хромосом с мутациями. Также эта мутация была выявлена у одного пробанда на одной хромосоме, вторая мутация в этом гене не была найдена, т.е. можно предположить у него наличие круп-

Таблица 2

Мутации в генах *TGM1* и *ALOX12B*

Экзон/интрон	Замена нуклеотида	Белок	Число хромосом	Клинический фенотип
Ген <i>TGM1</i>				
2	с.182G>A	p.Trp61Term	1	ЛИ
3	с.343G>A	p.Val115Met	1	
3	с.400T>C	p.Tyr134His	1	ЛИ, ИВ
3	с.424C>T	p.Arg142Cys	1	ЛИ
3	с.425G>A	p.Arg142His	1	ЭИН
4	с.566delG		1	
4	с.607C>T	p.Gln203Term	1	
5	с.857G>A	p.Arg286Gln	1	ЛИ
Интрон 5	с.877-2a>g	splicing	1	ЭИН
6	с.886G>A	p.Gly296Arg	1	
6	с.943C>T	p.Arg315Cys	1	ЭИН
7	с.1135G>C	p.Val379Leu	2	ЛИ
10	с.1421C>T	p.Pro474Leu	1	ЛИ, ИВ
13	с.2072C>T	p.Ser691Leu	1	ЛИ
Ген <i>ALOX12B</i>				
2	с.291C>A	p.Tyr97Term	1	ЭИН
3	с.374C>A	p.Ser125Term	1	ЭИН
7	с.793G>A	p.Gly265Arg	1	
9	с.1235C>A	p.Ala412Asp	1	ЛИ
11	с.1505G>A	p.Ser502Asn	1	ЭИН
12	с.1562A>G	p.Tyr521Cys	7	ЛИ, ИВ
14	с.1780A>C	p.Asn594His	2	ЭИН
14	с.1790C>A	p.Ala597Glu	12	ЛИ, ЭИН, ИВ

ной делеции или мутации в регуляторной области гена *ALOX12B* или наличие двух мутаций в другом гене, приводящем к развитию АРВИ. Мутации в генах *TGM1* и *NIPAL4* у данного больного не были обнаружены.

Вторая частая мутация — р.Тур521Сус в экзоне 12 — встретилась в шести семьях (в одной семье в гомозиготном состоянии, в пяти семьях — в гетерозиготном состоянии). Таким образом, она имеется у 46% семей на 27% хромосом с мутациями.

Еще одна мутация в экзоне 14 — р.Аsn594Нis — встретилась в двух неродственных семьях. Остальные мутации выявлялись однократно.

Примерно у 10% больных пленка, покрывающая тело ребенка, исчезает вскоре после рождения, и кожа выглядит практически нормальной. Это состояние называется СИКП. А. Vahlquist с соавторами [15] предлагают также термин «самоисправляющийся коллодиевый ихтиоз» (self-improving collodion ichthyosis, SICI). Это связано с тем, что у многих больных при повторном обследовании в возрасте 2—37 лет имеются мягкие признаки ихтиоза (сухость кожи, шелушение), ангидроз, гиперисчерченность ладоней. Эти признаки похожи на признаки, характерные для вульгарного ихтиоза. Мутация р.Тур521Сус является частой в выборке больных СИКП из Скандинавии [15]. Многие имеют эту мутацию в гомозиготном состоянии. Предполагается, что мутация может приводить к нарушению сворачивания белка, что отрицательно влияет на активность фермента только *in utero*, объясняя улучшение ороговения после рождения. В изученной выборке было пятеро больных с мутацией р.Тур521Сус в гетерозиготном состоянии. Однако в двух семьях пробанды умерли к моменту исследования, а еще двое были новорожденные, одной из которых ставился также диагноз *вульгарный ихтиоз*. У одной больной мутация встретилась в гомозиготном состоянии, но она прожила всего 4 дня.

Мутации в гене *ALOX12B* были найдены в четырех семьях с диагнозом ЭИН, трех семьях с диагнозом ЛИ. Одному пробанду были поставлены диагнозы ЭИН и *вульгарный ихтиоз*, еще у двоих пробандов стоял диагноз *вульгарный ихтиоз*.

