doi 10.18699/bgrs2026-800

Этногенетические особенности носительства редких заболеваний на Кавказе

Фоменко С.[1]*, Заименко А.[1], Джаубермезов М.[2, 3], Хуснутдинова Э.[2, 3], Суворова Ю.[1]
[1] *ООО «Биотек Кампус», Москва, Россия*
[2] *Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Россия*
[3] *Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия*
* *SFomenko@biotc.ru*

Ключевые слова: этногенетика; моногенные заболевания; популяционная генетика; варианты с изменением копийности; экспансии тандемных повторов; болезнь Роджерса

Мотивация и цель: Данные о частоте носительства патогенных генетических вариантов в генетически изолированных популяциях имеют существенное медико-социальное значение. Для северокавказских популяций описаны отдельные частые патогенные варианты [1], ассоциированные с рецессивными моногенными заболеваниями и редко встречающиеся в других популяциях. Полногеномное секвенирование представителей чеченского и ингушского этносов позволяет провести комплексную оценку частот носительства патогенных вариантов, выявить ранее не описанные варианты, а также верифицировать данные, представленные в литературе.
Методы и алгоритмы: Образцы крови собраны в рамках совместной поездки сотрудников Биотек Кампус и МГНЦ им. Бочкова в региональные медицинские центры республик Чечня и Ингушетия. В когорты вошли 680 представителей ингушского народа и 502 представителя чеченского народа. Обе когорты состоят из пробандов с подозрением на различные моногенные патологии, а также членов их семей. В лаборатории ООО «Биотек кампус» было проведено полногеномное секвенирование с медианным покрытием >30x и биоинформатическая обработка образцов с детекцией и аннотацией малых вариантов (DeepVariant), экспансий тандемных повторов (STRipy) и вариантов с изменением копийности (CNVpytor). Клиническая интерпретация результатов проводилась совместно с МГНЦ им. Бочкова. В когорты были добавлены образцы из этнических коллекций, ранее отсеквенированных ООО «Биотек кампус» в рамках сотрудничества с Институтом Биохимии УФИЦ РАН. Генетическая однородность исследуемых выборок оценивалась при помощи анализа главных компонент. При оценке частоты носительства патогенных вариантов использовались неродственные образцы (оценка родства методом KING) – 391 образец представителей чеченского народа, 332 образца представителей ингушского народа. Если вариант был причиной фенотипа пробанда, то пробанд и его родственники не учитывались при оценке частоты варианта.
Результаты: В чеченской и ингушской когортах были выявлены описанные в базе данных ClinVar и литературе патогенные варианты с частотой гетерозиготного носительства выше 1% в когорте, которые при этом имели частоту менее 0.5% в базе gnomAD и среди условно-здоровых участников инициативы «100000+Я». В чеченской когорте было выявлено 15 подобных частых вариантов (рис. 1), отдельный интерес представляет вариант APOA5 c.579_592del приводящий даже в гетерозиготном состоянии к гипертриглицеридемией [2]. В ингушской когорте выявлено 15 патогенных частых вариантов (рис. 2), например, вариант SLC19A2 c.1223+1G>A приводящий к развитию болезни Роджерса [3]. При анализе вариантов с изменениями копийности выявлена делеция генов GJB2-GJB6 ассоциированная с аутосомно-рецессивной глухотой 1A типа. Данная делеция имела частоту гетерозиготного носительства 2.12% (95% ДИ 0.9–4.1%) в ингушской когорте. В чеченской когорте выявлена повышенная частота гетерозиготного носительства делеции экзонов 11–17 в гене GALC (1.8%, 95% ДИ 0.8–3.5%) ассоциированном с болезнью Краббе. При анализе экспансий тандемных повторов в ингушской когорте была выявлена повышенная частота встречаемости премутации (более 35 повторов) в локусе DMPK (0.9%, 95% ДИ 0.25–2.38%) по сравнению с частотой встречаемости премутации среди условно-здоровых участников инициативы «100000+Я» (0.19%, 95% ДИ 0.13–0.24%).
Выводы: В рамках данного исследования проведен полногеномный анализ крупных выборок сформированных из представителей чеченского и ингушского этносов. Выявлены популяционно-специфические патогенные варианты с повышенной частотой носительства, которые отсутствуют или крайне редки как в другой исследуемой популяции, так и в референсных когортах (gnomAD, «100000+Я»). Полученные данные подтверждают наличие выраженной популяционной стратификации и эффектов генетической изоляции. Высокая частота встречаемости некоторых вариантов в данных этносах уже была описана в литературе – например, характерная для ингушей делеция генов GJB2-GJB6 ассоциированная с аутосомно-рецессивной глухотой [1]. Вариант SLC19A2 c.1223+1G>A ранее был описан у пациента ингушского происхождения [3]; в настоящем исследовании подтверждена его высокая частота носительства 2.7%) в ингушской когорте, что имеет существенное клиническое значение. Болезнь Роджерса крайне редко встречается в мире (описано не было 300 случаев) и несмотря на тяжелое течение, часть симптомов болезни может облегчаться при помощи терапии тиамином [3]. Повышенная частота встречаемости премутации в локусе DMPK выявленная в ингушской когорте соответствует литературным данным и сопоставима со средними оценками по европейской

