

УДК 575.113

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ГЛАЗОКОЖНЫМ АЛЬБИНИЗМОМ 1-го ТИПА

© 2022 г. С. А. Ионова^{1, *}, В. В. Кадышев¹, Н. В. Журкова¹, А. В. Марахонов¹, Р. А. Зинченко^{1, 2}

¹Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, 115522 Россия

²Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, 105064 Россия

*e-mail: sofya.aydarovna.g@gmail.com

Поступила в редакцию 25.11.2021 г.

После доработки 02.12.2021 г.

Принята к публикации 06.12.2021 г.

Альбинизм – гетерогенная группа генетически обусловленных заболеваний, связанных с полным или частичным нарушением синтеза меланина. Выделяют различные формы наследственного альбинизма, включающие глазокожный альбинизм, глазной альбинизм и различные синдромальные формы. В работе проанализирована выборка пациентов ($n = 90$) с различными формами альбинизма на наличие патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в гене *TYR* как наиболее распространенной причины глазокожного альбинизма 1-го типа. Данная клинико-генетическая форма выявлена у 32 пациентов. На основании полученных результатов изучены спектр и частота вариантов в гене *TYR*. Описаны клинические признаки, которые чаще всего встречаются среди пациентов, а также нетипичные для данного заболевания клинические особенности.

Ключевые слова: глазокожный альбинизм, *TYR*, гипопигментация кожи и волос, офтальмопатология.

DOI: 10.31857/S0016675822040051

Изучение причин возникновения наследственных заболеваний и дальнейшее их описание – ведущее направление медицинской генетики. Несомненный интерес для врачей представляет альбинизм как гетерогенная группа генетически обусловленных заболеваний, связанных с полным или частичным нарушением синтеза меланина. Выделяют различные формы наследственного альбинизма, включающие глазокожный альбинизм, глазной альбинизм и различные синдромальные формы, которые представляют интерес для врачей разных специальностей. Клиническая картина и генетические причины альбинизма различаются и определяют поражение многих органов и систем, однако основным симптомом при всех формах заболевания являются гипопигментация кожи, волос и изменения со стороны зрительного аппарата. Наиболее часто встречающейся формой альбинизма является глазокожный альбинизм (ГКА) – аутосомно-рецессивное заболевание, поражающее в разной степени все пигментированные ткани организма. По литературным данным, распространенность ГКА составляет в среднем 1 на 17000 человек (1 на 16949 – по данным Orphanet) [1, www.orpha.net]. На сегодняшний день выделяют 12 клинико-генетических типов ГКА (фенотипическая серия OMIM PS203100

[http://omim.org]), которые ассоциированы с патогенными вариантами нуклеотидной последовательности восьми различных генов: *TYR* (OMIM #203100), *OCA2* (OMIM #203200), *TYRP1* (OMIM #203290), *SLC45A2* (OMIM #606574), *OCA5* (OMIM #615312), *SLC24A5* (OMIM #113750), *LRMDA* (OMIM #615179), *DCT* (OMIM #619165). Наиболее распространенным типом ГКА в европейской популяции с частотой 1 на 40000 (1/40000) населения является первый тип (ГКА 1-го типа) [2]. Выделяют два подтипа – IA (OMIM #203100) и IB (OMIM #606952). Они связаны с полным или частичным отсутствием активности фермента тирозиназы соответственно.

Цель настоящего исследования – анализ частоты встречаемости патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в гене *TYR* у пациентов с глазокожным альбинизмом 1-го типа.

От всех обследованных больных и их родителей (или законных представителей) получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ “МГНЦ”, протокол № 6/2 от 19.04.2021. Общая анализируемая выборка включает 90 пробандов из 90 неродственных семей с клиническим диагнозом ГКА.

Для молекулярно-генетического исследования у пациентов и их родителей собраны образцы периферической крови. Геномная ДНК выделена с использованием стандартных методик. Для выявления крупных вариаций числа копий локуса 11q14.3 использован метод мультиплексной лигазо-зависимой амплификации проб (MLPA).

