

Популяционно-генетические исследования спектра мутаций гена MEFV среди армян

З.Р. Оганесян, А.С. Айрапетян, Г.Р. Шахсуварян, К.Е. Атаян, Т.Ф. Саркисян

Центр медицинской генетики НАН РА

375010, Ереван, ул. Закарян, 5/1

Ключевые слова: генные мутации, периодическая болезнь, молекулярно-генетический анализ

Периодическая болезнь (ПБ), впервые описанная в библейские времена, в 1945 г. была представлена отдельной нозологической единицей [11]. Заболевание было обнаружено у североафриканских евреев-сефардов и армян с предположительным аутосомно-доминантным типом наследования [9]. При изучении путей миграции евреев из Северной Африки, Ирака и Турции в новые области, включая Израиль, в 50-х гг. были детализированы симптомы заболевания, названного "семейной средиземноморской лихорадкой" с аутосомно-рецессивным типом наследования [7]. Среди представителей этнических групп отмечаются различия в клинических проявлениях ПБ. В частности, артриты наблюдаются у 75% евреев-неашкенази, 44% турок, 37% армян и 33% арабов. ПБ, осложненная амилоидозом почек, отмечена у больных из Северной Африки в отличие от больных из Ирака или евреев-ашкенази [8]. Амилоидоз почек, наблюдаемый у 90% евреев-неашкенази до применения колхицина и у 60% анатолийских турок, встречается у 1,7% арабов. Амилоидоз почек не выявлен среди больных армян США, но отмечен у 25% армян в Армении [1, 2, 6, 8, 10, 12, 14].

Клинико-генеалогическое и молекулярно-генетическое исследования, посвященные идентификации мутаций гена MEFV у 1000 больных ПБ разного возраста, позволили объяснить зависимость фенотипических различий клинических симптомов от генетической гетерогенности, обусловленной разным спектром мутаций гена MEFV при ПБ.

При исследовании армянской популяции совместно с лабораторией д-ра Кастнера (США) нами показана высокая частота гетерозиготных носителей мутаций, равная 37%, из которых 25% составляют мутации экзона 10. Полученные нами результаты дополняют имеющиеся данные по спектру мутаций в популяциях, в которых распространена ПБ. Среди больных ПБ независимо от их этнической принадлежности наиболее часто встречаются мутации: M694V (42%), V726A (9%), M680I G/C (8%), M694I (5%), E148Q (5%) [15]. Остальные мутации среди больных ПБ найдены в 1%

хромосом.

Среди еврейских популяций частота носителей мутаций гена MEFV составляет: 22% у североафриканских евреев, 39% у иракских евреев, 21% у евреев-ашкенази, 6% у евреев Ирана [4]. Первоначальные исследования мутаций гена MEFV были сосредоточены на популяциях с высокой частотой встречаемости ПБ: армян, арабов, евреев-неашкенази и турков. Последующий скрининг выявил редкие случаи заболевания и мутации гена MEFV у евреев-ашкенази, итальянцев, французов, испанцев, восточных евреев и арабов. Среди вышеупомянутых популяций мутация M694V встречается наиболее часто. Мутационный анализ свидетельствует о более высокой частоте ПБ среди итальянцев и евреев-ашкенази, чем ранее предполагалось. У евреев-ашкенази, проживающих в США, частота носителей MEFV составляет 21% с низкой пенетрантностью мутаций вне экзона 10. Представители Юга Италии и Сицилии оказались подверженными мутациям этого гена, среди которых 18% составляет мутация E148Q, и с частотой 6% встречается редкая среди других популяций мутация M680I G/A.

У евреев-ашкенази мутация V726A встречается у 43% больных ПБ. У больных испанцев и евреев Северной Африки совпадает частота мутаций M694V и E148Q, занимающих первое (35%) и второе (14%) места. Это неудивительно, поскольку большинство северо-африканских евреев являются потомками сефардов, изгнанных в Испанию в XV в. В редких случаях ПБ генетически подтверждается у больных иных национальностей (французы, англичане), у которых иногда наблюдались лишь редкие мутации [15].

