

Валуженич Я.И.¹, Рудой А.С.¹, Чакова Н.Н.², Долматович Т.В.², Ниязова С.С.², Бурак Е.А.², Юдина О.А.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

³ Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ FBN1 У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МАРФАНА

Введение. Синдром Марфана (СМ) – одно из самых частых заболеваний в группе дисплазий соединительной ткани. Его распространенность в популяции составляет 2-3 на 10000 человек. Сердечно-сосудистые проявления, включая дилатацию аорты, высокий риск развития аневризмы/расслоения грудного отдела аорты и других крупных сосудов, являются основными факторами ограничения продолжительности жизни. Диагноз СМ устанавливается на основании Гентских критериев (2010), в которых впервые введено выявление патогенной мутации в гене FBN1 в качестве большого диагностического критерия заболевания. Ген FBN1 локализован на 15-й хромосоме (15q21.1) и содержит 66 экзонов, 65 из которых являются кодирующими. Только у 75% пациентов прослеживается отягощенный семейный анамнез и передача мутации от одного из родителей, у 25% – мутация возникает de novo. База данных по патогенным мутациям все время пополняется за счет обследования пациентов из различных популяций, ранее не генотипированных. Точная корреляция генотип-фенотип для этого гена до сих пор неясна и усугубляется неполной пенетрантностью и экспрессивностью.

Цель. Изучить спектр мутаций в гене FBN1 и оценить фенотипическую реализацию генетических вариантов в белорусской выборке пациентов с синдромом Марфана.

Материалы и методы. В исследование включен 21 неродственный пациент с синдромом Марфана, диагностированным согласно Гентским критериям. Для верификации диагноза, всем пациентам методом NGS проведено секвенирование кодирующей последовательности 174 генов, ассоциированных с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая APGA, с использованием набора «TruSight™ Cardio Sequencing Panel». Найденные замены у всех обследованных пациентов были подтверждены прямым секвенированием по Сенгеру. Патогенность выявленных генетических вариантов была оценена согласно критериям Американского сообщества медицинских генетиков, 2015.

Результаты. В результате генотипирования метом NGS у 7 (33%) из 21 пробандов с СМ выявлены 7 патогенных мутаций (DM, IV и V класс патогенности) в гене FBN1 (таблица). Кроме того, выявлено 5 нуклеотидных вариантов с неопределенной клинической значимостью (VUS, III класс). Пять из 7 патогенных мутаций находились в 62

и 64 экзонах, и почти все затрагивали остаток цистеина в кальций-связывающем EGF-подобном домене гена FBN1, который играет ключевую роль в образовании дисульфидных связей в белке. Такие замены представляют собой большинство патогенных миссенс-мутаций, связанных с синдромом Марфана. Десять генетических вариантов были представлены миссенс-мутациями и являлись причиной замен аминокислот в белковой последовательности. Три из 10 миссенс-мутаций были новыми. Нонсенс-мутация p.Cys1208Ter и мутация со сдвигом рамки считывания p.Cys2617TrpfsTer65 приводили к образованию преждевременного стоп-кодона и в результате к укороченному белку или его нонсенс-опосредованному распаду. Обе мутации описаны ранее. Все варианты, кроме двух (p.Thr1020Ala и p.Asp2291Gly), не наблюдались в больших популяционных исследованиях, что подтверждает их функциональную значимость. У 4 пациентов без мутаций в гене FBN1 обнаружены VUS в генах TGFBRI, MYH11, NOTCH1 и COL5A1, ассоциированных с другими заболеваниями соединительной ткани (синдром Элерса – Данло, синдром Луиса – Дитца), которые по своим фенотипическим проявлениям трудно отличимы от СМ.

Характеристика мутаций в гене FBN1 у обследованных пробандов с СМ

Код пациента	Нуклеотидная замена / Rs	Аминокислотная замена	Экзон	MAF	Класс мутации
28f	c. 3058A>G / rs111801777	p.Thr1020Ala	25	0.0004	VUS (Ш)
9f	c.3624T>A / rs765842423	p.Cys1208Ter	30	0	DM (V)
51f	c.3838G>C / -	p.Asp1280His	31	0	DM (IV)*
17f	c.3848A>T / rs397515796	p.Glu1283Val	32	0	VUS
18f	c.3929G>A / rs2043466303	p.Gly1310Asp	32	0	VUS (Ш)
9f	c.5866T>C / -	p.Cys1956Arg	48	0	VUS (Ш)
29f	c. 6872A>G / rs370283154	p.Asp2291Gly	57	0.000004	VUS (Ш)
481c	c.7664G>T / rs1566891654	p.Gly2555Val	62	0	DM (V)
4f	c. 7694G>C rs1566891645	p.Cys2565Ser	62	0	DM (V)*
8f	c.7849T>C / -	p.Cys2617Arg	64	0	DM (IV)*
35f	c.7851delC / -	p.Cys2617TrpfsTer65	64	0	DM (IV)
11f	c.8021G>A / rs1555393827	p.Cys2674Tyr	64	0	DM (V)

Примечание: * новые мутации, DM – диагностически-значимая мутация (IV и V класс патогенности), VUS – вариант с неопределенной клинической значимостью (III класс), MAF – частота минорной аллели.

У пациентов с диагностически-значимыми мутациями наблюдалось наиболее тяжелое течение заболевания: молодой возраст развития аневризмы грудного отдела аорты 34±8,3 лет и выполнения оперативного вмешательства, большие размеры аорты на уровне синусов Вальсальвы (52,5 мм). Мутация со сдвигом рамки считывания у пациента 35f не оказала существенного влияния на клинические проявления заболевания: системное вовлечение соединительной ткани 7 баллов. У пациента 9f

выявлено сочетание двух вариантов в гене FBN1, один из которых был нонсенс-мутацией и также приводил к преждевременной остановке синтеза белка. Фенотипическая картина в данном случае характеризовалась выраженными признаками дисморфогенеза со стороны костно-мышечной и сердечно-сосудистой системы. Сравнительный анализ системного вовлечения соединительной ткани между группами пациентов с СМ с мутацией в гене FBN1 и без мутации не выявил достоверных различий: 9 [7; 12] и 9 [7; 13] ($p=0,01$).

Заключение. У 11 из 21 пациентов с СМ выявлены 7 патогенных мутаций и 5 VUS в гене FBN1. Большинство патогенных мутаций находились в 62 и 64 экзонах. Три выявленных миссенс-варианта были новыми. Тяжелое течение заболевания ассоциировалось с наличием диагностически-значимых мутаций. Фенотипическое проявление мутации со сдвигом рамки считывания носило мягкий характер. При оценке системного вовлечения соединительной ткани между группами пациентов с мутациями и без мутаций в гене FBN1 не выявлено достоверных различий.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КАРДИОЛОГИЯ

в Беларуси

2022, том 14, № 5. Электронное приложение

Cardiology in Belarus

International Scientific Journal

2022 Volume 14 Number 5 Electronic supplement



Фрагмент картины «Сидящая женщина».
Карл Хофер

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ КОНГРЕССА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ»

Минск, 20–21 октября 2022 года

ISSN 2072-912X (print)
ISSN 2414-2131 (online)

 ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