- 1) (1F) TTAACCTGGGTTTGGCTTAGGTC, (1R) TATACCCTGCCTGAAGAAGTG;
 2) (2F) CTCCTCAGGAGAAGTCTAAC, (2R) AACTCAGAAAATTCTGAATTTC;
 3) (3F) ACACACTGGGTATCCAGAATG, (3R) ACAATAGACTACCATAACTTCTTAGC;
 4) (4F) TCAAGGCCTGAAAGAATAAATA, (4R) GCSTATGTTAAGCAAAATGACC;
 5) (5F) TGTCTACTCCAAAGGACTGT, (5R) ACTTAGCTGGATGTGTTATAGA.

Амплификация проводилась по стандартному протоколу. Секвенирование ДНК больных проводили в компании “Евроген” (Москва, Россия). Все варианты нуклеотидной последовательности гена *TYR* обозначены в соответствии с референсным транскрипционным вариантом NM_000372.4.

Метод MLPA для выявления крупных вариаций числа копий локуса гена *TYR* проведен с использованием набора SALSA MLPA P325-A2 (MRC-Holland, Нидерланды), в соответствии с рекомендациями производителя. Результаты MLPA проанализированы с помощью программы Sofalyser.Net (MRC-Holland). Границы делеций обозначены по сборке генома человека hg18.

За период 2020–2021 гг. ФГБНУ “МГНЦ” сформирована выборка из 90 человек. Всем пробандам проведен поиск вариантов нуклеотидной последовательности в гене *TYR* и вариаций числа копий локуса этого гена. У 32 пробандов выявлено по два патогенных генетических варианта и подтвержден диагноз ГКА I типа: 29 пробандов с ГКА IA-типа, три пробанда с ГКА IB-типа (табл. 1). В рассматриваемой выборке: восемь семейных, 22 изолированных случая и два пробанда, по которым нет информации (ребенок усыновлен). Соотношение по полу составило: 0.56 : 0.44 (17 мужчин, 15 женщин). Средний возраст пробандов в выборке – 4.5 года (от 9 мес. до 36 лет).

В результате молекулярно-генетического исследования определены спектр, частоты и типы генетических вариантов в гене *TYR*, ассоциированных с ГКА I-го типа. Выявлено 17 вариантов нуклеотидной последовательности, из которых 14 известных и два незарегистрированных, а также один ранее описанный комплексный аллель с.[575C>A;1205G>A] (табл. 2). По литературным данным известно, что варианты с.575C>A и с.1205G>A, находясь в *цис*-положении, могут приводить к мягкому фенотипу альбинизма как в случае наличия патогенного варианта на другой хромосоме, так и в гомозиготном состоянии [3]. Кроме того, в гене *TYR* выявлено 11 миссенс-мутаций, один нонсенс-вариант (с.1204C>T), одна од-

ноклеотидная дупликация (с.929dup), три интронных варианта (с.1036+1G>A, с.1037-3C>G, с.1037-7T>A). Среди вариантов имеются те, которые встречаются в исследуемой выборке с наибольшей частотой в гене *TYR*. Частоты на всю рассматриваемую выборку 90 пациентов: с.650G>A – 0.144; с.1037-7T>A – 0.033; с.1037G>A – 0.028; с.1204C>T – 0.022. Если рассматривать вклад выявленных патогенных вариантов в ген *TYR*, частоты (на 32 пациента) составляют: с.650G>A – 0.406; с.1037-7T>A – 0.093; с.1037G>A – 0.078; с.1204C>T – 0.047.

Также впервые были выявлены две крупные хромосомные делеции, захватывающие локус гена *TYR*: chr11:g.(?_88550674)_ (88550758_88563885)del с минимальным размером 84 пары нуклеотидов (максимальный размер неизвестен), захватывающая промоторную область и один экзон, и chr11:g.(88563972_88601051)_ (88601132_88657939)del размером от 81 до 93967 пн, захватывающая 3-й экзон (рис. 1).

