

ОГЛЯД

УДК 575.224.2:616.36-004-056.7+612.015.39 <https://doi.org/10.30970/vlubs.2019.80.01>

**СПЕКТР І ЧАСТОТА МУТАЦІЙ ГЕНА *АТР7В*  
В РІЗНИХ ПОПУЛЯЦІЯХ ТА ЕТНІЧНИХ ГРУПАХ**

**І. Гайбонюк**

*ДУ «Інститут спадкової патології  
Національної академії медичних наук України»  
вул. Лисенка, 31а, Львів 79008, Україна  
e-mail: ivankagaiboniuk@gmail.com*

Хвороба Вільсона-Коновалова (гепатолентикулярна дегенерація) – одне з перших аутосомно-рецесивних моногенних захворювань, для яких розроблено ефективну недорогу терапію. Таких успіхів було досягнуто завдяки детальному дослідженню структури білка, у процесі якого встановлено відповідності між окремими доменами купрум-зв'язуючої АТФази і первинною послідовністю гена *АТР7В*, який її кодує. Ці дослідження дали уявлення про функціонування та роль кожного окремого домену білка у транспорті металу і допомогли знайти шляхи корегування патології. Оскільки купрум входить до складу практично усіх продуктів харчування і є коферментом у багатьох процесах в організмі, цей елемент неможливо виключити із раціону. Для осіб із відсутністю екскреції іонів купруму з клітини неминучим є порушення структури жирних кислот клітинної мембрани. Унаслідок цього втрачається її цілісність, що призводить до дегенерації органів і тканин. Симптомами можуть бути психіатричні (депресія, апатія) та неврологічні розлади (порушення ходи, тремор, дратівливість), ідіопатичний гепатит і цироз, гемолітична анемія, порушення серцево-судинної та опорно-рухової систем. Купрум може роками накопичуватись і не спричиняти виражених симптомів, поки не досягне певного порогового рівня, і тоді за дуже короткий час завдає необоротних змін організму. Для кожного цей пороговий рівень є індивідуальним: наймолодшим пацієнтом, кому підтвердили діагноз, було 3 роки, найстаршому – 80, але в основному симптоми проявляються у віці 30–35 років. Клінічно підтверджено, що ознаки ураження печінки випереджають неврологічні прояви на 10 років. У всіх пацієнтів із неврологічними проявами зафіксовано ураження печінки. Ще одним важливим проявом хвороби є утворення кільця Кайзера-Флейшера, зумовлене накопиченням купруму в десцеметовій мембрані рогівки. Його виявляють у 95 % осіб із неврологічними проявами, але практично не виявляють у дітей із захворюванням. Важливим критерієм діагностики є психіатричні та поведінкові зміни, які часто передують печінковим проявам, але списуються на пубертатний період. У старших людей нагадують параною та шизофренію, що ще раз підкреслює складність коректної діагностики. Такий великий спектр порушень зумовлено тим, що мідь є кофактором багатьох ферментів організму. Уникнути таких процесів допоможе предиктивне тестування та своєчасне призначення специфічного лікування. Діагностика цього захворювання ускладнена не лише неспецифічністю проявів, а й широким спектром мутацій. Їх описано більше 500, і для 300 встановлено роль у розвитку патології. Тому генетичне тестування мутацій стане можливим лише тоді, коли буде сформовано перелік найчастіших жителів України та складено алгоритм медико-генетичного консультування осіб із високим ризиком розвитку хвороби Вільсона-Коновалова. В Україні ще не проводили такого дослідження, тому немає інформації про частоту і спектр мутацій у цьому гені для нашої популяції. Таким чином, метою роботи було на основі літературних даних проаналізувати частоти мутацій гена *АТР7В* у світі й у сусідніх з Україною країнах (Польщі, Австрії, Латвії, Німеччині та Західній

Росії) і сформувати перелік найбільш імовірних алелів у нашій популяції для впровадження їхнього генетичного тестування.

Результати, отримані в ході аналізу літературних даних, виявили, що найчастіше причиною захворювання серед жителів Європи та західної частини Росії є мутація H1069Q, яку виявляють з частотою від 16 до 56 %. Проте описано багато інших мутацій, специфічних для кожної окремої популяції. Таким чином, передбачаємо, що, крім основної мутації H1069Q, для нашої популяції будуть і свої специфічні.

*Ключові слова:* ген *ATP7B*, хвороба Вільсона-Коновалова, церулоплазмін, купрум, медико-генетичне консультування

Ген *ATP7B* розміщений на короткому плечі 13 хромосоми (13q14,3), складається з 21 екзону та кодує купрум-зв'язуючу АФТазу Р типу (В-поліпептид). Цей білок відповідає за екскрецію іонів  $\text{Cu}^{2+}$  з клітини. Су-зв'язуюча АТФаза Р типу функціонує як мономер і складається з п'яти доменів [6, 9, 13, 15]. Цьому білку належить роль регулятора внутрішньоклітинного мідного гомеостазу. Як тільки рівень міді в гепатоцитах збільшується, запускається система внутрішньоклітинної екскреції через *транс*-Гольджі. У стаціонарному стані АТФаза локалізується в мережі *транс*-Гольджі, але за підвищеної концентрації купруму перерозподіляється у везикулярний відсік у цитоплазмі. Зниження концентрації купруму в цитоплазмі сигналізує про повернення АТФази в мережу *транс*-Гольджі та виведення її у жовч. Доставка іонів  $\text{Cu}^{2+}$  до білка АТФ7В відбувається за участю білків-партнерів (COMMD1) і шаперонів (ATOX1). Такий механізм дає змогу швидко реагувати на зміну концентрації міді [29].

