

© Федота А. М.

УДК 575. 616. 224. 2

**Федота А. М.**

## **ОСОБЕННОСТИ РАСЧЕТА ВЕЛИЧИНЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА В СЕМЬЯХ С МОНОГЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина**

**(г. Харьков)**

Данная работа является фрагментом НИР «Изучение клинико-патогенетических механизмов развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани в ремоделировании эластично-тканых структур организма человека», № гос. регистрации 0112U001027.

**Вступление.** Спектр и распространенность моногенных наследственных заболеваний среди жителей Украины широко представлены в работах отечественных авторов [6,7,11,15,16,17]. Большинство заболеваний встречается как в украинских, так и в других европейских популяциях, хотя их распространенность существенно варьирует. В Украине описаны не только повсеместно распространенные, но и уникальные мутации, непосредственно или как предикторы обуславливающие развитие наследственной патологии [6,12,14,23]. Высокий уровень инбридинга, особенно в сельской местности [2,16], обуславливает повышение распространенности моногенных рецессивных заболеваний, например, ферментопатий, тяжелых дерматозов, отдельных форм нарушений слуха, зрения, что создает угрозу генетической безопасности населения [4]. Одним из возможных путей снижения частоты рецессивной патологии является генетическое консультирование, основанное на расчете величины генетического риска развития рассматриваемой патологии в отдельной семье.

Анализ семей с менделевскими заболеваниями позволяет представить характер наследования признака, рассчитать величину генетического риска для потомства и родственников больных, проводить генетическое консультирование по отдельным родословным, разъясняя смысл генетического прогноза консультирующимся с учетом их психологических особенностей, образовательного и интеллектуального уровня, личностных характеристик, сформировать группы риска для проведения первичной профилактики и успешного восстановительного лечения больных [10,13]. Генетическое прогнозирование при моногенных патологиях связано с целым рядом их особенностей: с клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью, возможной неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью, половозрастными и этническими характеристиками, существованием гено- и

фенокопий и многими другими [10], что делает необходимым не только анализ моногенных признаков в каждой конкретной популяции, но и учет этих особенностей при расчете величин генетического риска развития заболевания, что и представлено в данной работе на примере генодерматоза ихтиоза.

Таким образом, генетические характеристики, полученные в результате анализа на популяционном, семейном и индивидуальном уровнях, могут быть использованы для составления генетического прогноза развития моногенного заболевания, иллюстрация чего на примере ихтиоза и стала **целью данной работы.**

**Объект и методы исследования.** Сбор генеалогической информации проводился методом единичной регистрации пробанда с учетом этических требований при работе с человеком на базе Областного клинического кожно-венерологического диспансера № 1 (г. Харьков, главный врач Л. В. Рощенюк). Определение типа наследования заболевания проводилось совместно с врачами-специалистами на основании анализа результатов клинических, генеалогических, лабораторных и литературных (OMIM) данных. Относительный риск и доверительный интервал вычислены по Armitage P. [18].

**Результаты исследований и их обсуждение.** Ихтиоз является наследственным полиморфным заболеванием кожи, характеризующимся диффузным нарушением ороговения по типу гиперкератоза и проявляющимся образованием на коже чешуек, напоминающих чешую рыбы [13]. Существует много форм ихтиоза и целый ряд редких синдромов, включающих ихтиоз как один из симптомов. В разное время было представлено множество классификаций ихтиоза авторами: К. S. Wells и С. В. Kerr (1965), К. Н. Суворова и А. А. Антоньев (1977), С. С. Кряжева и соавт. (1977), Ю. К. Скрипкин (1996), классификация ихтиоза, представленная Национальной организацией ихтиоза США (2002), современная международная классификация ихтиоза, представленная V. McKusick, МКБ-10 [1,3,5,8,9,13,22,24]. По МКБ-10, различные виды ихтиоза относят к «Класс XVII. Врожденные аномалии (пороки крови), деформации и хромосомные нарушения. Блок (Q80–Q89) – Другие врожденные аномалии (пороки развития)» и выделяют следующие формы: врожденный ихтиоз,

ихтиоз простой, ихтиоз, связанный с X-хромосомой (X-сцепленный ихтиоз), пластинчатый (ламинарный) ихтиоз, врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия, ихтиоз плода («плод Арлекин»), другой врожденный ихтиоз, врожденный ихтиоз неуточненный.