По всем больным, которые проанализированы, в исследуемой выборке собрана подробная информация о клинической картине (гипопигментация волос и кожи, глазные проявления). Абсолютно у всех больных ($n = 32$) выявлены гипопигментация кожи и волос и различные поражения глаз: гипопигментация радужки, сетчатки, снижение остроты зрения, косоглазие, нистагм, светобоязнь и аномалии рефракции (миопия, астигматизм). Помимо основных клинических признаков обнаружены нетипичные проявления, которые, однако, могут указывать как на вовлеченность в патологический процесс других систем и органов, так и на сочетанную патологию: признаки дисфункции срединных структур головного мозга, дисплазия соединительной ткани ($n = 1$), локальное расширение арахноидального пространства в левой лобной области головного мозга ($n = 1$), гиперактивность ($n = 1$), ишемическое поражение центральной нервной системы ($n = 1$), гипертрофия миндалин, atopический дерматит ($n = 1$), сколиоз грудного отдела позвоночника ($n = 1$), отставание в моторном развитии, пузырно-мочеточниковый

Таблица 1. Обнаруженные генетические варианты в гене TUG у пробандов с ГКА I типа

Пациент	Диагноз (тип ГКА)	Аллель 1	Аллель 2
1	IA	c.140G>A,p.(Gly47Asp)	c.650G>A,p.(Arg217Gln)
2	IA	c.140G>A,p.(Gly47Asp)	c.650G>A,p.(Arg217Gln)
3	IA	c.650G>A,p.(Arg217Gln)	c.1037-3C>G,p.?
4	IA	c.650G>A,p.(Arg217Gln)	c.650G>A,p.(Arg217Gln)
5	IA	c.650G>A,p.(Arg217Gln)	c.1037-3C>G,p.?
6	IA	c.650G>A,p.(Arg217Gln)	c.1204C>T,p.(Arg402*)
7	IA	c.1037G>A,p.(Gly346Glu)	c.1037-7T>A,p.?
8	IA	c.650G>A,p.(Arg217Gln)	c.650G>A,p.(Arg217Gln)
9	IA	c.650G>A,p.(Arg217Gln)	c.650G>A,p.(Arg217Gln)
10	IA	c.650G>A,p.(Arg217Gln)	c.650G>A,p.(Arg217Gln)
11	IA	c.1026T>A,(p.Asn342Lys)	c.1026T>A,p.(Asn342Lys)
12	IA	c.650G>A,p.(Arg217Gln)	c.1037-7T>A,p.?
13	IB	c.1264C>T,p.(Arg422Trp)	chr11:g.(88563972_88601051)_(88601132_88657939)del
14	IA	c.650G>A,p.(Arg217Gln)	c.1037-7T>A,p.?
15	IA	c.650G>A,p.(Arg217Gln)	c.650G>A,p.(Arg217Gln)
16	IA	c.1037G>A,p.(Gly346Glu)	c.1036+1G>A,p.?
17	IA	c.1037G>A,p.(Gly346Glu)	c.766C>T,p.(His256Tyr)
18	IA	c.1037-7T>A,p.?	c.1130T>G,p.(Val377Gly)
19	IA	c.929dup,p.(Arg311Lysfs*7)	c.1193A>G,p.(Glu398Gly)
20	IB	c.1064C>T,p.(Ala355Val)	c.[575C>A;1205G>A],p.[(Ser192Tyr;Arg402Gln)]
21	IA	c.650G>A,p.(Arg217Gln)	c.650G>A,p.(Arg217Gln)
22	IA	c.650G>A,p.(Arg217Gln)	c.650G>A,p.(Arg217Gln)
23	IA	c.157G>T,p.(Gly53Cys)	c.1204C>T,p.(Arg402*)
24	IA	chr11:g.(?_88550674)_88550758_88563885)del	chr11:g.(?_88550674)_88550758_88563885)del
25	IB	c.1037-7T>A,p.?	c.1110G>A,p.(Met370Ile)
26	IA	c.1037G>A,p.(Gly346Glu)	c.650G>A,p.(Arg217Gln)
27	IA	c.1036+1G>A,p.?	chr11:g.(88563972_88601051)_(88601132_88657939)del
28	IA	c.[575C>A;1205G>A],p.[(Ser192Tyr;Arg402Gln)]	c.1204C>T,p.(Arg402*)
29	IA	c.650G>A,p.(Arg217Gln)	c.650G>A,p.(Arg217Gln)
30	IA	c.1037-7T>A,p.?	c.605A>G,p.(His202Pro)
31	IA	c.650G>A,p.(Arg217Gln)	c.[575C>A;1205G>A],p.[(Ser192Tyr;Arg402Gln)]
32	IA	c.650G>A,p.(Arg217Gln)	c.1037G>A,p.(Gly346Glu)

Таблица 2. Спектр и частота вариантов в гене *TUR*, ассоциированных с ГКА 1-го типа