При исследовании аллельной гетерогенности оказалось, что у турецких больных ПБ 74.29% аллелей несут мутацию M694V [5]. У гомозигот (M694V/M694V), составивших 62.5% больных, заболевание сопровождалось артритом; аналогичные результаты получены при исследовании сефардов. В данных популяциях гомозиготный генотип по M694V ассоциирован с наиболее тяжелыми симптомами заболевания, включая артрит и амилоидоз. У турок редко встреча-

ются гетерозиготы по мутациям V726A и E148Q [5]. Имеются данные о менее тяжелом течении заболевания у друзов и иракских евреев [15].

Обобщая результаты по генотипированию, можно выделить лидирующую мутацию M694V, отмеченную у 80–90% евреев-сефардов Северной Африки, 40% армян, 60% турок, 30% арабов Северной Африки и 60% иракских евреев. Мутация V726A затрагивает 30% армян, 60% друзов и евреев Ирака и ашкенази.

Мутация M680I встречается у 30% больных армян, 10% турок и арабов Северной Африки. Арабы Северной Африки в 20% случаев являются носителями мутации M694I. Из менее распространенных мутаций E148Q часто встречается среди сефардов и некоторых других популяций [5]. В табл.1 представлены обобщенные результаты исследования 59 больных ПБ евреев Северной Африки (40 семей) и 47 армян (36 семей) [2].

Таблица 1

Распределение назависимых мутантных аллелей в популяциях армян и евреев-сефардов

Мутации Попу- ляции	M694V	V726A	M680I	E148Q	R761H	Другие	Не идент.
Армяне	35	27	21	4	5	3	5
Еврей-сефарды	80			6		1	13

В настоящей работе спектр мутаций MEVF определен в четырех субпопуляциях больных ПБ армянской национальности (рис.1).

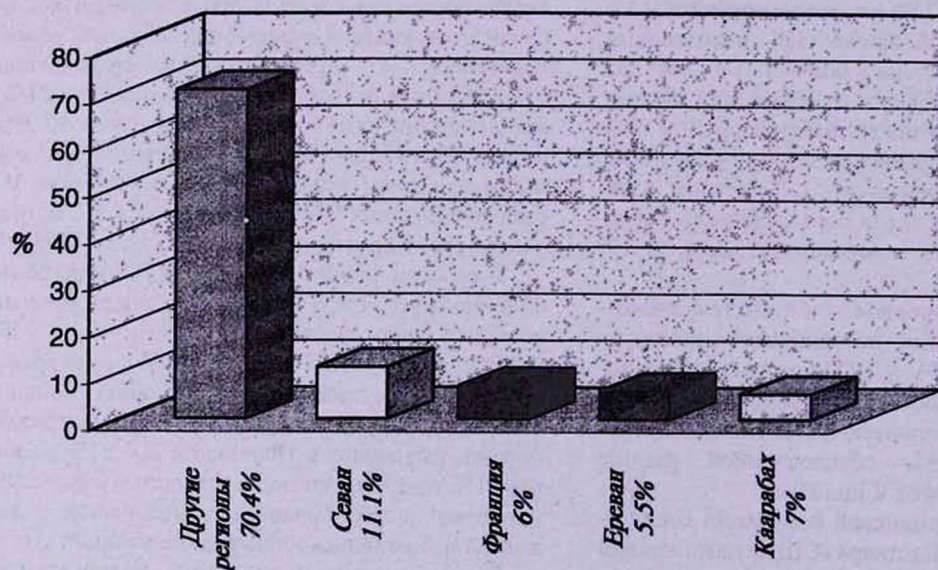


Рис. 1. Распределение больных ПБ по регионам

Большинство больных ПБ оказались позитивными по; а) 5 мутациям (M694V, V726A, M680I, R761H, E148Q) – 91% из Карабаха; в) 7 мутациям (M694V, V726A, M680I, R761H, E148Q, F479L, P369S) – 99% из Севана; с) 7 мутациям (M694V, V726A, M680I, R761H, E148Q, F479L, K695R) – 96.3% из Еревана; d) 8 мутациям (M694V, V726A, M680I, M694I, R761H, E148Q, F479L, A744S) – 91.7% из Франции.

Носителями одной из трех мутаций M694V, V726A, M680I явились: 86.6% больных из Карабаха, 97.3% – из Севана; 90.9% – из Еревана; 70% – из Франции.

Общее число больных с двумя мутациями составило: 51 – из Карабаха (26% гомозигот по мутации M694V); 72 – из Севана (15% гомозигот по мутации M694V); 78 – из Еревана (25%) и 92 из Франции (13% гомозигот по мутации M694V).

