

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АХРОМАТОПСИИ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *CNGB3*, ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

И. В. Зольникова<sup>1</sup>, М. Е. Иванова<sup>2</sup>, А. Б. Черняк<sup>3</sup>, Е. В. Рогатина<sup>1</sup>, И. В. Егорова<sup>1</sup>, С. Ю. Рогова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава РФ, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия

<sup>3</sup> ООО «Офтальмик», г. Москва, Россия

### CLINICAL CASE OF ACHROMATOPSIA WITH MUTATION IN *CNGB3* GENE, VERIFIED WITH MOLECULAR GENETIC METHODS

I. V. Zol'nikova<sup>1</sup>, M. E. Ivanova<sup>2</sup>, A. B. Chernyak<sup>3</sup>, E. V. Rogatina<sup>1</sup>, I. V. Egorova<sup>1</sup>, S.Yu. Rogova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Helmholtz's Moscow research Institute of eye diseases, Moscow, Russia

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian national research medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> LLC "Ophthalmic", Moscow, Russia

#### Резюме

**Цель:** описать клинический случай ахроматопсии с мутацией в гене *CNGB3* с молекулярно-генетической верификацией диагноза.

**Материалы и методы.** Обследована пациентка с редким наследственным заболеванием сетчатки — ахроматопсией. Регистрировали максимальную электроретинограмму, ритмическую электроретинограмму на 30 Гц и макулярную электроретинограмму на электроретинографе МБН (Россия).

**Результаты.** Пациентка наблюдалась нами в течение 10 лет с жалобами на светобоязнь, нарушение цветоощущения и низкую остроту зрения. Острота зрения с коррекцией составила 0,1 на обоих глазах. Обнаружены грубое нарушение цветоощущения по таблицам Рабкина, выраженная светобоязнь, крупноразмашистый маятникообразный нистагм. Высокочастотная электроретинограмма на мелькающий с частотой 30 Гц стимул была нерегистрирующаяся, что свидетельствовало о полном отсутствии функции колбочковой системы сетчатки. Макулярная хроматическая электроретинограмма на красный, зеленый и синий стимулы была нерегистрирующаяся, что свидетельствует об отсутствии функции всех спектральных видов колбочек. Колбочково-палочковый ответ находился на нижней границе нормы и имел конфигурацию скотопической электроретинограммы, что указывало на сохранность палочковых компонентов электроретинограммы. Пациентке был поставлен диагноз ахроматопсия, который был подтвержден через 10 лет наблюдения. Выявлена ранее описанная гетерозиготная мутация в 10-м экзоне гена *CNGB3* (chr8:87656008AG>A, rs397515360), приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 383-го кодона (p.Thr383fs, NM\_019098.4). Мутация описана в компаунд-гетерозиготной форме с мутацией c.819\_826delCAGACTCC (p.Pro273fs, NM\_019098.4) у пациентов с ахроматопсией, тип 3 (OMIM: 605080#0002).

**Заключение.** Этиопатогенетический подход позволяет проводить корректную диагностику ахроматопсии (библ.: 4 ист.).

**Ключевые слова:** ахроматопсия, *CNGB3*, электроретинография.

Статья поступила в редакцию 22.06.2018 г.

#### Summary

**Objective:** to describe a clinical case of achromatopsia with mutation in *CNGB3* with molecular genetic verification of the diagnosis.

**Materials and methods.** A patient with a rare here dietary retinal disease — achromatopsia was examined. Maximal electroretinogram, electroretinogram to 30 Hz flicker and macular electroretinogram were registered with electroretinograph MBN (Russia).

**Results.** The patient was followed up for 10 with complaints on photophobia, color vision disturbances and low visual acuity. Best corrected visual acuity was 20/200OU. Severe color vision disturbance was revealed using Rabkin color vision plates. Severe photophobia, and amplitude pendel nystagmus was present. Nonrecordable 30 Hz flicker proved the lack of cone system function macular electroretinogram to red, green and blue stimulus was also nonrecordable which witnessed the lack of function of all cone types. Cone-rod response was of low norm value and had a configuration of scotopic electroretinogram, which showed the presence of rod components. Diagnosis «achromatopsia» was stated. It was verified after 10 year follow-up. Describe dear lierhet gerozy goes mutation in 10<sup>th</sup> ezone of *CNGB3* gene (chr8:87656008AG>A, rs397515360), leading to the frame shift starting from 383 cod one (p.Thr383fs, NM\_019098.4). Mutation was describes as compound heterozygote with mutation c.819\_826delCAGACTCC (p.Pro273fs, NM\_019098.4) in patients with achromatopsia, type3 (OMIM: 605080#0002).