*Ихтиоз обычный или вульгарный* (ichthyosis vulgaris; ichthyosis simplex, OMIM 146700), является одним из наиболее распространенных моногенных заболеваний человека и встречается в различных популяциях с частотой 1:2500–1:5000. Это аутосомно-доминантный [5,11,13,22], с пенетрантностью у гетерозигот более 90% [21], генодерматоз, который обусловлен мутациями в гене филаггрина (*FLG*; OMIM 135940) [20,22]. В зависимости от степени тяжести заболевания различные авторы выделяют ряд клинических форм, например, ксеродерму, ихтиоз простой, ихтиоз блестящий, или перламутровый, ихтиоз белый, ихтиоз змеевидный [3,5,13]. Описанные формы не являются самостоятельными нозологическими единицами и, видимо, могут объясняться вариабельной экспрессивностью одного и того же дефектного гена в пределах одной семьи или особенностями фенотипических проявлений внутрилокусной гетерогенности данного гена. В настоящее время описан ряд мутаций в третьем экзоне гена филаггрина: у неродственных больных в Ирландии, Шотландии, Германии, США – транзигция 1501C-to-T (R501X) и делеция 2282del4, в Японии – трансверсия 7661C-G (S2554X) и делеция 3321delA [19,20,21].

Фенотипические характеристики вульгарного ихтиоза в первом приближении близки к описаниям фенотипа при X-сцепленном ихтиозе, однако между ними существуют клинические и гистологические отличия. *Ихтиоз X-сцепленный рецессивный*, (X-linked ichthyosis; OMIM 308100) обусловлен дефицитом стероидной сульфатазы вследствие мутации в STS гене (STS; OMIM 300747), локализованном в Xp22. 3 или делеции STS гена или участка X-хромосомы и наблюдается только у лиц мужского пола. Женщины-гетерозиготы клинических проявлений заболевания не имеют или оно проявляется в стертой форме, поэтому при построении генеалогического дерева в нем обычно присутствуют только больные только мужского пола.

Для составления генетического прогноза для моногенного заболевания необходима информация о распространенности анализируемой формы заболевания в конкретной популяции, генеалогическая информация и результаты лабораторных исследований пробанда и, при необходимости, его родственников.

В Харьковской области распространенность ихтиоза обычного составила от 1:121 до 1:21018, в среднем – 1:2557. Генотипирование больных обычным ихтиозом и их родственников, жителей Харьковской области, по транзигции 1501C-to-T (R501X) и делеции 2282del4 в гене *FLG* выявило гетерозигот, гомозигот и двойных гетерозигот обоего пола.

Принципиальных различий между фенотипическими проявлениями, их локализацией и степенью тяжести, при мутациях R501X и 2282del4 у больных гетерозигот не выявлено. Вероятно, разные клинические формы обычного ихтиоза обусловлены вариабельной экспрессивностью мутантного гена филаггрина и влиянием генов-модификаторов даже в пределах одной семьи. Как показало исследование, гомозиготы по мутации 2282del4 и дигетерозиготы имеют более выраженные фенотипические проявления по сравнению с больными гетерозиготами, у которых степень выраженности заболевания значительно варьирует. Пенетрантность мутации R501X по гену *FLG*, по нашим данным, составила 100%, хотя малочисленность выборки не позволяет считать это значение однозначным. Пенетрантность мутации 2282del4 – 84,2%. Эти данные свидетельствуют о важности вычисления прогноза не только для каждой формы заболевания, но и для каждого генотипа, что позволит рассчитать более точный прогноз для потомства.

*Пример расчета величины генетического риска.* Анализ генеалогической информации и клинические проявления пробанда В., 11 лет, жительницы Харьковской области, свидетельствуют в пользу аутосомно-доминантного типа наследования заболевания и позволяют предположить ихтиоз обычный. Молекулярно-генетический анализ мутаций R501X и 2282del4 в гене *FLG* выявил мутацию 2282del4 в гене *FLG* в гетерозиготном состоянии. Пробанд может иметь больного ребенка, если:

- вступит в брак с больным этой же формой ихтиоза, имеющим мутацию в гене *FLG*. Вероятность рождения больного ребенка – от 67% до 100% в зависимости от мутации и генотипа брачного партнера, независимо от пола ребенка.
- вступит в брак со здоровым мужчиной, который является носителем мутации в гене *FLG*. Вероятность рождения больного ребенка 67%, независимо от пола.
- вступит в брак со здоровым мужчиной, который не является носителем мутации в том же гене. Вероятность рождения больного ребенка 42%, независимо от пола.
- вступит в брак со здоровым мужчиной, который не является носителем мутации в гене *FLG*, но у него в гаметах будет мутация *de novo* в гене *FLG* (вероятность этого события  $10^{-5}$ - $10^{-7}$ , поэтому вероятность рождения больного ребенка очень мала).