Всего из пяти человек с предполагаемым диагнозом *вульгарный ихтиоз* у четверых молекулярно-генетическими методами был подтвержден диагноз *аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз*: у троих мутации были выявлены в гене *ALOX12B*, у одного — в гене *TGM1*.

В 20 семьях мутации в генах *TGM1* и *ALOX12B* не были найдены. В 16 семьях был проведен поиск мутаций в гене *NIPAL4*, в котором, согласно литературным данным, находят мутации в 16% случаев АРВИ [4]. Мутации обнаружены не были. В трех семьях исследовался на наличие мутаций ген *ALOXE3*. Мутации также найдены не были. Для семьи, в которой был умерший пробанд с диагнозом ПА, в Великобритании были исключены мутации в гене *ABCA12*. Таким образом, в этой семье были исключены мутации в пяти генах, ответственных за развитие большинства случаев АРВИ: *TGM1*, *ALOX12B*, *ALOXE3*, *ABCA12* и *NIPAL4*. Воз-

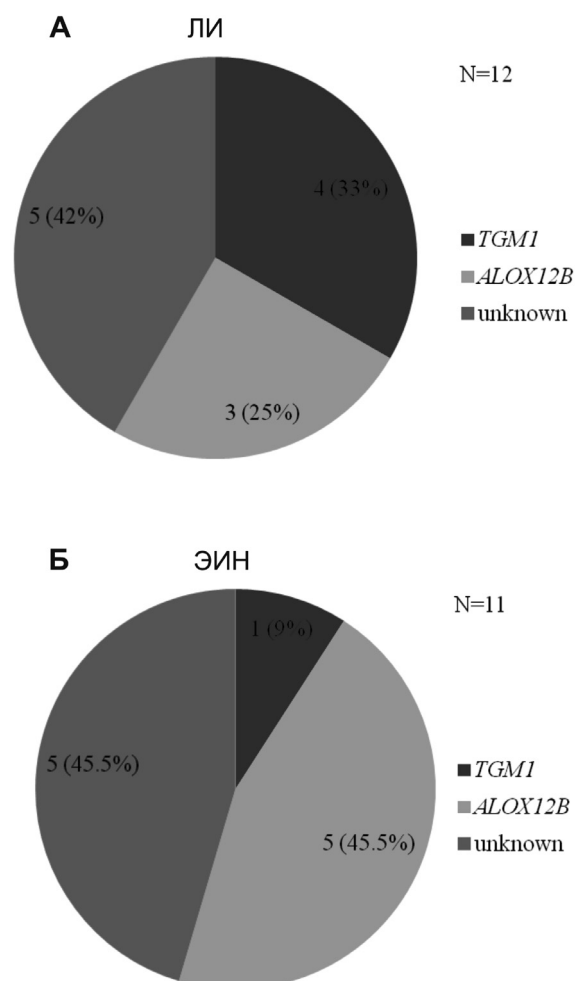
можно, в данной семье мутации находятся в другом известном или еще не идентифицированном гене.

В выборке из 40 семей диагноз *аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз* был подтвержден в 50% семей: в семи семьях мутации были найдены в гене *TGM1* (17,5%), в 13 — в гене *ALOX12B* (32,5%). Были больные с одной идентифицированной мутацией как в гене *TGM1*, так и в гене *ALOX12B*. Предполагается, что у таких больных могут быть крупные делеции, однако пока они не описаны.

В гене *ALOX12B* две частые мутации — р.Аla597Glu и р.Тур521Сус — встретились в 12 семьях, что составило 92%. В гене *TGM1* частых мутаций не оказалось.

Среди семей с мутациями в гене *TGM1* в двух семьях пробанды умерли к моменту исследования, четверо больных были в возрасте до года, одному исполнилось 7 лет. В семьях с выявленными мутациями в гене *ALOX12B* дети умерли в четырех семьях, пятеро были новорожденными, остальным пробандам на момент исследования было 3 года, 5, 13 и 28 лет.

При клиническом диагнозе ЛИ в четырех семьях мутации были обнаружены в гене *TGM1*, в трех семьях — в ге-



Распределение мутаций среди больных с ЛИ и ЭИН.

