

*Е.Ю. Стесик, Д.В. Ивчик*

**МУТАЦИИ С «ЭФФЕКТОМ ОСНОВАТЕЛЯ» НА ПРИМЕРЕ  
СИНДРОМОВ НИЙМЕГЕН И ЛУИ-БАР**

*Научный руководитель: канд. биол. наук, ассист. Е.А. Полякова  
Кафедра детской эндокринологии, клинической генетики и иммунологии  
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*E.Y. Stesik, D.V. Ivchik*

**MUTATIONS WITH "FOUNDER EFFECT" AS AN EXAMPLE  
OF NIJMEGEN AND LOUIS-BAR SYNDROMES**

*Tutor: PhD, assistant E.A. Polyakova  
Department of Pediatric Endocrinology, Clinical Genetics and Immunology  
Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования географического распределения и распространенности мутаций с.657-661 del АСAAA в гене *NBN* при синдроме Ниймеген и мутаций р.С1383\*, р.Е1978\* в гене *ATM* при синдроме Луи-Бар у детей в белорусской популяции. Данные мутации, вероятно, связаны с «эффekten основателя».

**Ключевые слова:** синдром Ниймеген, атаксия-телеангиэктазия, «мутация основателя».

**Resume.** The article presents the results of research of the geographical distribution and prevalence of с.657-661 del АСAAA mutations in the *NBN* gene in Nijmegen syndrome and mutations р.С1383\*, р.Е1978\* in the *ATM* gene in Louis-Bar syndrome in children of the Belarusian population. These mutations are probably related to the "founder effect".

**Keywords:** Nijmegen syndrome, ataxia-telangiectasia, "founder mutation".

**Актуальность.** Синдром Ниймеген – моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена *NBN* (*NBS1*), находящегося на хромосоме 8q21-24, особенно распространенное у славянских народов. Клинически характеризуется сочетанием первичного иммунодефицита, хромосомной нестабильностью, ассоциированной с двунитевыми разрывами цепи ДНК, повышенной чувствительности к рентгеновскому излучению, высокой предрасположенности к онкопатологии и аутоиммунным заболеваниям. Частота встречаемости – 1 : 100 000 населения. Частота носительства в популяции мутации с.657-661 del АСAAA в гене *NBS1* в Чехии – 1 : 154, в Украине – 1 : 182, в Польше – 1 : 190 [3].

Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар) – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, также входящее в группу патологий с хромосомной нестабильностью (нарушена репарация двойных разрывов ДНК) и связанное с мутацией в гене *ATM* на хромосоме 11q22-23. Клинически характеризуется тяжелым первичным иммунодефицитом, мозжечковой дегенерацией, телеангиэктазиями различной локализации, предрасположенностью к онкологическим заболеваниям, повышенной чувствительностью к ионизирующему излучению. Частота встречаемости – 1 : 40 000 - 100 000 живых новорождённых. Частота встречаемости мутантного гена – 1-3% в популяции [3].

При синдроме Ниймеген существует метод лечения посредством трансплантации гемопоэтической стволовой клетки, которая корригирует иммунологический дефект, но не устраняет синдромальные проявления и риск онкологической патологии

[1]. Для синдрома Луи-Бар в настоящее время специфическая терапия прогрессирующего неврологического нарушения отсутствует, однако раннее выявление позволяет избежать инфекционных осложнений, повышая информированность членов семьи пациента о риске онкологических заболеваний, в том числе у носителей [3].

Таким образом, своевременное выявление атаксии-телеангиэктазии (что затруднено из-за полиморфной клинической картины и большого количества патогенных мутаций [2]) способствует раннему началу симптоматической терапии. Оптимальной маршрутизацией является неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния [4].

**Цель:** оценка географического распределения и распространенности мутаций с.657-661 del АСААА в гене *NBN* при синдроме Ниймеген и мутаций р.С1383\*, р.Е1978\* в гене *ATM* при синдроме Луи-Бар у детей в белорусской популяции.