Геномная позиция (hg19)	Позиция по кодирующей части гена (NM_000372.4)	Позиция по белковой изоформе (NP_000363.1)	Число аллелей	Частота варианта в выборке ($n = 32$) (95%CI)	Новый/описанный (HGMDID)
chr11:88911771G>A	c.650G>A	p.(Arg217Gln)	26	0.4063 (0.2851–0.5363)	CM930714
chr11:88960984T>A	c.1037-7T>A	p.?	6	0.0938 (0.0352–0.1930)	CS930868
chr11:88960991G>A	c.1037G>A	p.(Gly346Glu)	5	0.0781 (0.0259–0.1730)	CM942069
chr11:[88911696C>A;89017961G>A]	c.[575C>A;1205G>A]	p.(I[Ser192Tyr;Arg402Gln])	3	0.0469 (0.0098–0.1309)	[3]
chr11:89017960C>T	c.1204C>T	p.(Arg402*)	3	0.0469 (0.0098–0.1309)	CM941348
chr11:88911261G>A	c.140G>A	p.(Gly47Asp)	2	0.0313 (0.0038–0.1084)	CM930711
chr11:88911887C>T	c.766C>T	p.(His256Tyr)	2	0.0313 (0.0038–0.1084)	CM013054
chr11:88924576T>G	c.1026T>A	p.(Asn342Lys)	2	0.0313 (0.0038–0.1084)	Новый
chr11:88924587G>A	c.1036+1G>A	p.?	2	0.0313 (0.0038–0.1084)	CS1517800
chr11:88960988C>G	c.1037-3C>G	p.?	2	0.0313 (0.0038–0.1084)	CS172425
chr11:88911278G>T	c.157G>T	p.(Gly53Cys)	1	0.0156 (0.0004–0.0840)	CM1916714
chr11:88924479dupC	c.929dup	p.(Arg311Lysfs*7)	1	0.0156 (0.0004–0.0840)	Новый
chr11:88961018C>T	c.1064C>T	p.(Ala355Val)	1	0.0156 (0.0004–0.0840)	CM135755
chr11:88961064G>A	c.1110G>A	p.(Met370Ile)	1	0.0156 (0.0004–0.0840)	CM115209
chr11:88961084T>G	c.1130T>G	p.(Val377Gly)	1	0.0156 (0.0004–0.0840)	CM115210
chr11:89017949A>G	c.1193A>G	p.(Glu398Gly)	1	0.0156 (0.0004–0.0840)	CM052937
chr11:89018020C>T	c.1264C>T	p.(Arg422Trp)	1	0.0156 (0.0004–0.0840)	CM033061

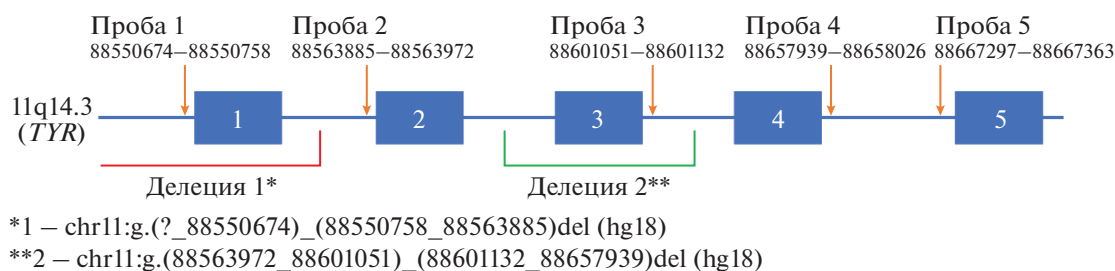


Рис. 1. Схематичное расположение проб для MLPA и хромосомных делеций на локусе 11q14.3 (ген *TYR*).

рефлюкс 3–4-й степени, четыре острых пиелонефрита, лицевые дисморфии ($n = 1$), кровотечение после удаления зубов, единичные экхимозы ($n = 1$).

