

УДК 616-056.7-004

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА**Е.Н. Суспицын^{1,2}, Г.А. Янус¹, Е.В. Преображенская², В.Н. Горбунова¹, М.Ю. Дорофеева³, Е.Н. Имянитов^{1,2}**¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, ³Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Туберозный склероз (ТС) – редкое наследственное заболевание из группы факоматозов, клинические проявления которого связаны с образованием доброкачественных опухолей (гамартом) головного мозга, почек, сетчатки глаза и других органов. Несмотря на относительную надежность клинических критериев туберозного склероза, в некоторых случаях постановка диагноза вызывает затруднения. В частности, ряд симптомов может отсутствовать у маленьких детей, но развиваться в более позднем возрасте. ДНК-диагностика ТС осложняется отсутствием «горячих точек» мутагенеза, а также существованием мозаицизма. Мутации в известных генах ТС (TSC1, TSC2) удается выявить только у 80-90% больных [Lam et al, 2016], что, возможно, указывает на существование других генетических детерминант этого заболевания. Сведения о молекулярной эпидемиологии ТС в России до настоящего момента ограничивались отдельными публикациями [Янус и соавт., 2013; Дорофеева и соавт., 2015]. Цель исследования: оценка частоты и спектра генетических повреждений у российских больных ТС. Материалы и методы: образцы ДНК 61 пациента с несомненными (n = 53) или возможными (n = 8) клиническими признаками ТС были проанализированы на наличие мутаций в известных генах этого заболевания (TSC1 и TSC2) посредством секвенирования по Сэнгеру и множественной лигазозависимой амплификации зондов (MLPA). Кроме того, образцы 5 пациентов, у которых не были выявлены мутации TSC1/2, подвергались полноэкзомному секвенированию. Результаты: мутации TSC1/2 были найдены у 53/61 пациента (87%): из них 39 (74%) затрагивали ген TSC2 и 14 (26%) - TSC1. Крупные генные перестройки (делеции и дупликации экзонов) обнаруживались исключительно в TSC2, составляя 15% всех повреждений этого гена. Мутации TSC1/2 были найдены у 6 из 8 (75%) больных с недостаточно убедительными клиническими признаками. Анализ образцов родителей пациентов показал, что подавляющее большинство генетических повреждений возникло de novo. Пациенты без идентифицированных мутаций отличались от больных с дефектами TSC1/2: в частности, для первых характерно отсутствие кортикальных туберов и субэпендимальных узлов, наряду с более высокой частотой ангиомиолипом почек, рабдомиом сердца и лимфангиолейомиоматоза. Полноэкзомное секвенирование не позволило выявить новые возможные генетические причины заболевания у пациентов без мутаций TSC1/TSC2. Вывод: спектр мутаций у российских пациентов с ТС отличается некоторым своеобразием. В частности, обращает на себя внимание повышенная частота крупных повреждений гена TSC2, а также преобладание спорадических случаев над семейными. Группа пациентов без идентифицированных мутаций TSC1/TSC2 представляет собой особую группу в отношении клинических признаков ТС. Работа поддержана грантом РНФ16-04-00159

Ключевые слова: туберозный склероз, мутации, TSC1, TSC2.**Литература**

1. Lam H.C., Nijmeh J.S. et al. New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. *J Pathol* 2016; Oct 18. doi: 10.1002/path.4827. [Epub ahead of print]
2. Янус Г.А. Суспицын Е.Н. и соавт. Молекулярная диагностика туберозного склероза. *Педиатр* 2013; 4: (1): 3-8.
3. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д. и соавт. Первые результаты функционирования Регистра больных туберозным склерозом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 60: (5): 113-120.