**Conclusion.** Etiopathogenetic approach in the diagnostics of achromatopsia allows correct diagnosis, prevention and developing of new treatment methods considering ethiological factor (bibliography: 4 refs).

**Key words:** achromatopsia, *CNGB3*, electroretinogram.

Article received 22.06.2018.

Ахроматопсия — редкое наследственное заболевание, относящееся к дисфункциям колбочковой системы. Она имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Частота ее встречаемости составляет 1 : 30 000 [1–3].

Причиной возникновения ахроматопсии являются гетерозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации в одном из трех генов, кодирующие белки, которые экспрессируются исключительно в колбочковых фоторецепторах. К ним относят ген колбочкового трансдуцина и гены субъединиц колбочкового цГМФ-зависимого ионного канала:  $\alpha$ -субъединицы (CNGA3) и  $\beta$ -субъединицы (CNGB3). В результате функция морфологически сохранных красно-, зелено- и синечувствительных колбочек отсутствует. Нормально функционирующие палочки обеспечивают остроту зрения не более 0,1 [1–3].

Мы представляем клинический случай ахроматопсии у девочки, которую мы наблюдали в динамике в течение периода с 2004 по 2017 г.

В 2004 г. в ФГБУ МНИИ Гельмгольца обратилась мать девочки в возрасте 6 лет. Она отмечала у ребенка светобоязнь, нарушение цветоощущения, а также низкую остроту зрения, выявленную в поликлинике по месту жительства, где был поставлен диагноз дистрофия сетчатки.

При первом осмотре установлено, что острота зрения с коррекцией составила 0,1 на обоих глазах. Обнаружены грубое нарушение цветоощущения по таблицам Рабкина, выраженная светобоязнь, крупноразмашистый маятникообразный нистагм.

При регистрации электроретинограммы (ЭРГ) выявлена отсутствующая высокочастотная ЭРГ на мелькающий с частотой 30 Гц стимул, что свидетельствовало о полном отсутствии функции колбочковой системы сетчатки. Макулярная хроматическая ЭРГ на красный, зеленый и синий стимулы была нерегистрирующаяся, что свидетельствует об отсутствии функции всех спектральных видов колбочек. Колбочково-палочковый ответ находился на нижней границе нормы и имел конфигурацию скотопической ЭРГ, что указывало на сохранность палочковых компонентов ЭРГ. Пациентке был поставлен диагноз колбочковая дисфункция и назначена оптическая коррекция с коричневыми светофильтрами, что значительно уменьшало светобоязнь. При наблюдении девочки в динамике острота зрения с коррекцией не снижалась, светобоязнь и амплитуда нистагма уменьшались.

Благодаря использованию метода спектральной оптической томографии у пациентки

выявлены симметричное отсутствие фовеолярного углубления, щелевидный дефект в слое нейроэпителлия субфовеально и наличие всех слоев сетчатки, включая внутренний ядерный слой (биполярные клетки) и слой ганглиозных клеток.

Ахроматопсия у данной пациентки подтверждена молекулярно-генетическими методами исследования. Выявлена ранее описанная гетерозиготная мутация в 10-м экзоне гена *CNGB3* (chr8:87656008AG>A, rs397515360), приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 383-го кодона (p.Thr383fs, NM\_019098.4). Мутация описана в компаунд-гетерозиготной форме с мутацией c.819\_826delCAGACTCC (p.Pro273fs, NM\_019098.4) у пациентов с ахроматопсией, тип 3 (OMIM: 605080#0002). Частота мутации в контрольной выборке ExAC составляет 0.1852% (224 мутантной аллели среди 120 952 хромосом, в том числе 1 гомозигота). По совокупности сведений мутацию следует расценивать как патогенную.

В том же гене *CNGB3* выявлена ранее описанная гетерозиготная мутация в 6-м экзоне (chr8:87679178TGGAGTCTG>T, rs775796581), приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 273-го кодона (p.Pro273fs, NM\_019098.4). Мутация описана в компаунд-гетерозиготной форме с мутацией c.1148delC (p.Thr383fs, NM\_019098.4) у пациентов с ахроматопсией, тип 3 (OMIM: 605080#0003). Частота мутации в контрольной выборке ExAC 0.0033%. По совокупности сведений мутацию следует расценивать как патогенную. Именно таким образом данная компаунд-гетерозиготная мутация описана в литературе.

