

УДК 617:616-073.1

А.С. АЙРАПЕТЯН

ГЕНОДИАГНОСТИКА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СРЕДИ АРМЯН

Проведено молекулярно-генетическое исследование 1500 больных периодической болезнью (ПБ). Выявлены наиболее часто встречающиеся среди армян мутации, локализованные в десятом экзоне гена MEFV (сегмент В30-2). Некоторые из них, в частности, М694V, V726A, M680I и M694I, в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состояниях вызывают наиболее тяжелый фенотип заболевания. Мутация M694V в гомозиготном состоянии в большинстве случаев приводит к развитию амилоидоза почек.

В Армении широко распространена аутосомно-рецессивно наследуемая периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка, которая встречается также у турок, евреев-сефардов и арабов. Тяжелейшим осложнением ПБ является амилоидоз [1, 2]. В связи с этим для Армении особо актуально выявление редких рецессивных мутаций, которые приводят к развитию данного заболевания. В 1997 г. был идентифицирован ген MEFV, ответственный за развитие ПБ, локализованный и картированный на коротком плече 16-ой хромосомы. Вышеуказанный ген состоит из 10 экзонов, охватывающих около 14кб геномной ДНК. Идентифицировано более двух десятков мутаций и полиморфизмов в экзонах гена MEFV [3,4].

Целью настоящей работы явилось исследование спектра мутаций, ответственных за развитие ПБ среди армян.

Скрининг мутаций разных экзонов гена MEFV проведен на геномной ДНК больных с подозрением на ПБ. Выполнены клинико-генеалогическое исследование с составлением родословных и последующий молекулярно-генетический анализ членов семей больных. Для каждого больного заполнялась специально разработанная анкета с учетом установленных диагностических критериев [5]. Для диагностики ПБ или выявления носителей рецессивных мутаций в гетерозиготном состоянии фрагмент ДНК, содержащий ген MEFV, амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции. Идентификацию генных мутаций, т.е. обнаружение нарушений в первичной нуклеотидной последовательности ДНК исследуемых больных, проводили с помощью ферментативного рестрикционного анализа. Полученные продукты рестрикции определяли методом электрофореза в 2% агарозном геле.

Проведено молекулярно-генетическое исследование 1500 больных ПБ и членов их семей, а также 650 здоровых лиц, среди которых определены частоты мутаций гена MEFV в армянской популяции. Согласно получен-

ным результатам, наиболее часто встречаются три мутации, обладающие наибольшей пенетрантностью: M694V (51,95%), V726A (21,82%), M680I (17,92%). Более редкими являются следующие мутации: R761H (2,71%), E148Q (1,92%), F479L (1,19%), M694I (0,45%), R408Q (0,06%) и некоторые другие. Частота больных среди армян теоретически может достигнуть 1:25, что было определено совместно с Национальным институтом здоровья США. Согласно полученным данным, у каждого больного генотип MEFV в основном представлен двумя мутациями, унаследованными от одного или обоих родителей. Общее число больных ПБ с двумя мутациями (гомозиготы и компаунд-гетерозиготы) составило 696 (1388 независимых аллелей). Из них гомозиготными по мутации M694V оказались 24,57% от общего числа больных. Частоты компаунд-гетерозиготных генотипов составили M694V/V726A – 23,71%; M694V/M680I – 16,24%. При сравнении результатов генетического анализа с клиническими проявлениями была подтверждена роль мутантного гена в полиморфизме клинического фенотипа. У 64,6% больных ПБ с амилоидозом почек обнаружена высокая частота аллеля M694V. Среди них обнаружен наиболее характерный гомозиготный генотип по мутации M694V (22,2%, $P < 0,01$) [6, 7]. Данное различие является достоверным при сравнении гомозигот по M694V с компаунд-гетерозиготами по наиболее часто встречающимся мутациям среди армян, к которым относятся компаунд-гетерозиготы M694V/V726A и M694V/M680I ($P < 0,01$).

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно заключить, что на примере ПБ демонстрируется возможность молекулярной диагностики моногенных наследственных заболеваний.

Кафедра генетики и цитологии

Поступило 26.02.2002

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernot A., da Silva C., Dode C., Touitou I. et al. – Hum.Mol.Genet., 1998, № 7, p. 1317–1325.
2. Centola I., Aksentijevich I., Kastner D. – Hum. Mol. Genet., 1998, № 7, v. 10, p. 1581–1588.
3. The French FMF Consortium. – Nat. Genet, 1997, №17, p. 25–31.
4. The International FMF Consortium. – Cell, 1997, № 90, p.797–807.
5. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. et al. – In: 2nd Conference of FMF, Antalia, 2000, p.185–186.
6. Cazeneuve C., Sarkisian T., Ayrapetyan H., Amselem S. et al. – Am. J. Hum. Genet., 1999, № 65, p. 88–97.
7. Cazeneuve C., Sarkisian T., Ayrapetyan H., Babloyan A., Sarkisian A., Papazian M., Amselem S. et al. – Am. J. Hum. Genet, 2000, № 67, p.1136–1143.

Հ.Ս. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ

ՀԱՅԵՐԻ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԳԵՆԱՅԻՆ ԱՆՏՈՐՈՇՈՒՄԸ

Ամփոփում

Պարբերական հիվանդությունը աուտոսոմ-ռեցեսիվ ճանապարհով ժառանգվող հիվանդություն է, որը տարածված է միջերկրածովյան ավազանի պոպուլյացիաներում: 1500 հիվանդների դեպքում հայտնաբերված է, որ 16-րդ

քրոմոսոմայի վրա տեղադրված MEFV գեմի մուտացիաները, որոնք կոդավորում են պիրին/մարենոստրին սպիտակուցը, նպաստում են պարբերական հիվանդության ֆենոտիպի զարգացմանը: Ապացուցված է M694V/M694V հոմոզիգոտ գենոտիպի կապը երիկամների ամիլոիդոզի զարգացման հետ: Մեր տվյալների հիման վրա կարելի եզրականացնել, որ գենետիկական տեստավորումը անհրաժեշտ է կատարել պարբերական հիվանդության ախտորոշման, նաև կրողների հայտնաբերման նպատակով:

H.S. HAYRAPETIAN

GENODIAGNOSTICS OF FMF IN ARMENIAN

Summary

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a recessive inherited and ethnically restricted disease affecting populations of Mediterranean ancestry.

In 1500 Armenian FMF patients we have found that mutations in the gene MEFV on chromosome 16 encoding pyrin/marenostrin, uniquely expressed in granulocytes, cosegregate with the FMF phenotype in affected pedigrees. The M694V homozygous genotype was found to be associated with a higher prevalence of renal amyloidosis and arthritis, compared with other genotypes. Our results should allow more-accurate identification of carriers and indicate an important role of genetic testing in the diagnosis of FMF.