
Клинический разбор

Васильев Петр Андреевич

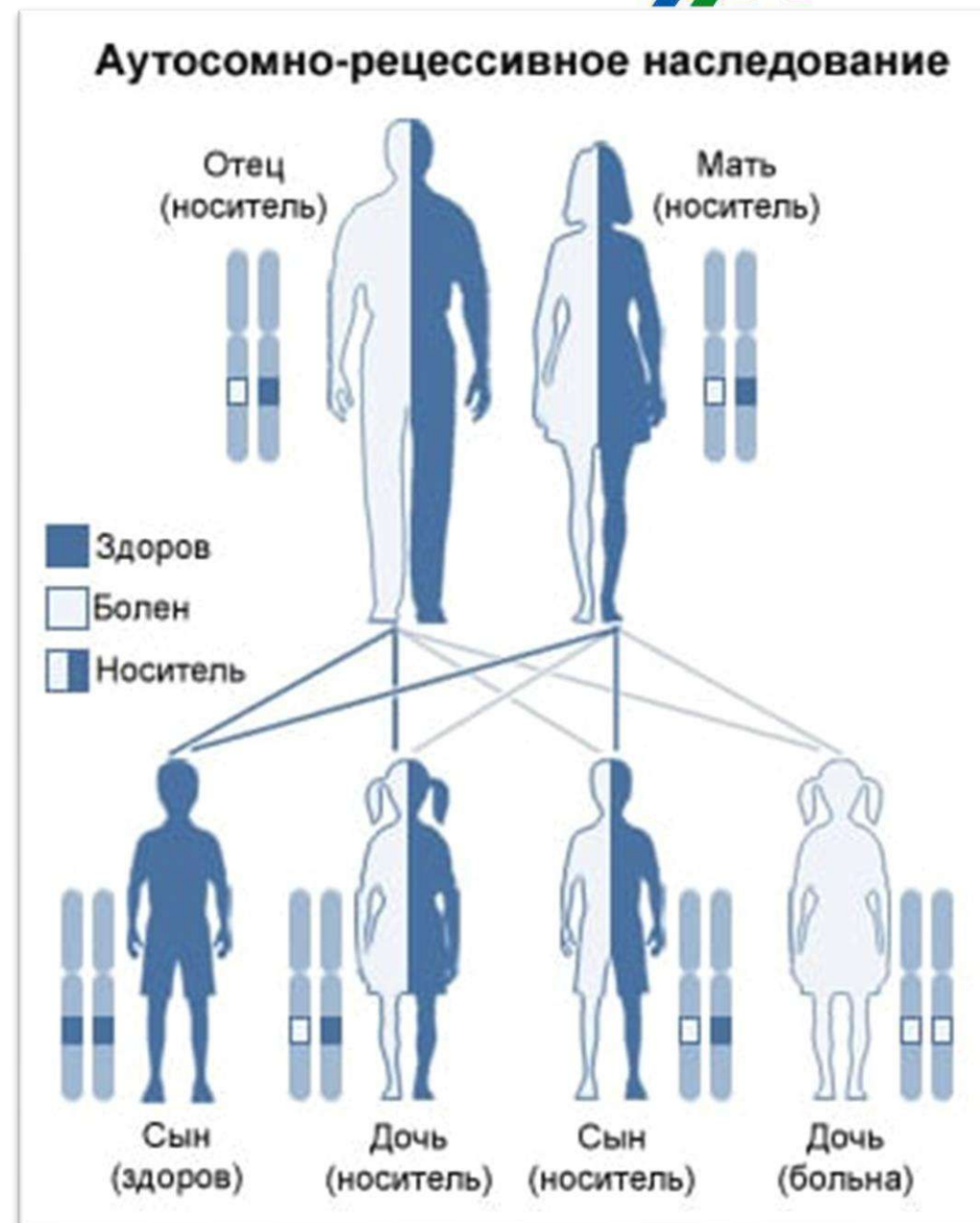
Врач-генетик, н.с. ФГБНУ МГНЦ им. Н. П. Бочкова



МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.П. БОЧКОВА

Ситостеролемиа

- Ситостеролемиа (или фитостеролемиа) – заболевание с **Аутосомно-Рецессивным** типом наследования
- На данный момент описано немногим более 200 случаев, однако, распространенность сейчас оценивается **1:200.000**
- Клинически заболевание сходно с гетерозиготной формой классической **семейной гиперхолестеринемии**

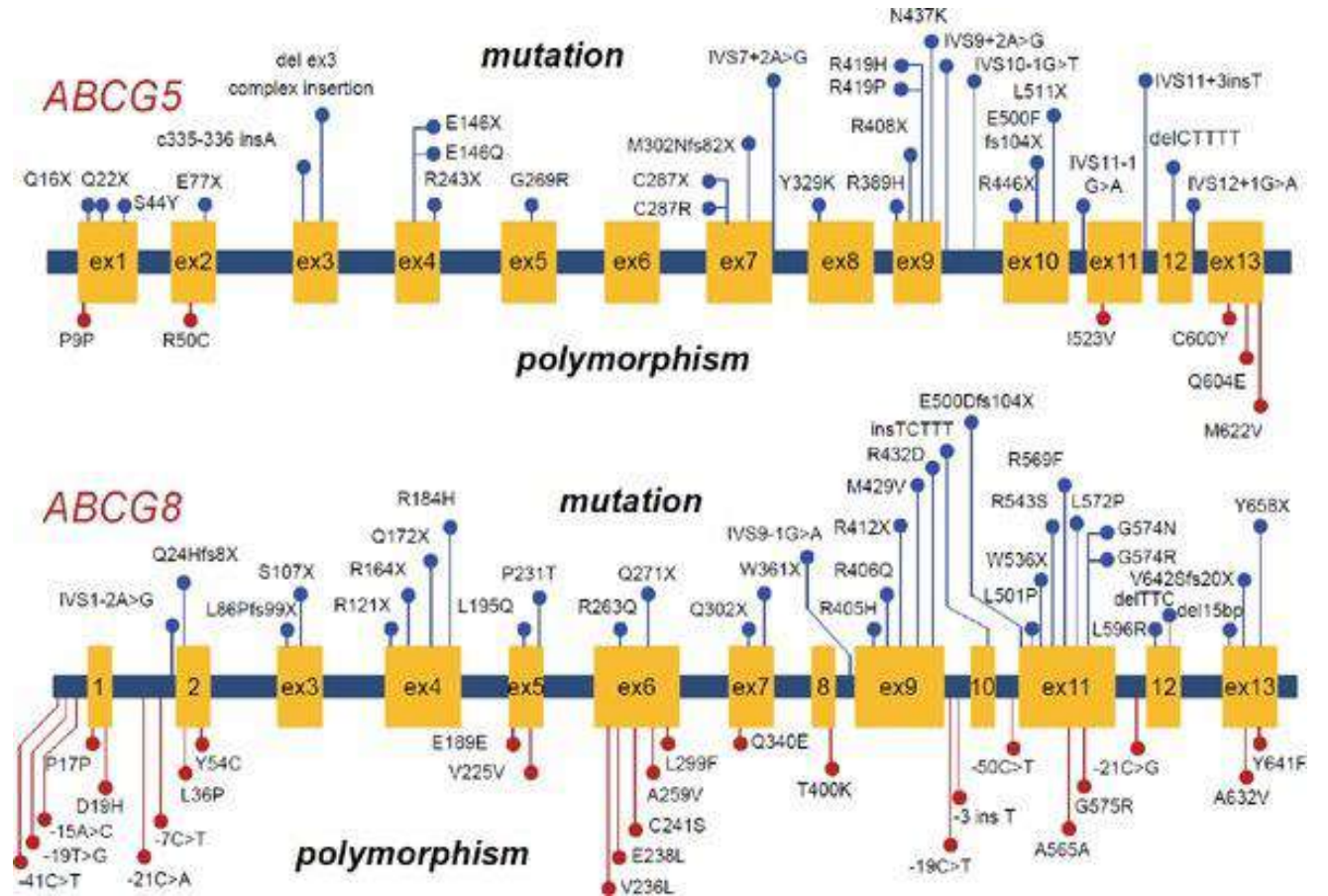


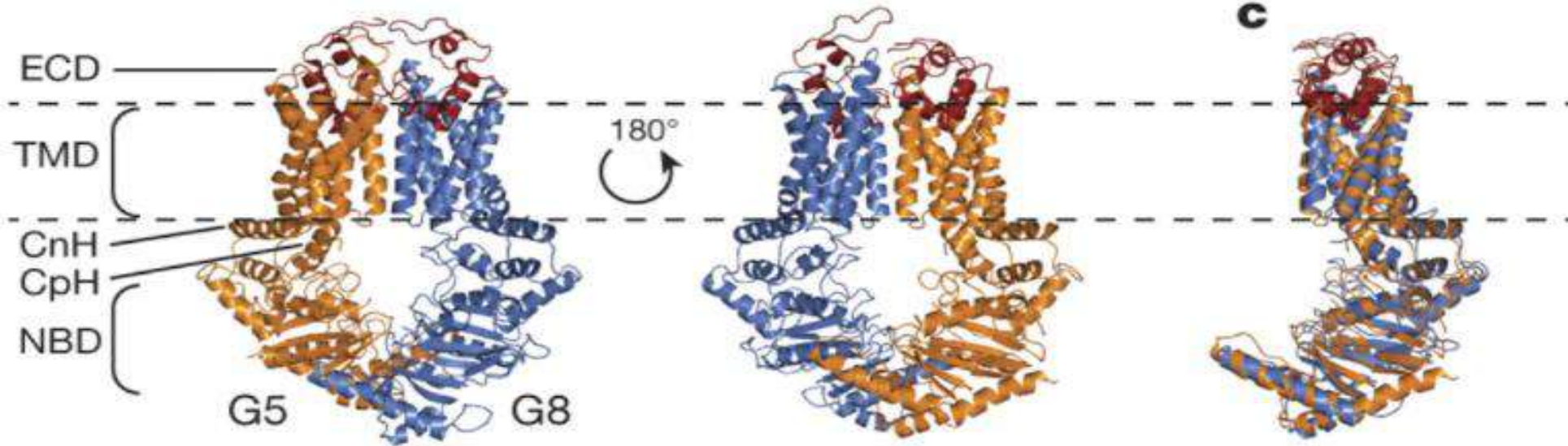
Патогенные или вероятно-
патогенные варианты в генах:

ABCG5 (GRCh38) Chr2:43,806,211-
43,838,231 (стеролин – 1)

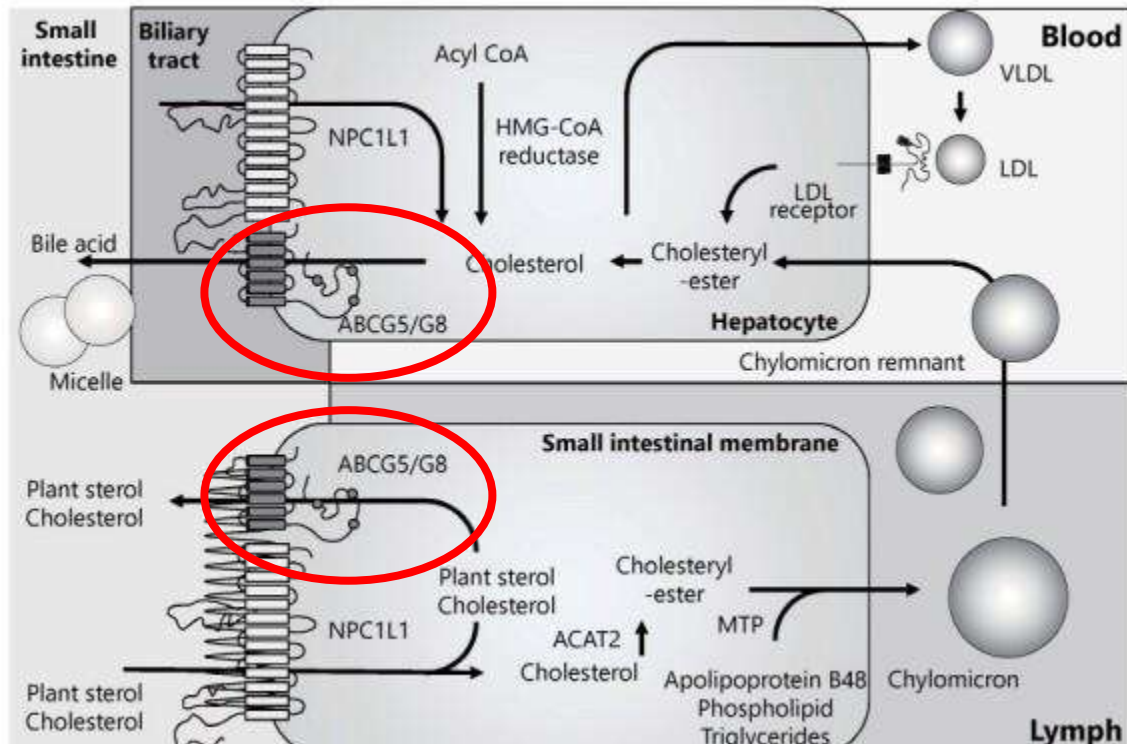
ABCG8 (GRCh38)Chr2: 43,838,971-
43,882,988. (стеролин – 2)

