

Ανίχνευση Μεταλλάξεων στο Γονίδιο *F12* σε Ασθενείς με Κληρονομικό Αγγειοοίδημα με τη Χρήση της Αλληλούχησης Νέας Γενεάς

Σ. Βάτσιου^{1,2}, Γ. Λουλές¹, Μ. Ζαμανάκου¹, Φ. Παρσοπούλου^{1,2}, Φ. Ψαρρός³, D. Csuka⁴, G. Porebski⁵, D. Moldovan⁶, M. Magerl⁷, M. Maurer⁷, M. Σπελέτας², H. Farkas⁴, A. E. Γερμενής^{1,2}.

1.CeMIA SA, Μακρυγιάννη 31, 41334 Λάρισα, Ελλάδα; 2.Τμήμα Ανοσολογίας & Ιστοσυμβατότητας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημίου 3, Βιόπολις, 41500 Λάρισα, Ελλάδα; 3.Τμήμα Αλλεργιολογίας, Ναυτικό Νοσοκομείο, Δεινοκράτους 70, 11521 Αθήνα, Ελλάδα; 4. Hungarian Angioedema Center, 3rd Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary; 5. Department of Clinical and Environmental Allergology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland; 6. University of Medicine and Pharmacy, Tirgu Mures 540103, Romania; 7. Department of Dermatology and Allergy, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany.

ΣΚΟΠΟΣ: Το ένα τρίτο των περιστατικών κληρονομικού αγγειοοιδήματος με φυσιολογικό αναστολέα C1 εστεράσης έχουν αποδοθεί σε 4 μεταλλάξεις του γονιδίου *F12*. Ταυτόχρονα, ένας λειτουργικός πολυμορφισμός (rs1801020) του *F12* έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τον κλινικό φαινότυπο της νόσου. Μια ομάδα ασθενών με αγγειοοίδημα εξετάστηκε για την παρουσία μεταλλάξεων στο *F12*.

ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν δείγματα DNA από 191 ασθενείς με αγγειοοίδημα με φυσιολογικό αναστολέα C1 εστεράσης, 54 υγιή μέλη των οικογενειών και 161 ασθενείς με αγγειοοίδημα που οφείλεται σε βλάβη στον αναστολέα C1 εστεράσης (C1-INH-HAE: 154 τύπου I, 7 τύπου II). Το γονίδιο *F12* αλληλουχήθηκε με τη χρήση της Αλληλούχησης Νέας Γενεάς (καλύπτεται το 100% των μεταφραζόμενων περιοχών). Η επιβεβαίωση των μεταλλάξεων έγινε με την αλληλούχηση κατά Sanger. 259 δείγματα εξετάστηκαν για την ύπαρξη μεγάλων βλαβών στο γονίδιο *F12*. Η ανίχνευση τους βασίζεται στον αλγόριθμο Hidden Markov Model, ο οποίος συγκρίνει τις τιμές που περιγράφουν πόσα amplicons έχουν διαβαστεί στο δείγμα με κάποιο δείγμα ελέγχου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η παθολογική μετάλλαξη στο *F12* c.983C>A ανιχνεύθηκε σε τρεις ασθενείς που είχαν διαγνωστεί ως U-HAE, οι οποίοι ανήκαν σε δύο διαφορετικές οικογένειες. Ανιχνεύθηκαν έξι επιπλέον μεταλλάξεις, τέσσερις από τις οποίες χαρακτηρίστηκαν ως μη παθολογικές (c.41T>C, c.418C>G, c.1025C>T, c.530C>T) και δύο μεταλλάξεις άγνωστης παθογονικότητας (c.1530G>C, c.1768T>G). Δύο συνώνυμες μεταλλάξεις (c.756C>T, c.711C>T), ο κοινός πολυμορφισμός c.619G>C και ο λειτουργικός πολυμορφισμός c.-4T>C ανιχνεύθηκαν σε συχνότητες αλληλομόρφων παρόμοιες με εκείνες που παρουσιάζονται στη βάση δεδομένων ExAC για τον ευρωπαϊκό πληθυσμό. Επιπλέον, ανιχνεύθηκε μία μη δημοσιευμένη συνώνυμη μετάλλαξη (c. 1599A>G). Δεν ανιχνεύτηκε καμία μεγάλη βλάβη στο *F12*.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ/ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η ανάλυση ολόκληρης της μεταφραζόμενης περιοχής του γονιδίου *F12* είναι σημαντική για την ανίχνευση νέων μεταλλάξεων που ενδεχομένως να οφείλονται για την εμφάνιση του κληρονομικού αγγειοοιδήματος. Η γενετική ανάλυση του γονιδίου *F12* αποτελεί σημαντικό εργαλείο όχι μόνο για τη διάγνωση του FXII-HAE αλλά και για την εξ αποκλεισμού διάγνωση του U-HAE.