

Функциональный анализ варианта сайта сплайсинга в гене *C19orf12* при нейродегенерации с накоплением железа 4 типа (NBIA4)

Научный руководитель – Скоблов Михаил Юрьевич

Спарбер Петр Андреевич

Аспирант

Медико-генетический научный центр, Москва, Россия

E-mail: psparber93@gmail.com

Введение: NBIA4 это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание причиной которого являются гомозиготные или компаунд-гетерозиготные патогенные варианты в гене *C19orf12* и характеризующееся нарушением походки, Паркинсонизмом, поведенческими и психиатрическими симптомами, атрофией зрительных нервов. Нами описан клинический случай 11-летнего пациента с признаками нейродегенерации и типичной МРТ картиной, характерной для накопления железа.

Материалы и методы: Полноэкзомное секвенирование было проведено в лаборатории «геномед», Москва. Выявленные варианты нуклеотидной последовательности были верифицированы секвенированием по Сенгеру. ДНК была выделена из периферической крови с помощью фенол-хлороформной экстракции. Клетки НЕК293Т были трансфицированы плазмидным миниген вектором, содержащим исследуемый вариант сайта сплайсинга. Анализ изменения сплайсинга был проведен с помощью ОТ-ПЦР анализа с последующим секвенированием по Сенгеру.

Результаты: Полноэкзомное секвенирование выявило два варианта в гене *C19orf12*, частую, ранее описанную патогенную делецию с.204_214del11 [1] и ранее неописанный вариант сайта сплайсинга с.193+5G>A во втором интроне. Функциональный анализ в клетках НЕК293Т, трансфицированных плазмидным миниген вектором показал, что вариант с.193+5G>A приводит к пропуску второго экзона. Вариант с.193+5G>A разрушает донорный сайт сплайсинга второго интрона, что приводит к пропуску второго экзона гена *C19orf12*. Отсутствие второго экзона сбивает открытую рамку считывания, в результате чего образуется преждевременный стоп-кодон. Наличие преждевременного стоп-кодона приводит к укорочению белка более чем на 75% в результате чего в нем отсутствуют все функционально значимые домены и его функция утрачивается.

Заключение: Таким образом вариант с.193+5G является патогенным и причиной заболевания у нашего пациента. Это первый описанный патогенный вариант сайта сплайсинга при NBIA4.

Источники и литература

- 1) 1. Hartig M. B. et al. Absence of an orphan mitochondrial protein, c19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation //The American Journal of Human Genetics. – 2011. – Т. 89. – №. 4. – С. 543-550.