**Выводы.** Больные и их родственники, лица с повышенным риском развития ихтиоза, должны получить конкретные сведения о природе и особенностях ихтиоза, о возможности развития ихтиоза у других членов семьи и мерах его первичной профилактики: способах устранения нарушений норм гигиенического поведения, рационализации образа жизни (рациональное питание, закаливание организма, гигиена труда и отдыха и т. д.), рекомендации по возможной диагностике заболевания у родственников из группы риска и психопрофилактическую помощь.

### Перспективи дальнейших исследований.

При расчётах величин генетического риска, на результатах которых могут планироваться не только лечебно-профилактические, но и реабилитационные, просветительские, социальные стратегии, возникают проблемы недостаточности научных данных о больных и о здоровом населении нашей страны.

Это вызывает необходимость проведения молекулярно-генетических исследований дерматозов в каждой популяции, что позволит не только формировать группы риска и программы для работы с населением, но и выделить различные генотипы как прогностические параметры фармакогенетического эффекта у каждого больного для развития персонализированной терапии.

### Литература

1. Баріляк І. Р. Генодерматози / І. Р. Баріляк, М. О. Дудченко, Г. В. Скибан. – Чернівці, 2001. – 96 с.
2. Вількер А. Л. Генетико-демографічні процеси в популяціях малих міст та сіл Східної України : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. біол. наук : спец. 03. 00. 15 «Генетика» / Вількер, А. Л. ; Харк. нац. ун-т ім. В. Н. Каразіна. – Х., 2001. – 18 с.
3. Кожные и венерические болезни: рук. для врачей в 4-х т. / Под ред. Ю. К. Скрипкина. – М. : Медицина, 1996. – Т. 3. – 432 с.
4. Курбатова О. Л. Этнодемографические процессы и экологическая ситуация в Москве в свете проблемы генетической безопасности населения / О. Л. Курбатова // Безопасность России. Безопасность и устойчивое развитие крупных городов. – М. : МГФ «Знание», 1998. – С. 311–335.
5. Мавров И. И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии / И. И. Мавров, Л. А. Болотная, И. М. Сербина. – Х. : Факт, 2007. – 792 с.
6. Макух Г. В. Мутації, що успадковуються як генетичний тягар: частота, фенотипові асоціації, діагностика : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора біол. наук : спец. 03. 00. 15 «Генетика» / Г. В. Макух; «Нац. наук. центр радіац. медицини НАМН України». – К., 2012. – 40 с.
7. Мікрodelеції Y-хромосоми як прогностичний маркер непліддя у чоловіків / М. Я. Тиркус [та ін.] // Цитологія та генетика. – 2008. – № 2. – С. 46–50.
8. МКБ-10. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. – Десятий перегляд. – К. : Здоров'я, 2001. – Т. 3. – 817 с.
9. Мордовцев В. Н. Заболевания кожи с наследственным предрасположением / В. Н. Мордовцев, П. М. Алиева, А. С. Сергеев. – М. : ДНЦ РАН, 2002. – 260 с.
10. Рыжко П. П. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз, ихтиоз, псориаз / П. П. Рыжко, А. М. Федота, В. М. Воронцов. – Х. : Фолио, 2004. – 330 с.
11. Скринінг мутантних варіантів 5, 7, 12 гена фенілаланінгідроксилази з використанням денатуруючого градієнтного гель-електрофорезу / О. О. Соловійов, Л. А. Лівшиць // Цитологія та генетика. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 20–24.
12. Соболев М. В. Рідкісна форма спадкового іхтіозу: клінічні прояви та генетичні дефекти / М. В. Соболев, С. В. Демидов // Акт. пробл. акушерства і гінекології, клін. ім та мед. генетики : зб. наук. праць. – 2011. – Вип. 22. – С. 314–324.
13. Суворова К. Н. Наследственные дерматозы / К. Н. Суворова, А. А. Антоньев. – М. : Медицина, 1977. – 232 с.
14. Тиркус М. Я. Внесок генетичних чинників у структуру ідіопатичного непліддя чоловіків Західного регіону України : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. біол. наук : спец. 03. 00. 15 «Генетика» / Тиркус М. Я. ; Харк. нац. ун-т ім. В. Н. Каразіна. – Х., 2010. – 20 с.
15. Третьяк Б. І. Молекулярно-генетичні та епігенетичні передумови спадкових нервово-м'язових хвороб у людини: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. біол. наук : спец. 03. 00. 15 «Генетика» / Б. І. Третьяк; «Нац. наук. центр радіац. медицини НАМН України». – К., 2014. – 40 с.
16. Федота А. М. Генодерматозы в исследовании проблем генетической безопасности человека : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора біол. наук : спец. 03. 00. 15 «Генетика» / А. М. Федота; «Нац. наук. центр радіац. медицини НАМН України». – К., 2012. – 40 с.
17. A high frequency of the cystic fibrosis 2184 insA mutation in Western Ukraine: genotype-phenotype correlations, relevance for newborn screening and genetic testing / H. Makukh [et al.] // J. Cystic Fibrosis. – 2010. – Vol. 9, № 5. – P. 371–375.
18. Armitage P. Statistical methods in medical research / P. Armitage, G. Berry. – 3<sup>rd</sup> ed. – Oxford : Blackwell Sci. Publ., 1994. – 620 p.
19. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / C. N. Palmer [et al.] // Nature Genet. – 2006. – Vol. 38. – P. 441–446.
20. Filaggrin mutations p. R 501 X and c. 2282 del 4 in ichthyosis vulgaris / R. Gruber [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2007. – Vol. 15. – P. 79–184.
21. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris / F. J. D. Smith [et al.] // Nature Genet. – 2006. – Vol. 38. – P. 337–342.
22. OMIM®. Online Mendelian Inheritance in Man® : an online catalog of human genes and genetic disorders. – 1996-2012. – Mode of access : URL : <http://omim.org>.
23. Partial deletions in the AZFc region of the Y chromosome are common among infertile men but not in fertile men from Ukraine / H. Makukh [et al.] // Hum. Reproduction. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 40.
24. Wells R. S. Genetic classification of ichthyosis / R. S. Wells, C. B. Kerr // Arch. Dermatol. – 1965. – Vol. 92. – P. 1–6.