В настоящее время проводятся клинические исследования лечения ахроматопсии с мутацией в гене *CNGB*: «Генная терапия ахроматопсии *CNGB3*» (NCT03001310); «Длительное наблюдение по эффекту генной терапии ахроматопсии *CNGB3*» (NCT03278873) и «Исследование безопасности и эффективности генной терапии с использованием аденоассоциированного вируса у пациентов с ахроматопсией *CNGB3*» (NCT02599922) [4]. Положительные результаты генной терапии, имеющиеся в клинических исследованиях, позволяют надеяться на коррекцию зрения у больных с ахроматопсией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этиопатогенетический подход позволяет проводить корректную диагностику ахроматопсии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Shamshinova A. M., Zol'nikova I. V.* Dysfunction and degeneration of cone system ceccacci. In: *Shamshinova A. M.*, ed. Hereditary and congenital diseases of the retina and optic nerve. Moscow: Meditsina; 2001: 173–208. Russian (*Шамшинова А. М., Зольникова И. В.* Дисфункции и дистрофии колбочковой системы сетчатки. В кн.: *Шамшинова А. М.*, ред. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. М.: Медицина; 2001: 173–208).
2. *Shamshinova A. M., Zol'nikoval. V.* Molecular genetics of hereditary retinal dysfunctions. *Meditsinskay a genetika.* 2004; 5: 202–9. Russian (*Шамшинова А. М., Зольникова И. В.* Молекулярная генетика наследственных дисфункций па-

лочковой и колбочковой систем. Медицинская генетика. 2004; 5: 202–9).

3. *Zol'nikova I. V., Rogatina E. V., Egorova I. V.* Electroretinographic and morphometric symptoms of cone dysfunction. *Vestnik novykh meditsinskihkh tehnologiy.* 2011; XVIII (2): 406–9. Russian (*Зольникова И. В., Рогатина Е. В., Егорова И. В.* Электроретинографические и морфометрические симптомы колбочковой дисфункции. Вестник новых медицинских технологий. 2011; XVIII (2): 406–9).
4. ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. Available at: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (accessed 22.06.18).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Зольникова Инна Владимировна** — докт. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел клинической физиологии зрения имени С. В. Кравкова, ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ, 105062, Россия, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, e-mail: [innzolnikova@hotmail.com](mailto:innzolnikova@hotmail.com)

**Иванова Марианна Евгеньевна** — канд. мед. наук, руководитель, ООО «Офтальмик», 119334, Россия, г. Москва, Ленинградский пр., д. 43, к. 36

**Черняк Александра Борисовна** — студентка, лечебный факультет, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

**Рогатина Елена Васильевна** — канд. мед. наук, врач, детское консультативно-поликлиническое отделение, ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ, 105062, Россия, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19

**Егорова Ирина Викторовна** — канд. мед. наук, зав. отделением, отдел клинической физиологии зрения имени С. В. Кравкова, ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ, 105062, Россия, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19

**Рогова Светлана Юрьевна** — старшая медицинская сестра, отдел клинической физиологии зрения имени С. В. Кравкова, ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ, 105062, Россия, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19

INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Zol'nikova Inna V.** — M. D., D. Sc. (Medicine), Senior researcher, S. V. Kravkov clinical physiology of vision Department, Helmholtz's Moscow research Institute of eye diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, Russia, 105062, e-mail: [innzolnikova@hotmail.com](mailto:innzolnikova@hotmail.com)

**Ivanova Marianna E.** — M. D., Ph. D. (Medicine), the Head, LLC "Ophthalmic", 43, Leningradskiy av., Moscow, Russia, 119334

**Chernyak Aleksandra B.** — student, medical faculty, N. I. Pirogov Russian national research medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, Russia, 117997

**Rogatina Yelene V.** — M. D., Ph. D. (Medicine), physician, children's consultative outpatient Department, Helmholtz's Moscow research Institute of eye diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, Russia, 105062

**Egorova Irina V.** — M. D., Ph. D. (Medicine), the Head of division, S. V. Kravkov clinical physiology of vision Department, Helmholtz's Moscow research Institute of eye diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, Russia, 105062

**Rogova Svetlana Yu.** — M. D., the Head nurse, S. V. Kravkov clinical physiology of vision Department, Helmholtz's Moscow research Institute of eye diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, Russia, 105062