популяции [4]. Высокая частота встречаемости варианта APOA5 c.579_592del в чеченской популяции до этого не была описана в литературе, но может иметь клиническую значимость, так как носительство этого варианта даже в гетерозиготном состоянии приводит к гипертриглицеридемии и повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [2].

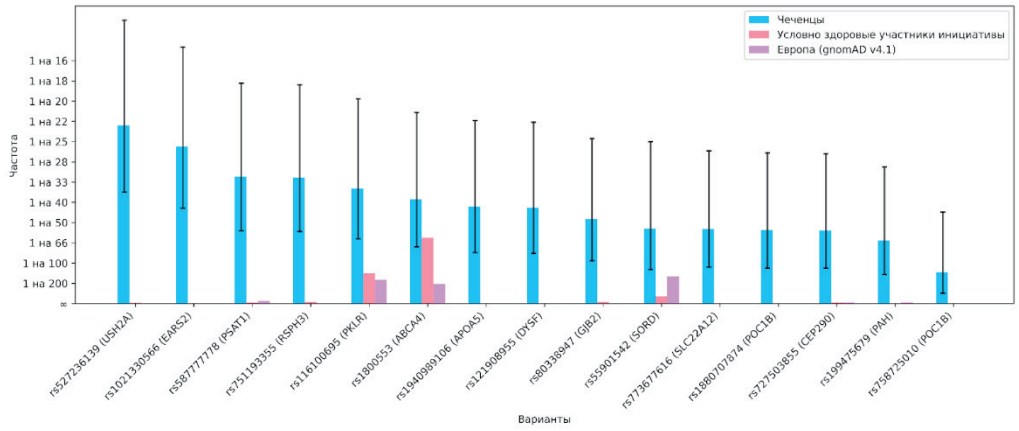


Рисунок 1. Патогенные варианты с наиболее высокой частотой в чеченской когорте.

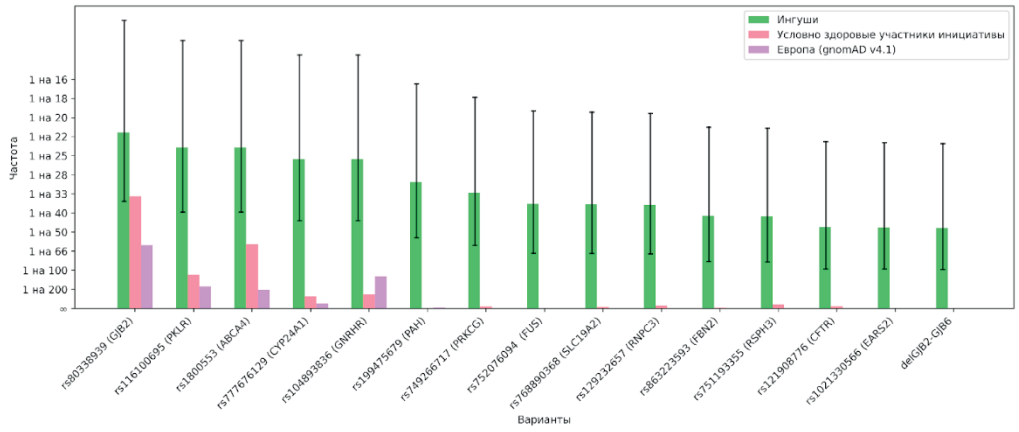


Рисунок 2. Патогенные варианты с наиболее высокой частотой в Ингушской когорте.

Финансирование: Средства компании ООО «Биотек Кампус».