**Задачи:**

1. Классифицировать данные медико-генетических заключений пациентов с синдромами Ниймеген и Луи-Бар.
2. Проанализировать возрастно-половые характеристики пациентов с вышеуказанными синдромами.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование 14 медицинских карт стационарных пациентов с атаксией-телеангиэктазией и 22 медицинских карт стационарных пациентов с синдромом Ниймеген из Республики Беларусь, которые находились на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Поиск генетических вариантов у данных пациентов выполнялся посредством капиллярного секвенирования по Сэнгеру и технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS) методом ампликонов (Nextera XT) (Illumina, США).

**Результаты и их обсуждение.** В ходе анализа данных выявлены следующие возрастно-половые особенности пациентов.

Среди пациентов с синдромом Ниймеген 45% (10/22) составили девочки, а 55% (12/22) – мальчики. Возраст постановки диагноза был следующим (рисунок 1). У 18% пациентов диагноз был установлен в возрасте до 1 года, у 9% – от 1 года до 3 лет, у 14% – от 4 до 6 лет, у 45% – от 7 до 12 лет, у 14% – посмертно.

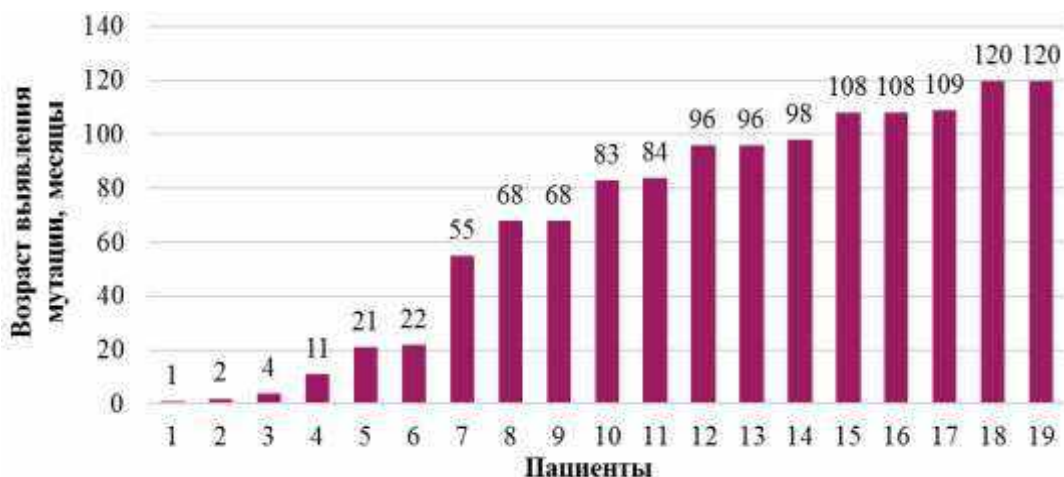


Рис. 1 – Возраст постановки диагноза у пациентов с синдромом Ниймеген

Среди пациентов с синдромом Луи-Бар 50% (7/14) пациентов составили девочки, 50% (7/14) – мальчики. Возраст постановки диагноза был следующим (рисунок 2). У 22% пациентов диагноз был установлен в возрасте от 1 года до 3 лет, у 29% – от 4 до 6 лет, у 21% – от 7 до 12 лет, у 21% – от 13 до 18 лет, у 7% – после 18 лет.