Молекулярный механизм патогенеза ГКА 1-го типа объясняется снижением или отсутствием фермента тирозиназы, которая кодируется геном *TYR*. Тирозиназа определяет несколько ключевых этапов в синтезе меланина, у больных при этом сохраняется нормальное количество меланоцитов в эпидермисе и волосяных фолликулах, но пигмент в них полностью или частично отсутствует [4]. Снижение содержания пигмента приводит к светлому цвету кожи, белым или светлым волосам, а также к специфическим глазным аномалиям по депигментации радужной оболочки и сетчатки (альбиотическое глазное дно). Офтальмологические изменения включают снижение остроты зрения, патологию зрительных нервов и нистагм [5]. По уровню активности тирозиназы различают несколько типов ГКА: тип 1А характеризуется полным отсутствием активности тирозиназы, тип 1В характеризуется сниженной активностью фермента. Клинически оба подтипа схожи, но подтип 1А считают более «тяжелым». При ГКА типа 1В симптомы присутствуют с рождения, но могут улучшаться с возрастом [6]. В рассматриваемой нами выборке не удалось проанализировать данный факт в связи с малым количеством выявленных больных типа 1В.

В небольшой выборке пациентов (32 пробы) при секвенировании кодирующих областей и экзон-интронных соединений гена *TYR* выявлено 17 вариантов, из них — два незарегистрированных ранее. На сегодняшний день описано значительное количество генетических вариантов в генах, ассоциированных с наследственными формами альбинизма, но наиболее часто патогенные варианты встречаются в гене *TYR* [6], что выявлено и в настоящем исследовании, проведенном на группе российских пациентов. Однако четыре частых для России варианта (с.650G>A, с.1037-7T>A, с.1037G>A, с.1204C>T) встречаются в странах Европы значительно реже (данные GnomAD). При составлении алгоритма диагностики глазного альбинизма необходимо принять во внимание несколько факторов: доступность анализа коди-

рующих областей гена *TYR* (пять экзонов) по сравнению с другими генами, ответственными за альбинизм, частоту встречаемости вариантов в гене *TYR*, а также основной молекулярный механизм развития.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bashour M., Suh D.W.* Albinism: Background, pathophysiology, epidemiology // *Medscape Ophthalmology*. 2020. Sep 30.
2. *Grønskov K., Ek J., Brøndum-Nielsen K.* Oculocutaneous albinism // *Orphanet J. Rare Dis*. 2007. V. 2. 43. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-43>
3. *Jagirdar K., Smit D.J., Ainger S.A. et al.* Molecular analysis of common polymorphisms within the human Tyrosinase locus and genetic association with pigmentation traits // *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014. V. 27(4). P. 552–564. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12253>
4. *Marcon C.R., Maia M.* Albinism: Epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors // *Bras. Dermatol*. 2019. V. 94. P. 503–520. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.09.023>
5. *Brodsky M.C., Fray K.J.* Positive angle kappa: A sign of albinism in patients with congenital nystagmus // *Am. J. Ophthalmol*. 2004. V. 137(4). P. 625–629. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2003.11.066>
6. *Farney S.K., Dolinska M.B., Sergeev Y.V.* Dynamic analysis of human tyrosinase intra-melanosomal domain and mutant variants to further understand oculocutaneous albinism type 1 // *J. Anal. Pharm. Res*. 2018. V. 7(6). P. 621–632. <https://doi.org/10.15406/japlr.2018.07.00293>

Clinical and Molecular Genetic Characteristics of Patients with Oculocutaneous Albinism Type 1

S. A. Ionova^{a, *}, V. V. Kadyshev^a, N. V. Zhurkova^a, A. V. Marahonov^a, and R. A. Zinchenko^{a, b}

^aResearch Centre for Medical Genetics, Moscow, 115522 Russia

^bSemashko National Research Institute of Public Health, Moscow, 105064 Russia

*e-mail: sofya.aydarovna.g@gmail.com

Albinism is a heterogeneous group of genetically determined diseases associated with complete or partial disruption of melanin synthesis. There are various forms of hereditary albinism, including oculocutaneous albinism, ocular albinism, and different syndromic forms. The study analyzed a sample of patients ($n = 90$) with varied forms of albinism for the presence of pathogenic variants of the nucleotide sequence in the *TYR* gene as the most common cause of type 1 oculocutaneous albinism (OCA1). Clinical and genetic form was found in 32 patients. Based on the obtained results, we examined the spectrum and frequency of variants in the *TYR* gene. Also, we described the clinical signs that are most common among patients, as well as clinical features atypical for this disease.

Keywords: oculocutaneous albinism, *TYR*, hypopigmentation of skin and hair, ophthalmopathology.