Ethnogenetic patterns of rare disease carrier status in the Caucasus

Fomenko S.[1]*, Zaimenko A.[1], Dzhaubermezov M.[2, 3], Khusnutdinova E.[2, 3], Suvorova Y.[1]
[1] *Biotek Campus LLC, Moscow, Russia*
[2] *Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Centre, RAS, Ufa, Russia*
[3] *Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia*
* *SFomenko@biotc.ru*

Key words: ethnogenetics; monogenic diseases; copy number variations; tandem repeat expansions; Rogers syndrome

Motivation and Aim: Carrier frequencies of pathogenic genetic variants in genetically isolated populations hold substantial medical and social significance. Several common pathogenic variants associated with recessive monogenic diseases have been reported for North Caucasian populations [1]. These variants often have significantly lower frequencies in other populations. Whole-genome sequencing of Chechen and Ingush individuals enables a comprehensive assessment of pathogenic variant carrier frequencies, identification of previously undescribed variants and verification of existing associations from literature.
Methods and Algorithms: Blood samples were collected during a joint field study conducted by Biotech Campus and the Bochkov Medical Genetic Research Centre in regional medical centers of the Chechen Republic and the Republic of Ingushetia. The cohorts included 680 individuals of Ingush descent and 502 individuals of Chechen descent. Both cohorts consist of probands with various suspected monogenic disorders, as well as their family members. Whole-genome sequencing with a median coverage of >30×, along with bioinformatic processing for the detection and annotation of small variants (DeepVariant), tandem repeat expansions (STRipy), and copy number variants (CNVpytor), was performed at Biotek Campus LLC. Clinical interpretation of the results was conducted jointly with the Bochkov Medical Genetic Research Center. Samples from ethnic collections previously sequenced by Biotek Campus LLC

in collaboration with the Institute of Biochemistry of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences were also included in the cohorts. Genetic homogeneity of the study samples was assessed using principal component analysis. Carrier frequency estimation was performed using unrelated individuals identified with the KING algorithm: 391 Chechen and 332 Ingush samples. The proband and their relatives were excluded from frequency estimation, if a variant was causal for the proband's phenotype.

Results: In both cohorts, pathogenic variants reported in ClinVar and the literature were identified with heterozygous carrier frequency exceeding 1% in the cohort, while remaining below 0.5% in gnomAD v4.1 and among nominally healthy participants of the "100000+Me" initiative. Fifteen common variants were identified in the Chechen cohort (Fig. 1). Among these, the APOA5 c.579_592del variant stands out, as it leads to hypertriglyceridemia even in the heterozygous state [2]. Fifteen common pathogenic variants were identified in the Ingush cohort (Fig. 2). An illustrative case is the SLC19A2 c.1223+1G>A variant, which causes Rogers syndrome [3]. Analysis of copy number variants revealed a deletion of the GJB2-GJB6 genes, associated with autosomal recessive deafness type 1A. This deletion had a heterozygous carrier frequency of 2.12% (95% CI 0.9–4.1%) in the Ingush cohort and not detected among individuals from gnomAD v4.1 or "100000+Me" initiative. In the Chechen cohort, an increased carrier frequency of a deletion of exons 11–17 in the GALC gene was observed (1.8%, 95% CI: 0.8–3.5%), associated with Krabbe disease. Analysis of tandem repeat expansions in the Ingush cohort revealed an increased frequency of premutations (>35 repeats) at the DMPK locus (0.9%, 95% CI 0.25–2.38%) compared to nominally healthy participants of the "100000+Me" initiative (0.19%, 95% CI 0.13–0.24%).

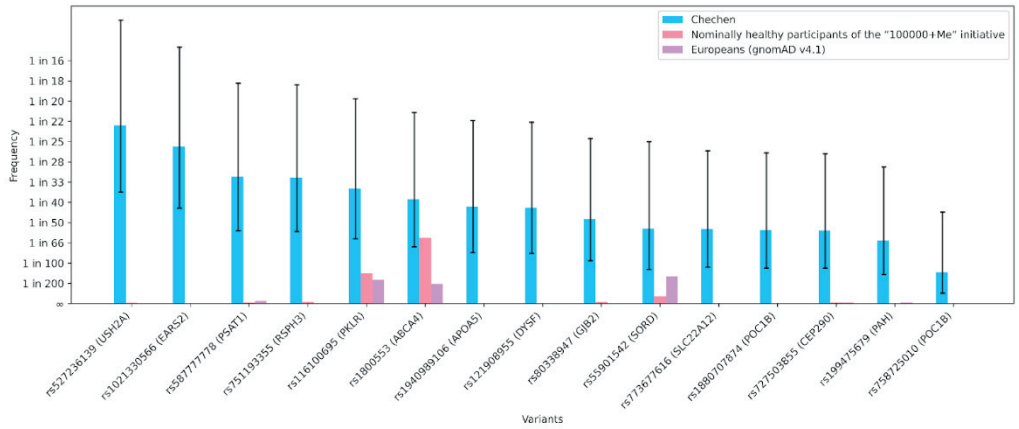


Figure 1. Pathogenic variants with the highest frequency in the Chechen cohort.