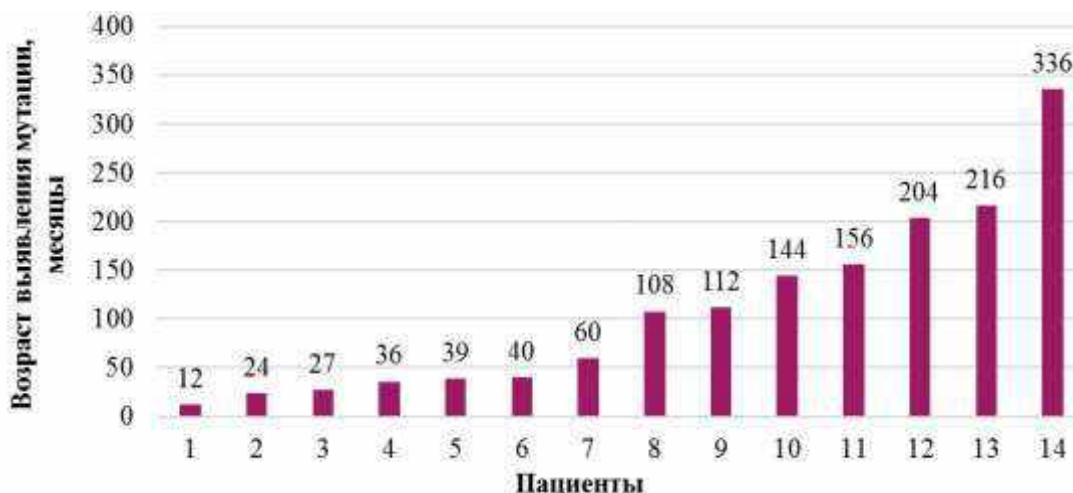


Рис. 2 – Возраст постановки диагноза у пациентов с синдромом Луи-Бар

Также в ходе анализа данных выявлено, что у 100% пациентов имеется в обеих аллелях гена *NBN* одна и та же мутация в 6-ом экзоне в виде гомозиготной делеции 5 пар оснований 657–661 del АСААА. Большая часть пациентов – 10/22 (45%) из Брестской области, 6/22 пациентов (27%) из Могилевской области, 3/22 пациента (14%) из Гомельской области, 3/22 пациента (14%) из Минска и Минской области (рисунок 3).

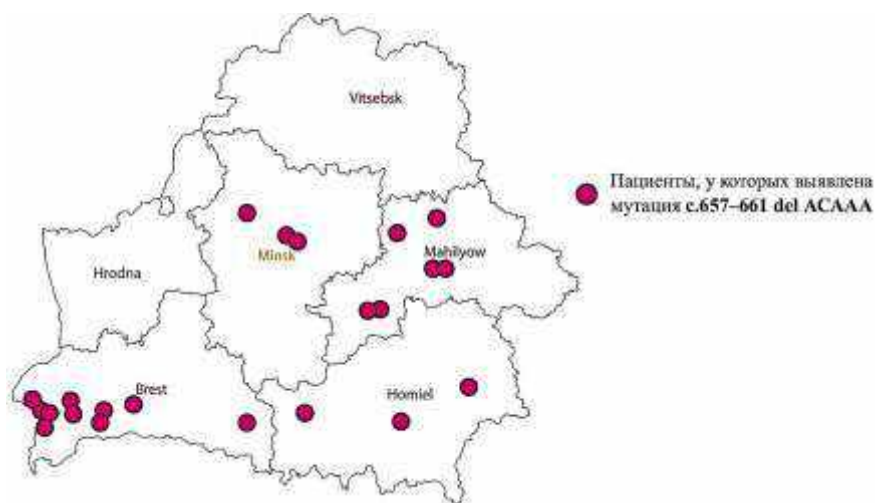
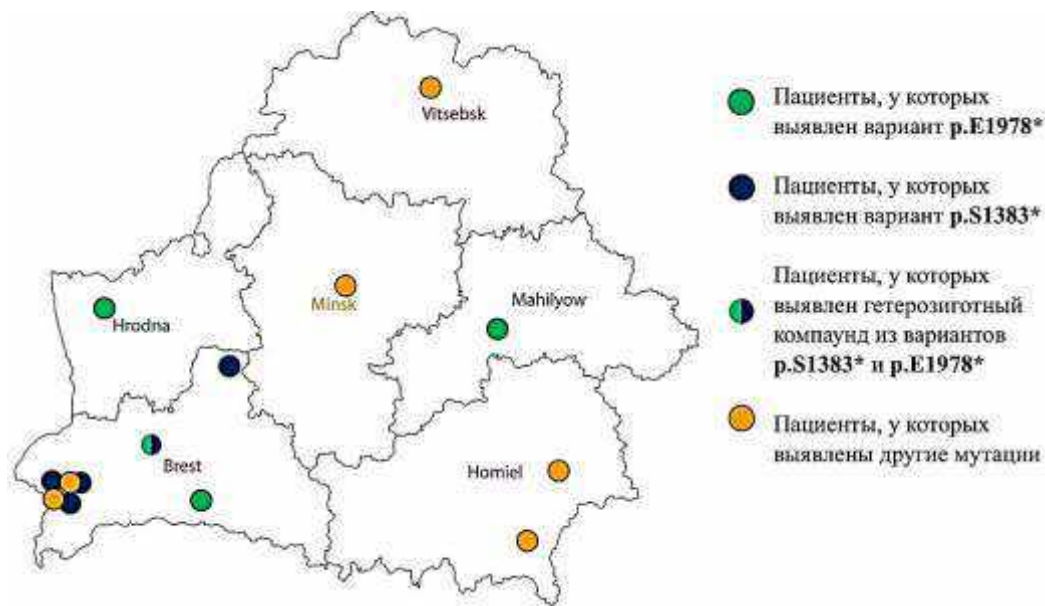