УДК 575. 616. 224. 2

### ОСОБЛИВОСТІ РОЗРАХУНКУ ВЕЛИЧИНИ ГЕНЕТИЧНОГО РИЗИКА В СІМ'ЯХ З МОНОГЕННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Федота А. М.

**Резюме.** Важливою формою попередження моногенних захворювань є формування груп ризику для проведення генетичного консультування, первинної профілактики та диспансеризації. Для складання прогнозу для моногенного захворювання необхідна інформація про поширеність аналізованої форми захворювання в конкретній популяції, генеалогічна інформація та результати лабораторних досліджень пробанда і, при необхідності, його родичів. Використання генетичних характеристик для складання генетичного прогнозу розвитку моногенного захворювання проілюстровано в даній роботі на прикладі іхтіозу. Хворий звичайним іхтіозом, обумовленим мутацією 2282del4 в гені *FLG* в гетерозиготному стані, який складається в шлюбі з хворим цієї ж формою іхтіозу або носієм мутації в гені *FLG*, може мати хвору дитину з імовірністю від 67% до 100% залежно від виду мутації і генотипу шлюбного партнера, незалежно від статі дитини. У разі шлюбу зі здоровою людиною і не носієм мутації в гені *FLG* ймовірність для пробанда мати хвору дитину – 67%.

**Ключові слова:** іхтіоз звичайний, моногенні захворювання, генетичний ризик.

УДК 575. 616. 224. 2

### ОСОБЕННОСТИ РАСЧЕТА ВЕЛИЧИНЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА В СЕМЬЯХ С МОНОГЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Федота А. М.

**Резюме.** Важной формой предупреждения моногенных заболеваний является формирование групп риска для проведения генетического консультирования, первичной профилактики и диспансеризации. Для составления генетического прогноза для моногенного заболевания необходима информация о распространенности анализируемой формы заболевания в популяции, генеалогическая информация и результаты лабораторных исследований пробанда и, при необходимости, его родственников. Использование генетических характеристик для составления генетического прогноза развития моногенного заболевания проиллюстрировано в данной работе на примере икhtiоза. Больной обычным икhtiозом, обусловленным мутацией 2282del4 в гене *FLG* в гетерозиготном состоянии, состоящий в браке с больным этой же формой икhtiоза или носителем мутации в гене *FLG*, может иметь больного ребенка с вероятностью от 67% до 100% в зависимости от вида мутации и генотипа брачного партнера, независимо от пола ребенка. В случае брака со здоровым человеком и не носителем мутации в гене *FLG* вероятность для пробанда иметь больного ребенка – 67%.