не *ALOX12B* (рис. А). В семьях с диагнозом ЭИН мутации найдены в одной семье в гене *TGM1*, а в пяти семьях — в гене *ALOX12B* (рис. Б). Примерно в 45% случаев как ЛИ, так и ЭИН диагноз молекулярно-генетическими методами не был подтвержден. При ЭИН больше мутаций найдено в гене *ALOX12B* (45,5%), а при ЛИ — в гене *TGM1* (33%). Таким образом, при предварительном клиническом диагнозе ЭИН, в первую очередь, надо проводить поиск мутаций в гене *ALOX12B*, а при ЛИ — в гене *TGM1*. В случае отсутствия мутаций в указанном гене рекомендуется провести поиск мутаций во втором из этих генов.

Список литературы

1. Basel-Vanagaite L., Attia R., Ishida-Yamamoto A., Rainshtein L., Ben Amitai D., Lurie R., Pasmanik-Chor M., Indelman M., Zvulunov A., Saban S., Magal N., Sprecher E., Shohat M. Autosomal recessive ichthyosis with hypotrichosis caused by a mutation in ST14, encoding type II transmembrane serine protease matriptase // *Am. J. Hum. Genet.* — 2007. — Vol. 80, № 3. — P. 467—477.
2. Dahlqvist J., Klar J., Hausser I., Anton-Lamprecht I., Pigg M.H., Gedde-Dahl T., Ganemo A., Vahlquist A., Dahl N. Congenital ichthyosis: mutations in ichthyin are associated with specific structural abnormalities in the granular layer of epidermis // *J. Med. Genet.* — 2007. — Vol. 44, № 10. — P. 615—620.
3. Eckl K.M., Krieg P., Kuster W., Traupe H., Andre F., Wittstruck N., Furstenberger G., Hennies H.C. Mutation spectrum and functional analysis of epidermis-type lipoxygenases in patients with autosomal recessive congenital ichthyosis // *Hum. Mutation.* — 2005. — Vol. 26, № 4. — P. 351—361.
4. Fischer J. Autosomal recessive congenital ichthyosis // *J. Invest. Dermatol.* — 2009, № 6. — Vol. 129. — P. 1319—1321.
5. Huber M., Rettler I., Bernasconi K., Frenk E., Lavrijsen S.P., Ponc M., Bon A., Lautenschlager S., Schorderet D.F., Hohl D. Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis // *Science.* — 1995. — Vol. 267, № 5197. — P. 525—528.
6. Jobard F., Lefevre C., Karaduman A., Blanchet-Bardon C., Emre S., Weissenbach J., Ozguc M., Lathrop M., Prud'homme J.F., Fischer J. Lipoxygenase-3 (*ALOXE3*) and 12(R)-lipoxygenase (*ALOX12B*) are mutated in nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13.1 // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11, № 1. — P. 107—113.
7. Kelsell D.P., Norgett E.E., Unsworth H., Teh M.T., Cullup T., Mein C.A., Dopping-Hepenstal P.J., Dale B.A., Tadini G., Fleckman P., Stephens K.G., Sybert V.P., Mallory S.B., North B.V., Witt D.R., Sprecher E., Taylor A.E., Ilchyshyn A., Kennedy C.T., Goodyear H., Moss C., Paige D., Harper J.I., Young B.D., Leigh I.M., Eady R.A., O'Toole E.A. Mutations in *ABCA12* underlie the severe congenital skin disease harlequin ichthyosis // *Am. J. Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 76, № 5. — P. 794—803.
8. Lefevre C., Audebert S., Jobard F., Bouadjar B., Lakhdar H., Boughdene-Stambouli O., Blanchet-Bardon C., Heilig R., Foglio M., Weissenbach J., Lathrop M., Prud'homme J.F., Fischer J. Mutations in the transporter *ABCA12* are associated with lamellar ichthyosis type 2 // *Hum. Mol. Genet.* — 2003. — Vol. 12, № 18. — P. 2369—2378.
9. Lefevre C., Bouadjar B., Karaduman A., Jobard F., Saker S., Ozguc M., Lathrop M., Prud'homme J.F., Fischer J. Mutations in ichthyin a new gene on chromosome 5q33 in a new form of autosomal recessive congenital ichthyosis // *Hum. Mol. Genet.* — 2004. — Vol. 13, № 20. — P. 2473—2482.