Локализация 2p21.





Lee, JY., Kinch, L., Borek, D. *et al.* Crystal structure of the human sterol transporter ABCG5/ABCG8. *Nature* **533**, 561–564 (2016).
<https://doi.org/10.1038/nature17666>

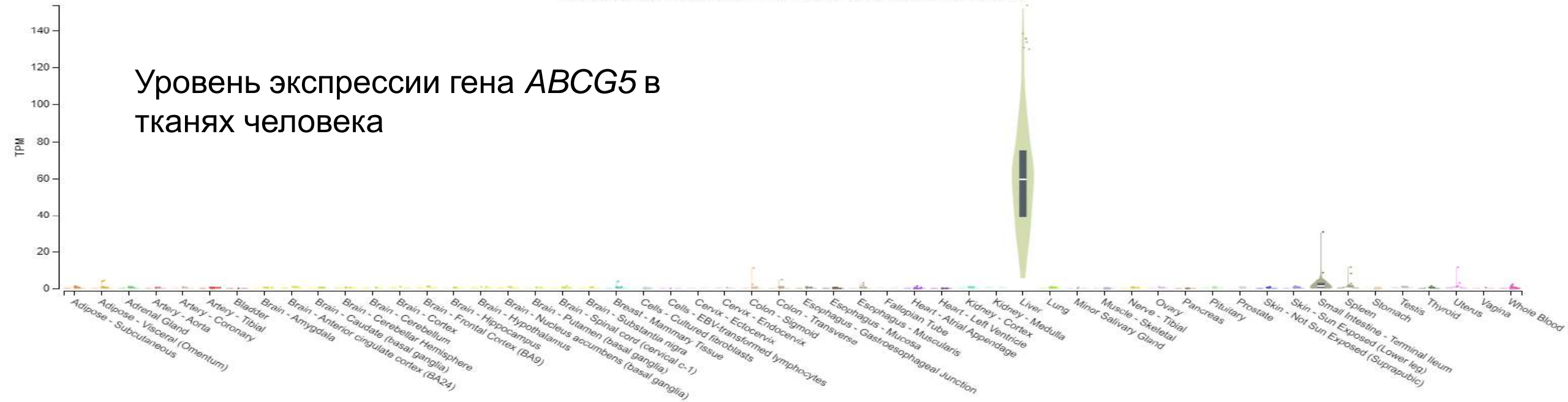


Белок представляет собой трансмембранный гетеродимер, относится к семейству **АТФ-связывающих** транспортных белков семейства ABC

Tada H, Nomura A, Ogura M, Ikewaki K, Ishigaki Y, Inagaki K, Tsukamoto K, Dobashi K, Nakamura K, Hori M, Matsuki K, Yamashita S, Yokoyama S, Kawashiri MA, Harada-Shiba M. Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb.* 2021 Aug 1;28(8):791-801. doi: 10.5551/jat.RV17052.