Рис. 3 – Географическое распределение и распространенность мутаций у пациентов с синдромом Ниймеген

В гене *ATM* у 1/14 пациентов (7%) выявлен гетерозиготный компаунд из вариантов р.С1383\* и р.Е1978\*, у 1/14 пациентов (7%) выявлен вариант р.Е1978\* в гомозиготе, у 2/14 пациентов (14%) – нонсенс-мутация р.Е1978\* в гетерозиготном компаунде с другими вариантами, у 4/14 пациентов (29%) выявлена нонсенс-мутация р.С1383\* в гетерозиготном компаунде с другими вариантами. Большая часть пациентов – 8/14 (57%) из Брестской области, 2/14 пациента (14%) из Гомельской области,

1/14 (7%) из Гродненской области, 1/14 (7%) из Могилевской области, 1/14 (7%) из Витебской области, 1/14 (7%) из Минска (рисунок 4).



**Рис. 4** – Географическое распределение и распространенность мутаций у пациентов с атаксией-телеангиэктазией (синдромом Луи-Бар)

### **Выводы:**

1. Самая высокая концентрация случаев синдромов Ниймеген и Луи-Бар наблюдается в западных регионах Республики Беларусь (Брестская область).

2. Мутация с.657-661 del АСААА является самой частой среди обнаруженных у белорусских пациентов детского возраста с синдромом Ниймеген, а мутации p.S1383\* и p.E1978\* – с синдромом Луи-Бар.

3. Таким образом, мутация в гене *NBN* с.657–661 del АСААА и мутации в гене *ATM* p.S1383\* и p.E1978\*, вероятно, связаны с «эффектом основателя».

4. Для ранней постановки диагноза и начала терапии целесообразно проводить скрининговые исследования для выявления вышеуказанных мутаций, связанных с «эффектом основателя», среди населения данных регионов Республики Беларусь.

### **Литература**

1. Дерипапа, Е. В. Синдром Ниймеген у детей: клиничко-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии / Е. В. Дерипапа, Ю. А. Родина, А. Л. Лаберко [и др.] // Педиатрия. – 2018. – Т. 97. – № 4. – С. 116-124.

2. Куранова, М. Л. Особенности репарации ДНК в дермальных фибробластах пациентов с атаксией-телеангиэктазией с мозаичным типом проявления активной формы киназы *ATM* / М. Л. Куранова, А. В. Ноздрачева, Р. Е. Ушаков [и др.] // Гены & Клетки. – 2020. – Т. XV. – № 1. – С. 50-59.

3. Первичные иммунодефициты : учебно-методическое пособие / М. В. Белевцев, С. О. Шарпова, Т. А. Углова. – Минск : ООО «ВИТПостер», 2021. – 80 с.

4. Стежкина, Е. В. Агапова, А. И. Рыбакова, И. Е. Первичный иммунодефицит в практике врача педиатра – долгий диагноз в педиатрии? / Е. В. Стежкина, А. И. Агапова, И. Е. Рыбакова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 3. – С. 55-56.