10. Lefevre C., Bouadjar B., Ferrand V., Tadini G., Megarbane A., Lathrop M., Prud'homme J.F., Fischer J. Mutations in a new cytochrome P450 gene in lamellar ichthyosis type 3 // *Hum. Mol. Genet.* — 2006. — Vol. 15, № 5. — P. 767—776.
11. Oji V., Tadini G., Akiyama M., Blanchet-Bardon C., Bodeimer C., Bourrat E., Coudiere P., DiGiovanna J.J., Elias P., Fischer J., Fleckman P., Gina M., Harper J., Hashimoto T., Hausser I., Hennies H.C., Hohl D., Hovnanian A., Ishida-Yamamoto A., Jacyk W.K., Leachman S., Leigh I., Mazereeuw-Hautier J., Milstone L., Morice-Picard F., Paller A.S., Richard G., Schmuth M., Shimizu H., Sprecher E., Van Steensel M., Taieb A., Toro J.R., Vabres P., Vahlquist A., Williams M., Traupe H. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorreze 2009 // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2010. — Vol. 63, № 4. — P. 607—641.
12. Rodriguez-Pazos L., Ginarte M., Vega A., Toribio J. Autosomal recessive congenital ichthyosis // *Actas.Dermosifiliogr.* — 2013. — Vol. 104, № 4. — P. 270—284.
13. Raghunath M., Hennies H.C., Ahvazi B., Vogel M., Reis A., Steinert P.M., Traupe H. Self-healing collodion baby: a dynamic phenotype explained by a particular transglutaminase-1 mutation // *J. Invest. Dermatol.* — 2003. — Vol. 120, № 2. — P. 224—228.
14. Russell L.J., DiGiovanna J.J., Rogers G.R., Steinert P.M., Hashem N., Compton J.G., Bale S.J. Mutations in the gene for transglutaminase 1 in autosomal recessive lamellar ichthyosis // *Nat. Genet.* — 1995. — Vol. 9, № 3. — P. 279—283.
15. Vahlquist A., Bygum A., Ganemo A., Virtanen M., Hellstrom-Pigg M., Strauss G., Brandrup F., Fischer J. Genotypic and clinical spectrum of self-improving collodion ichthyosis: *ALOX12B*, *ALOXE3*, and *TGM1* mutations in Scandinavian patients // *J. Invest. Dermatol.* — 2010. — Vol. 130, № 2. — P. 438—443.
16. Vasserman N.N., Galkina V.A., Makienco O.N., Okuneva E.G., Rudenskaya G.E. Genetic heterogeneity of nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma // *Europ. J. Hum. Genet.* — 2008. — Vol. 16, № 2. — P. 270—271.

Spectrum mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis patients from Russian Federation

Vasserman N.N., Bayazutdinova G.M., Braslavskaya S.I., Ryadninskaya N.V., Chukhrova A.L., Polyakov A.V.

Research Centre of Medical Genetics; Moskvorechie 1; 115478; Moscow; Russia; (499)-324-81-10; e-mail: info@dnlab.ru

Autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI) is a heterogeneous group of keratinization disorders. It is characterized by abnormal skin scaling and sometimes it is associated with erythema. At least 10 genes are known to determine development of ARCI. We performed DNA analysis in patients and their parents (when DNA of probands were not available) from 40 families aiming to search for mutations in *TGM1* and *ALOX12B* genes. We found mutations in 7 families in *TGM1* gene. There are mutations in *Allox12B* gene in 13 families. Two mutations were frequent: p.Ala597Glu at exon 14 was found in 9 families, p.Tyr521Cys at exon 12 was detected in 6 families. At least one of these mutations was determined in 12 of 13 (92%) families with mutations in *ALOX12B* gene.

Key words: autosomal recessive congenital ichthyosis, *ALOX12B* gene, *TGM1* gene, mutation