Статистически подтверждено неслучайное распределение аллелей и выявлены межпопуляционные различия, среди которых у больных из Карабаха частота мутаций V726A ниже ($p < 0.001$), а частота мутации M694V выше, чем в других регионах ($p < 0.001$) (рис 2).

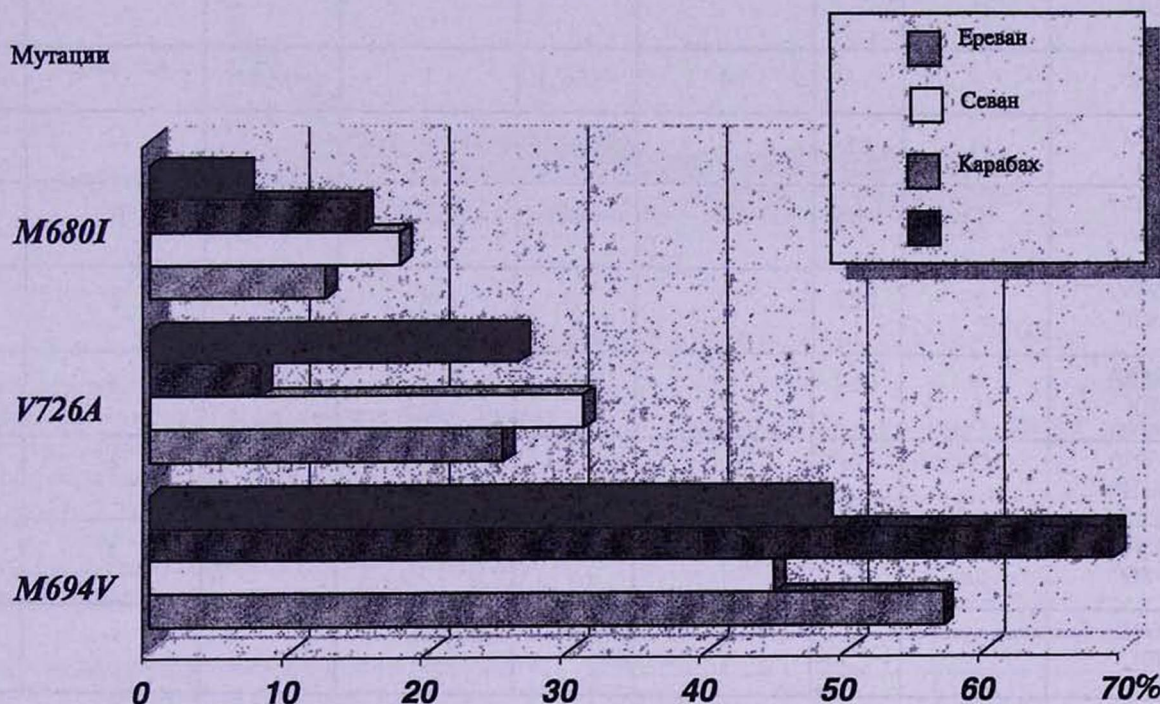


Рис. 2. Распределение мутаций MEFV среди больных ПБ из Еревана, Севана, Карабаха и Франции

Различий в спектре других мутаций между исследуемыми группами не выявлено. Генотип каждого больного ПБ в основном представлен двумя мутациями, унаследованными от обоих родителей, реже – от одного из них. При сопоставлении частоты гено-

типов, в отличие от мутантных аллелей, между субпопуляциями не было выявлено достоверных статистических различий. Обобщенные результаты представлены в табл. 2.

Спектр генотипов в разных субпопуляциях армян

Генотип	Ереван		Севан		Карабах		Франция	
	число больных	%	число больных	%	число больных	%	число больных	%
M694V/ M694V	14	25.8	17	15.3	25	25.8	8	13.3
V726A/ V726A	2	3.6	3	2.7	—	—	1	1.7
M680I/	—	—	4	3.6	1	1.03	2	3.3
F479L/ F479L	1	1.8	—	—	—	—	—	—
M694V/ V726A	12	21.8	23	20.7	7	7.2	16	26.7
M694V/ M680I	6	10.9	9	8.1	9	9.3	8	13.3
V726A/ M680I	6	10.9	15	13.5	2	2.1	8	13.3
M694V/ R761H	1	1.8	—	—	2	2.1	4	6.7
M694V/ E148Q	1	1.8	—	—	1	1.03	4	6.7
M694V/ F479L	—	—	1	0.9	—	—	—	—

Среди больных из Нагорного Карабаха не описан гомозиготный генотип V726A/V726A. Гомозигот по генотипу M680I/M680I наблюдалось 34, среди кото-

рых не отмечено ни одного больного из Еревана (рис.3).