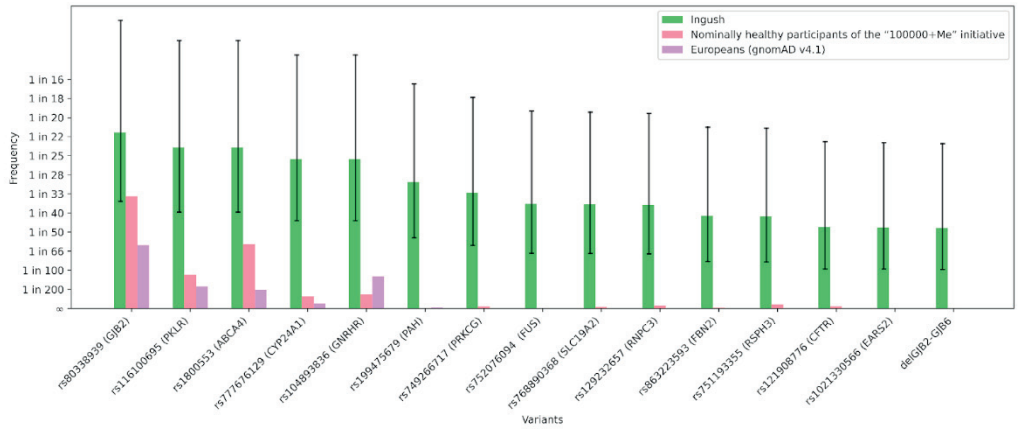


Figure 2. Pathogenic variants with the highest frequency in the Ingush cohort.

Conclusion: This study presents a whole-genome analysis of large cohorts comprising individuals of Chechen and Ingush descent. We identified population-specific pathogenic variants with elevated carrier frequencies that are either absent or extremely rare both in the other population under study and in reference cohorts (gnomAD, "100000+Me"). These findings confirm the presence of pronounced population stratification and the effects of genetic isolation within these groups. Several variants previously reported in the literature were found at high frequencies in these ethnic groups. One such example is the GJB2-GJB6 gene deletion associated with autosomal recessive deafness, which is characteristic of the Ingush population [1]. Similarly, the SLC19A2 c.1223+1G>A variant, previously described in a patient of Ingush origin [4], was confirmed in the present study to have a high carrier frequency (2.7%) in the Ingush cohort – a finding with substantial clinical implications. Rogers syndrome is extremely rare worldwide, with fewer than 300 cases reported to date. Despite its severe clinical course, some symptoms of the disease can be alleviated with thiamine therapy [3]. The increased frequency of premutations in the DMPK locus observed in the Ingush cohort

is consistent with published data and comparable to average estimates reported for European populations [5]. Of particular note, the APOA5 c.579_592del variant was found at high frequency in the Chechen population, a finding not previously described in the literature. This variant may have clinical significance, as carriage even in the heterozygous state leads to hypertriglyceridemia and increases the risk of cardiovascular disease [2].

Funding: Funded by Biotech Campus LLC.

Список литературы/References

1. Bliznetz, E., Lalayants, M., Markova, T. et al. Update of the GJB2/DFNB1 mutation spectrum in Russia: a founder Ingush mutation del(GJB2-D13S175) is the most frequent among other large deletions. J Hum Genet 62, 789–795 (2017). doi:10.1038/jhg.2017.42
2. Vasiluev PA, Ivanova ON, Semenova NA, et al. A Clinical Case of a Homozygous Deletion in the APOA5 Gene with Severe Hypertriglyceridemia. Genes (Basel). 2022;13(6):1062. Published 2022 Jun 14. doi:10.3390/genes13061062
3. Medina Gurzhikhanova, Nikolay Chekanov, Tatyana Salimova, Olga Goronkova, Ruslan Abasov and etc. Role of founder effect in forming a new endemic region of patients with thiamine-responsive megaloblastic anemia // Abstracts from the 58th European Society of Human Genetics (ESHG) Conference: Hybrid Posters. Eur J Hum Genet 33 (Suppl 1), 508–1220 (2025). https://doi.org/10.1038/s41431-025-01935-5
4. Konyukhova TV, Trukhina EV (2024). Thiamine responsive megaloblastic anemia (Rogers Syndrome) in a three-year-old child. Bulletin of Russian State Medical University, (3), 63-67. doi: 10.24075/brsmu.2024.024 (in Russian)
5. Ibañez, K., Jadhav, B., Zanovello, M. et al. Increased frequency of repeat expansion mutations across different populations. Nat Med 30, 3357–3368 (2024). https://doi.org/10.1038/s41591-024-03190-5