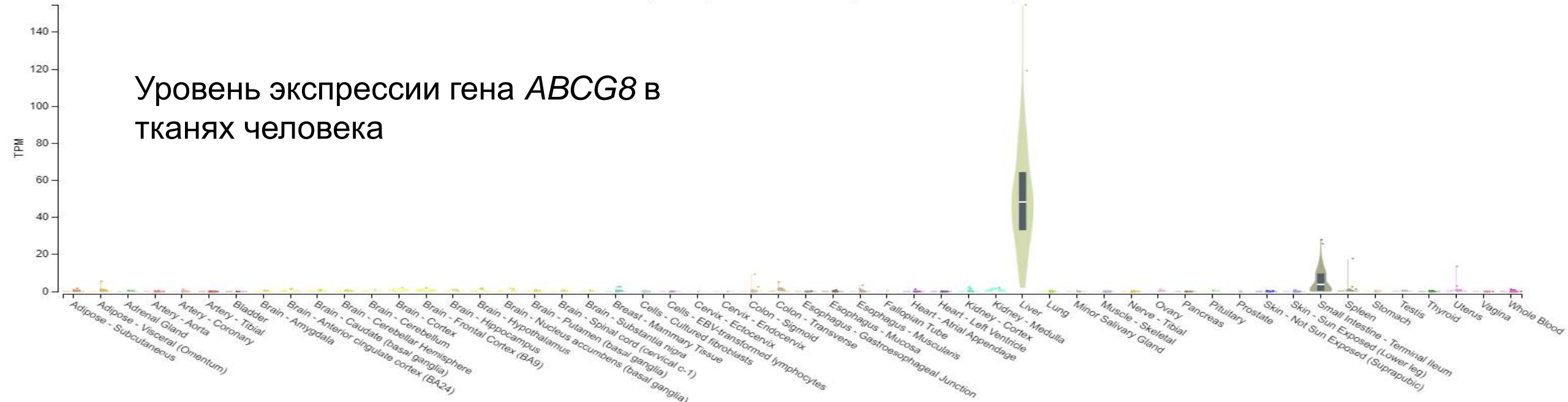
Bulk tissue gene expression for ABCG5 (ENSG00000138075.11)

Уровень экспрессии гена *ABCG5* в тканях человека



Bulk tissue gene expression for ABCG8 (ENSG00000143921.6)

Уровень экспрессии гена *ABCG8* в тканях человека



Ситостеролемия

Мы обнаружили 15 пациентов с гиперхолестеринемией, которые являются гетерозиготными носителями вариантов в генах *ABCG5/ABCG8* (Уровень ситостеролов у них оказался в норме)

Сочетание ДНК-анализа и биохимических методов, на данный момент, помогло установить или подтвердить диагноз для 7 пациентов из разных семей



Case Report

Pediatric Patients with Sitosterolemia: Next-Generation Sequencing and Biochemical Examination in Clinical Practice

Valentina V. Miroshnikova ^{1,2,*}, Petr A. Vasiluev ³, Svetlana V. Linkova ⁴, Vladislav M. Soloviov ⁵, Olga N. Ivanova ³, Ekaterina R. Tolmacheva ⁶, Vasilisa Y. Udalova ⁷, Polina V. Baranova ³, Darya Y. Aleksandrova ³, Tatiana V. Stroikova ⁸, Irina M. Miklashevich ⁵, Artem D. Izumchenko ^{1,2}, Kseniia V. Dracheva ^{1,2}, Maria N. Grunina ², Nataliya N. Smirnova ¹, Anna S. Kuchina ³, Ekaterina Y. Zakharova ³ and Sofya N. Pchelina ^{1,3,*}

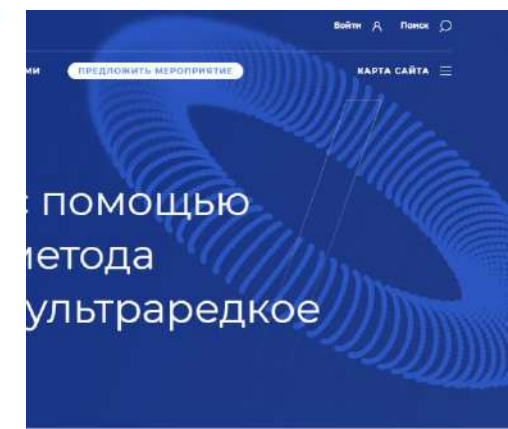
- ¹ Scientific Research Center, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg 197022, Russia; artemiz98@yandex.ru (A.D.I.); fatal-ks@mail.ru (K.V.D.)
- ² Petersburg Nuclear Physics Institute Named by B.P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Gatchina 188300, Russia; by2306@mail.ru
- ³ Research Center for Medical Genetics, Moscow 115522, Russia; vasiluev1993@yandex.ru (P.A.V.); baranova.pv@gmail.com (P.V.B.); dar.alex.ur@gmail.com (D.Y.A.); kuchina@med-gen.ru (A.S.K.); doctor.zakharova@gmail.com (E.Y.Z.)