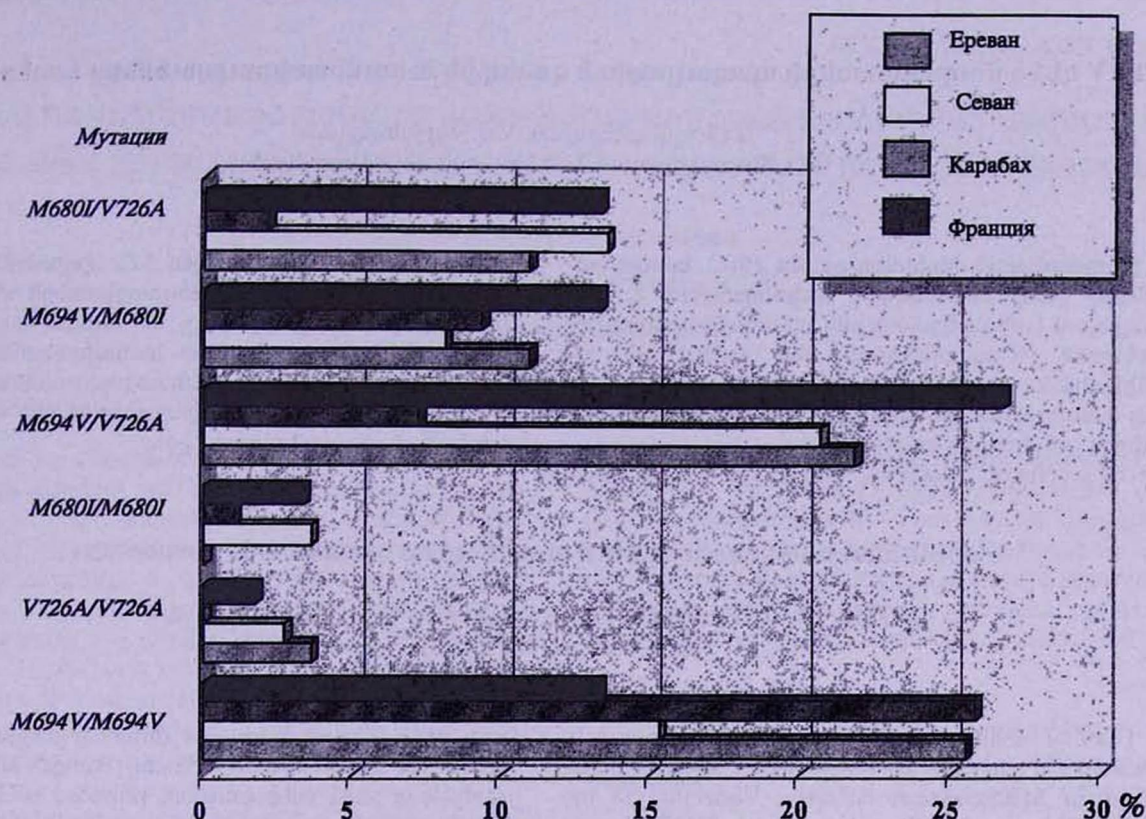


Рис. 3. Частота генотипов MEFV среди больных ПБ из Еревана, Севана, Карабаха и Франции

Молекулярный анализ позволил выявить у больных ПБ различную частоту амилоидоза почек. Ранее аналогичные выводы были сделаны на основании клинических исследований больных в Калифорнии и Ливане с частотой амилоидоза почек 0 и 8% соответственно [12]. Нами показана низкая частота амилоидоза почек среди больных Карабаха (2%) по сравнению с больными из Севана и Еревана (табл. 3).

