

Клинико-генетическая вариабельность мутаций *JAK3* в этнически различной когорте из 18 пациентов из 14 семей

Е.А. Полякова¹, О.Е. Пашенко², С.С. Вахлярская³, И.С. Сакович¹, И. Е. Гурьянова¹, Т. Ткемаладзе⁴, О. Квиливидзе⁵, С. Аудогмус⁶, О.Г. Пинар⁷, А. Кийким⁸, Р. С.Ал⁹, С. Барис¹⁰, М.В. Белевцев¹, Д.А. Цеханович¹, Н.В. Минаковская¹, С.Н. Алешкевич¹, К. Гайер¹¹, А. Лейсс-Пиллер¹², Дж. Вальтер¹³, Э. Геннери¹⁴, И. В. Кондратенко², С. О.Шарапова¹.

1 – Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Беларусь; 2 – Кафедра иммунологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра клинической иммунологии и ревматологии, Москва, РФ; 3 – Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, кафедра клинической иммунологии и ревматологии, Москва, РФ; 4 – Кафедра молекулярной и медицинской генетики Тбилисского государственного медицинского университета, Тбилиси, Грузия; 5 – Грузинский фонд генетических и редких заболеваний; Медицинский факультет Университета Нью Вижн, Тбилиси, Грузия; 6 – Университет медицинских наук, городская больница «Başakşehir Çam и Sakura», отделение детской аллергии и иммунологии, Стамбул, Турция; 7 – Отделение детской аллергологии и иммунологии, медицинский факультет Университета Тракия, Эдирне, Турция; 8 – Стамбульский университет-Серрахапаша, Медицинская школа Серрахапаша, Педиатрический факультет, отделение детской аллергологии и иммунологии Стамбул, Турция; 9 – Отделение детской аллергологии и клинической иммунологии, больница Башакшехир Сам и городская больница Сакура, Стамбул, Турция; 10 – Медицинский факультет Университета Мармара, Стамбул, Турция; 11 – Научно-исследовательский отдел, амбулаторная клиника иммунологии, Вена, Австрия; Отделение ревматологии и клинической иммунологии медицинского факультета Фрайбургского университета; Центр хронических иммунодефицитов медицинского факультета Университета; 12 – Научно-исследовательский отдел, амбулаторная клиника иммунологии, Вена, Австрия; Archimed Life Science GmbH, Вена, Австрия; 13 – Отделение детской аллергологии и иммунологии, кафедра педиатрии, Университет Южной Флориды, Санкт-Петербург, Флорида, США; Детская клиническая больница Джона Хопкинса, Детский научно-исследовательский институт, Санкт-Петербург, Флорида; 14 – Институт трансляционных и клинических исследований, Ньюкаслский университет, Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания; Отделение трансплантации детских стволовых клеток, Детская больница Грейт-Норт, Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания

Актуальность

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность представляет собой гетерогенную группу врожденных ошибок иммунной системы, характеризующихся глубоким нарушением клеточного и гуморального иммунитета, которые могут привести к смерти от тяжелой инфекционной патологии в младенчестве. Дефицит янус-киназы 3 (*JAK3*) является аутосомно-рецессивной формой тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) и приводит к Т-В + НК-фенотипу. Дефицит *JAK3* является причиной примерно 10% случаев ТКИН.

Цель

Изучить спектр генетических нарушений в гене *JAK3* в когорте пациентов из различных этнических групп.

Материалы и методы

Нами проведено многоцентровое исследование, клинических данных 18 пациентов с генетически подтвержденным диагнозом ТКИН, вызванном поломками в гене *JAK3*. Среди них соотношение по полу составило 1:1 (9 мальчиков и 9 девочек). Пациенты, включенные в исследование принадлежали к разным этническим группам (восточные славяне (n=2), турки (n=14), цыгане (n=1), арабы (n=1)) с фенотипом ТКИН/КИН. Для постановки диагноза было проведено иммунофенотипирование лимфоцитов и молекулярно-генетический анализ с использованием высокопроизводительного секвенирования и капиллярного секвенирования по Сэнгеру.

Результаты

Когорта *JAK3* включала 18 пациентов (рис.1). Кровнородственные браки были подтверждены у 11/14 семей.