21 JUNE 2023

В МГНЦ помогли скорректировать диетотерапию для ребенка ситостеролемией

Метод диагностики с использованием тандемного хромато-масс-спектрометрии позволяет оценивать эффективность

MORE >



Распространенность вариантов в гене *ABCG8*

- Среди 7 пациентов прошедших через диагностику в МГНЦ 5 имели патогенные/вероятно-патогенные варианты в гене
 - *ABCG8* (NM_022437.3)

Пациент	Вариант 1	Вариант 2
П.	c.1715T>C (p.Leu572Pro)	c.1715T>C (p.Leu572Pro)
Д.	c.1715T>C (p.Leu572Pro)	c.1534G>A (p.Gly512Arg)
И.	c.1715T>C (p.Leu572Pro)	c.1083G>A (p.Trp361Ter)
К.	c.1715T>C (p.Leu572Pro)	c.1715T>C (p.Leu572Pro)
К.	c.1715T>C (p.Leu572Pro)	c.1705T>C (p.Ser569Pro)

Распространенность варианта **c.1715T>C** по базе GnomAD:
0,00009208

Частота варианта **c.1715T>C**
по RuExAc – 0,0005154639

Носительство данного варианта в
Российской популяции чаще **5 раз!**



В экзоне 14 гена *LDLR* выявлен вариант:NM_000527.5:c.1997G>A p.(Trp666Ter) в гетерозиготном состоянии. Данный вариант описан в международной базе данных HGMD как патогенный.

Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках gnomAD.

По критериям ACMG и отечественным рекомендациям [1] данный генетический вариант был оценен как патогенный.

Пациентке было выполнено прямое автоматическое секвенирование по Сенгеру, которое подтвердило наличие варианта с.1997G>A в гетерозиготном состоянии (золотой стандарт диагностики)

Таким образом, пациентке установлен диагноз: Семейная гиперхолестеринемия из-за патогенного варианта в гене *LDLR* (OMIM: 143890) (МКБ10:E78.0)



Кроме того...



В гене *ABCG8* (NM_022437.3):

- Выявлен генетический вариант **c.1715T>C** p.(Leu572Pro) в гетерозиготном состоянии. Данный вариант описан в базах данных как патогенный, имеет низкую частоту встречаемости по базе данных gnomAD и был оценен как патогенный. Подтвержден секвенированием по Сенгеру.

- Выявлена нуклеотидная замена c.1705T>C p.(Ser569Pro) в гетерозиготном состоянии, которая не описана в международной базе данных HGMD, частота по gnomAD составляет 0,000004. По совокупности данных замена была оценена как вариант с неопределенной клинической значимостью (VuS). Подтвержден секвенированием по Сенгеру.

Пункт прейскуранта 3.73.02 Определение ситостеролов в сыворотке крови для диагностики ситостиролинемии, церебросухожильного ксантоматоза методом ГХ/МС-МС.¶

Органические кислоты

Кровь

№	Наименование	Концентрация	Норма	Ед. изм
1	Кампрестерол	19,39	0,08 – 3,05	мкмоль/л
2	Ситостерол	44,65	0,35 – 3,38	мкмоль/л
3	Холестанол	5,95	0,25 – 4,41	мкмоль/л

Благодарности!

Благодарю соавторов упомянутых мною работ, а также
Ежова М.В. и Чубыкину У.В.

Коллег из ФГБНУ МГНЦ им. Н. П. Бочкова: Захарову Е.Ю.,
Иванову О.Н., Дадали Е. Л. и других



Спасибо за внимание!