Таблица 3

Частота амилоидоза почек среди 1000 больных ПБ из разных регионов

Регион	Общее число больных	Число больных с амилоидозом	%
Ереван	55	3	5.5
Севан	111	8	7.2
Карабах	97	2	2.06

Нами описан [3] наиболее характерный генотип M694V/M694V у больных с амилоидозом почек, который обнаружен у обоих больных с амилоидозом из Карабаха, у 8 — из Севана и 3 больных из Еревана. Можно предположить, что, несмотря на распространенность мутации M694V у больных ПБ из Карабаха, развитие амилоидоза почек предотвращает внешнесредовый модулирующий фактор (табл. 4).

Таблица 4

Распространенность аллеля M694V среди обследованных

Регион	Общее число аллелей M694V	Число аллелей M694V у больных с амилоидозом почек
Ереван	54	5
Севан	84	8
Карабах	96	4

Таким образом, результаты молекулярного анализа у больных из разных регионов Армении свидетельствуют о наличии популяционных отличий в частоте и спектре мутаций, а также о зависимости тяжести и формы заболевания от молекулярной структуры гена MEFV.

Поступила 28.02.02

MEFV գենի մուտացիաների պոպուլյացիոն գենետիկ ուսումնասիրությունները հայերի մոտ

Զ.Ռ. Հովհաննիսյան, Ն.Ս. Հայրապետյան,
Գ.Ռ. Շախսուվարյան, Կ.Ե. Աթայան, Թ.Ֆ. Սարգսյան

Պարբերական հիվանդությունը (ՊՀ) աուտոսոմ-
նեցեսիվ ձևով ժառանգվող հիվանդություն է, որը
հանդիպում է միջերկրածովյան ավազանի պոպուլյա-
ցիաներում: Գրականության մեջ նշվում են ՊՀ
կլինիկական առանձնահատկությունների և MEFV
գենի մուտացիաների սպեկտրի տարբերությունները
տարբեր էթնիկական խմբերի մոտ:

Վարաբադում, Սևանում, Երևանում և Ֆրանսիա-

յում քնակվող ՊՀ տատաարող 323 հիվանդների մոտ
կատարվել է MEFV գենի մուտացիաների սկրինինգ:
Ստացված տվյալները քույլ են տալիս հաստատել
MEFV գենի մուտացիաների հաճախականության և
ՊՀ կլինիկական առանձնահատկությունների որո-
շակի պոպուլյացիոն տարբերությունների առկայու-
թյունը նշված չորս խմբերի միջև:

Populational and genetic studies of mefv gene mutations in Armenians

Z.R. Hovhannisyan, H.S. Ayrapetyan, G.R. Shakhsovaryan,
K.E. Atayan, T.F. Sarkisian

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a recessively
inherited and ethnically restricted disease affecting popu-
lations of Mediterranean ancestry. Variability in the
clinical features of FMF and spectrum of MEFV gene
mutations were noted within different ethnic groups.

In the present study we have investigated 323 Arme-

nian FMF patients from four different geographic re-
gions: Karabakh, Sevan, Yerevan, France. Mutational
analysis in these subpopulations provided evidence for
certain typical population differences in clinical features
of FMF and frequency of MEFV gene mutations.

Литература

1. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ере-
ван, 1977.
2. Cattani D., Dervichian M. Revue Francaise de Gas-
tro-Enterologie, 1999, 344:20.
3. Cazenueve C., Sarkisian T., Ayrapetyan H., Amse-
lem S. et al. Am. J. Hum. Genet., 1999, p. 65.
4. Kastner D.L., Aksentjevich I., Torosyan Y., Chae
J.J. In: 2nd International Conference of FMF, Antalia,
2000, p.17.
5. Ozen S. In: 2nd International Conference of FMF,
Antalia, 2000, p. 27.
6. Nejat A. et al. Human Mutation, 1999, p. 288:1.
7. Pras M. In: 2nd International Conference of FMF,
Antalia, 2000, p. 8.
8. Pras et al. John Hopkins Med. J., 1982, 150:22.
9. Reimann H.A., Moadie J., Semerdjian S., Sahyoun
P.F. JAMA, 1954, 154:1254.
10. Rogers et al. Am. J. Med. Genet., 1989, 34:168.
11. Schwabe A.D. et al. Medicine, 1974, 53:53.
12. Siegal S. Ann. Intern. Med., 1945, 23:1.
13. Sohar E., Pras M., Heller J., Heller H. Arch. Int.
Med., 1961, 107:529.
14. Sohar et al. FMF. Freund, London - Tel Aviv, 1997.
15. Touitou I. 2nd International Conference of FMF,
Antalia, 2000.