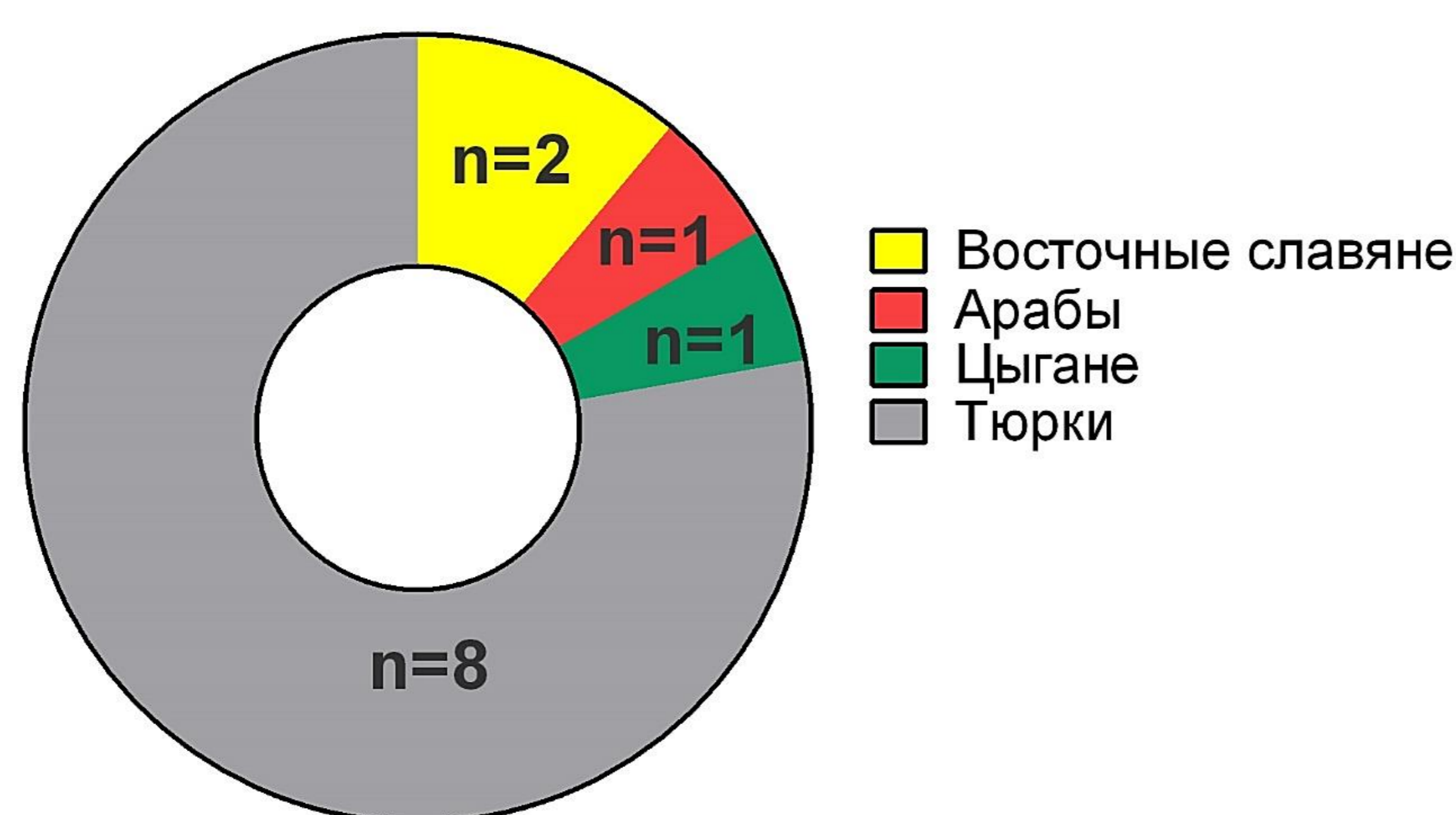


Рис.1. *JAK3*-когорта. Этнические группы

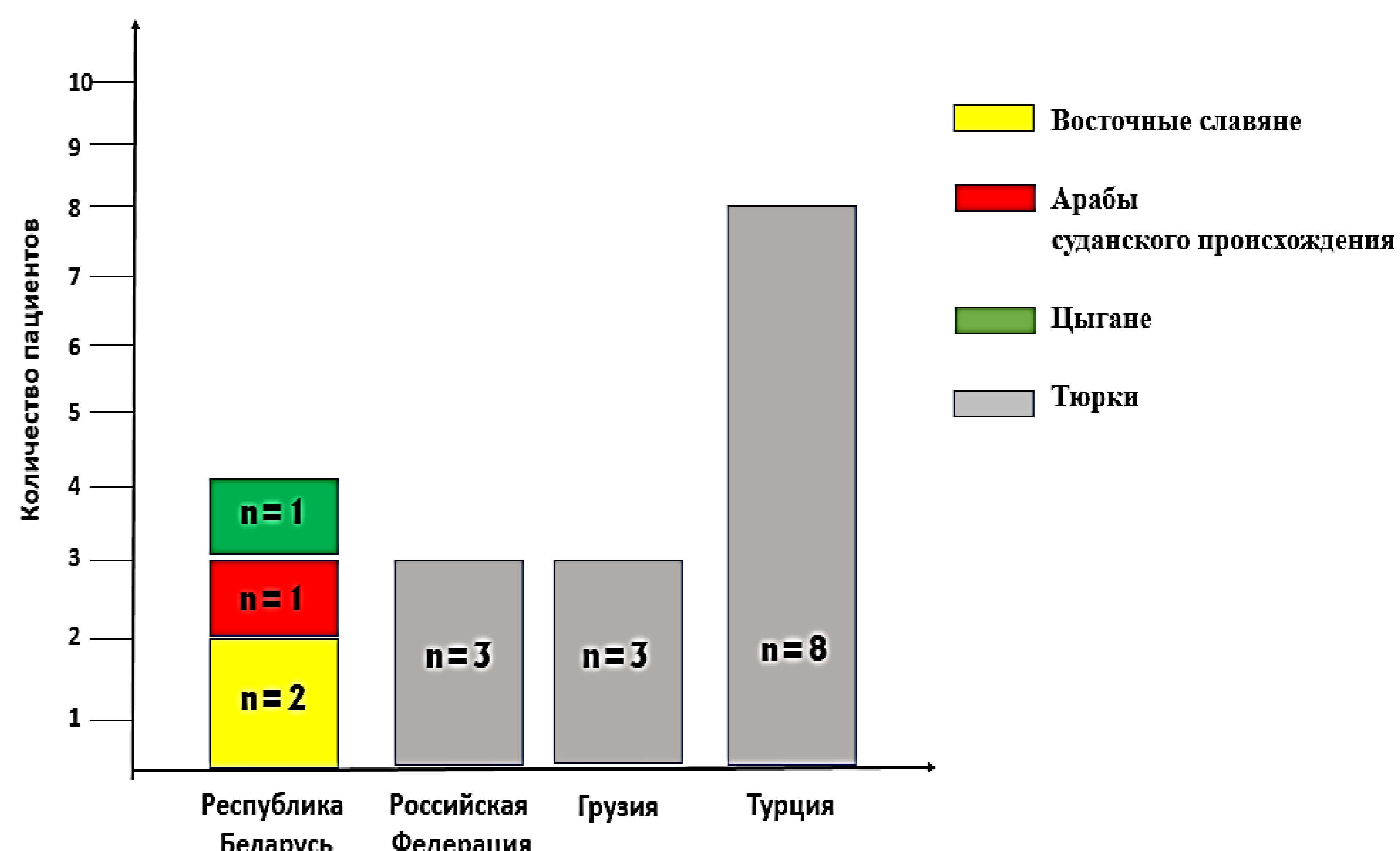


Рис.1. 1. 1 *JAK3*-когорта

Генетические варианты в гене *JAK3* были идентифицированы во всех семьях.

Признак	<i>JAK3</i> (n=18)	
Имунофенотип	T-V+NK-	14
	T-low V+NK-	1
	(CD3+CD8-)V+NK-	2
	(CD3+CD4-) V+NK-	1
Синдром Омена	2	
Тип мутации	Нонсенс	2
	Миссенс	7
	Сдвиг рамки считывания	8
	Вариант в сайте сплайсинга	2
Зиготность	Гомозиготный вариант	16
	Гетерозиготный компаунд	1
	Гетерозиготный вариант	1
Патогенность (ACMG)	Патогенный вариант	7
	VUS	10
	Gain of function	1

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была проведена 6 пациентам, 8/18 умерли в возрасте 9 (9-18 месяцев), 8/18 живы (1 - готовится к ТГСК).

Выводы

Наше исследование расширяет спектр генетических вариантов, ассоциированных с дефицитом *JAK3*. Патогенные варианты в гене *JAK3*, приводящие к комбинированной иммунной недостаточности, сопровождаются гетерогенностью иммунологических фенотипов, что создает необходимость в детальных иммунологических и молекулярных исследованиях, особенно в закрытых этнических группах.