**Ключевые слова:** икhtiоз обычный, моногенные заболевания, генетический риск.

UDC 575. 616. 224. 2

### Features of Calculation of Size of Genetic Risk in Families with Monogenic Diseases

Fedota A. M.

**Abstract. Introduction.** Spectrum and prevalence of monogenic hereditary diseases in Ukrainian population are well represented by many authors. Most diseases occur as a Ukrainian, and in other European populations, although their prevalence varies considerably. In Ukraine, describes not only pervasive, but also unique mutations, either directly or as predictors conditional on the development of hereditary pathology. High levels of inbreeding, especially in rural areas, causes an increase in the frequency of monogenic recessive diseases such as enzymopathies, severe dermatoses, different forms of hearing and vision loss, posing a serious threat to the genetic safety of the population. One of the possible ways of reducing the incidence of recessive disease is genetic counseling based on the calculation of the genetic risk of this pathology in a families. Genetic prediction with monogenic pathologies associated with a number of features: clinical polymorphism and genetic heterogeneity, possible incomplete penetrance and variable expressivity, age and gender and ethnic characteristics, the existence genocopies and phenocopies, and many others, which makes it necessary not only analysis of monogenic traits in each population, but also the inclusion of these features in the calculation of the quantities of the genetic risk of developing the disease, which is presented in this paper on the example of ichthyosis.

**Materials and methods.** Collection of genealogical information held by a single registration of a proband with the ethical requirements when working with a person in a Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary № 1 of Kharkiv. Determining the type of inheritance of the disease was conducted with specialists on the basis of the analysis of the results of clinical, genealogical, laboratory and literature (OMIM) database. The relative risk and confidence intervals were calculated.

**Results of the study.** To compile the genetic prognosis for monogenic diseases requires information on the prevalence of the analyzed forms of the disease in a population, genealogical information and the results of laboratory studies of the proband and, if necessary, his relatives. In the Kharkiv region frequency of ichthyosis simplex lies in the range from 1: 121 to 1: 21,018, on average – 1: 2557. Genotyping of ichthyosis patients and their relatives, from Kharkov region, for the transitions 1501C-to-T (R501X) and deletions 2282del4 in the *FLG* gene revealed heterozygotes, homozygotes and compounds both sexes.

No fundamental differences between the phenotypic expression, their location and severity, with mutations R501X and 2282del4 patients heterozygotes have been identified. The study showed that homozygous for mutation 2282del4 and compounds have more severe phenotype compared with patients-heterozygous for which the severity of the disease varies greatly. Penetrance of R501X mutations in *FLG* gene, according to our data, was 100%, although the small number of samples does not allow to consider the value unambiguous. Penetrance of 2282del4 mutations is 84,2%. These facts show the importance of calculating the forecast not only for each form of the disease, but also for each genotype, which will calculate a more accurate forecast for posterity. *Example of calculation of the value of genetic risk.* Analysis of genealogical information and clinical manifestations of the proband B., age 11, resident of Kharkiv region, evidence in favor of an autosomal dominant mode of inheritance of the disease and suggest ichthyosis simplex. Molecular genetic analysis of R501X and 2282del4 mutations in *FLG* gene identified 2282del4 in *FLG* gene in the heterozygous state. Genetic characteristics of the resulting analysis on population, family and individual levels, are used to develop the genetic prognosis of monogenic diseases, as illustrated in this paper on the example of ichthyosis. Patients with ichthyosis caused by a mutation 2282del4 in *FLG* gene, married to the patients of the same form of ichthyosis or carrier mutations in *FLG*, may have a sick child with a probability of 67% to 100% depending on the type of mutation and genotype of mating partner, regardless of the sex of the child. In the case of marriage with a healthy person and not carriers of the mutation in the *FLG* gene probability to development of ichthyosis for child – 67%.

*Conclusion.* The patients and their relatives, persons with an increased risk of ichthyosis, must obtain specific information about the nature and characteristics of ichthyosis, about development opportunities in other family members, and its primary prevention measures: how to resolve violations of hygienic behavior, rationalizing lifestyle (good nutrition, hardening of the body, occupational health and recreation, and so on), recommendations for a possible diagnosis of the disease in relatives at risk and psychological help.

**Keywords:** ichthyosis simplex, monogenic diseases, genetic risk.

*Рецензент – проф. Дудченко М. О.*

*Стаття надійшла 11. 09. 2014 р.*