

Виды мутаций гена мвтр в белорусской популяции

Бородин Дмитрий Игоревич, Чайковская Анна Михайловна

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Научный(-е) руководитель(-и) – кандидат биологических наук, доцент Чаплинская Елена Васильевна, Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Введение

Муковисцидоз (МВ) – моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР). В настоящее время, благодаря совершенствованию диагностики и лечения МВ во всем мире наблюдается неуклонное увеличение средней продолжительности жизни пациентов. МВ трансформировался из фатального заболевания детства в хроническую болезнь взрослых. 50 лет назад большинство пациентов умирали в детском возрасте, а сейчас (по расчетным данным) пациент с МВ, родившийся в 2000 году в США, проживет в среднем 50 лет. Мутации в гене МВТР имеют различия по частоте встречаемости в различных популяциях, причем лишь некоторые встречаются чаще, чем в 0,1% случаев. Прогресс в генетике МВ является актуальным и практически значимым как для первичной профилактики (дородовая ДНК-диагностика МВ) и дифференциальной диагностики сложных форм МВ, так и для развития генной терапии заболевания.

Цель исследования

провести сравнительный анализ частоты встречаемости различных мутаций в гене МВТР в белорусской популяции.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ результатов генетического обследования 208 пациентов с МВ в институте генетики РНПЦ «Мать и дитя» (на выявление 30 наиболее распространенных мутаций) за многолетний период в сравнении с данными литературы по Российской Федерации (РФ).

Результаты

В настоящее время в РБ диагностированы 202 пациента с МВ, среди которых – 52 взрослых (медиана возраста – 25,8 лет). Неонатальный скрининг проводился в Республике Беларусь (РБ) только в 1995-1996 гг., по результатам которого заболеваемость МВ составляет примерно 1: 8150 новорожденных, что примерно в 6 раз выше, чем в настоящее время. Наиболее распространенной мутацией является F508del, которая встречается в 62,50% случаев, среди которых гомозиготы – в 35,58% случаев. Часто идентифицируются в РБ также CFTRdele2,3(21kb) – 7,21% случаев, 2184insA – 4,81% и N1303K – 2,64% случаев. Не идентифицированными остались 12,74% мутаций, что ниже, чем по данным российских исследователей (21,2%; $\chi^2=12,180$ $p=0,000$). При распределении мутаций по классам оказалось, что «тяжелые» (I – III классов) мутации преобладают, а «мягкие» мутации встречаются только в 4,56% случаев. Мутация G551D (VI класс), для лечения которой уже разработан препарат Kalydesso, к сожалению, не встречалась в белорусской популяции. Сравнительный анализ показал, что F508del в РФ также доминирует, но наблюдается реже, чем в РБ (55,9% случаев; $\chi^2=6,277$ $p=0,012$). Выявлены 12 мутаций, встречающихся в РБ в 3,36% случаев, но не диагностированных в России, и, напротив, в РБ не наблюдаются 18 мутаций (2143delT; W1282X; 3849+10kbC>T; 91677delTA; L138ins; 3821delT; 394delTT; S1196X; 3944delTG; 604insA; 621+1G>T; R1162X; 1898-1G>A; 3667insTCAA; D572N; K598ins; 3120+1G>A; G480C), которые встречаются в РФ в 10,22 % случаев.

Выводы

1. В настоящее время в РБ МВ является редким заболеванием, частота выявления которого в 6 раз ниже, чем в 1995-1996 годах, когда осуществлялся неонатальный скрининг МВ, что свидетельствует о существующей гиподиагностике. 2. Сравнительный анализ мутаций в гене МВТР показал, что и в Беларуси, и в России доминирует F508del, но выявлены значительные популяционные различия структуры мутаций. Процентное соотношение недифференцированных мутаций в РБ статистически значимо ниже, чем в РФ, что свидетельствует о высоком уровне выполнения генетических исследований.