Купрум щоденно надходить в організм із продуктами харчування та слугує кофактором ферментів, які задіяні у багатьох важливих процесах організму. За нормального функціонування екскреторної системи клітини надлишок купруму виводиться у кров, де зв'язується з апоцерулоплазміном і у складі церулоплазміну виводиться через гепатобілярну систему [8]. Мутації гена *ATP7B* спричиняють дисфункцію білка, що призводить до порушення екскреції іонів купруму та її накопичення у клітинах. Залежно від локалізації мутації в первинній послідовності гена білок буде мати різні зміни. Наприклад, мутації, які локалізуються з 2 по 6 екзон, порушують здатність білка зв'язувати іони металу. Як наслідок, іони купруму перебувають у вільному стані в клітині, незважаючи на те, що весь наступний ланцюг функціонує. Мутації, що локалізовані з 6 по 13 екзон, зумовлюють порушення функціонування шести трансмембранних доменів, по яких по чергову передаються атоми купруму для виведення з клітини, а мутації в 14–20 екзонах гена викликають дисфункцію АТФ-зв'язуючого домену. Як наслідок, білок втрачає здатність зв'язувати АТФ, необхідну для здійснення активного транспорту металів із клітини [21]. Таким чином атоми купруму зв'язуються в клітині, але не покидають її. Такі процеси мають необоротні наслідки та призводять до смерті. Захворювання, спричинене мутаціями в цьому гені, отримало назву хвороба Вільсона-Коновалова (хвороба Вільсона-Коновалова-Вестфалія, чи гепатолентикулярна дегенерація), що успадковується за аутосомно-рецесивним типом [4] і супроводжується порушеннями різних систем. Прояви хвороби часто неспецифічні, а правильна та вчасна діагностика становить значні труднощі. Симптомами можуть бути психіатричні (депресія, апатія) та неврологічні розлади (порушення ходи, тремор, дратівливість), ідіопатичний гепатит і цироз, гемолітична анемія, порушення серцево-судинної та опорно-рухової систем [18].

На сьогодні для ХВ розроблено ефективну недорогу терапію, яка дає змогу уникнути багатьох порушень [28]. Незважаючи на це, в Україні хвороба Вільсона зазвичай діагностується на пізніх стадіях, коли всі системи органів зазнали уражень, і це фіксується

у зміні біохімічних показників крові, появи невротичних станів, серйозних порушень з боку гепатобіліарної системи, депресія, шизофренія та багато інших неспецифічних проявів [27]. Проблема вчасної діагностики зумовлена тим, що купрум може роками накопичуватись в організмі і не спричиняти виражених симптомів, доки не досягне певного порогового рівня. Після цього починається стрімка деградація органів, в основному нервової та гепатобіліарної систем [22–24]. Пороговий рівень накопичення для кожного особливий, що залежить від певних індивідуальних чинників, зокрема, швидкість метаболізму, спосіб життя, харчування, місце проживання, праці тощо [26]. Таким чином, метою роботи на основі літературних даних провести дослідження розподілу частот мутацій гена *ATP7B* у п'яти сусідніх країнах, а саме: Польщі, Австрії, Латвії, Німеччині та Західній Росії, з метою формування переліку найбільш імовірних мутацій у нашій популяції для покращення діагностики.

У світі питання вчасної діагностики стоїть на першому місці, навіть створено окрему базу даних мутацій, що спричиняють хворобу Вільсона-Коновалова. У цій базі зареєстровано всі описані мутації в гені *ATP7B*, амінокислотні заміни на рівні білка, зібрано публікації за цією темою. Скориставшись нею, можна отримати інформацію про перебудови різного походження в кожному окремому екзоні чи інtronі та простежити, як це відображається на амінокислотній послідовності в білку. Посилання на базу мутацій гена *ATP7B* <http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/search3.asp> [35].

Зважаючи на наявність ефективної недорогої терапії та неспецифічність симптомів у світі, багато даних є щодо спектра мутацій у гені *ATP7B* серед осіб із хворобою Вільсона. На сьогоднішній день їх описано більше 500, і список продовжують. Для всіх мутацій відомий екзон, а відповідно і тип порушення на рівні білка.

Аналізуючи публікації бази даних PubMed і мутацій хвороби Вільсона [36], спостерігаємо цікаву картину спектра мутацій у гені *ATP7B* серед осіб із діагнозом хвороба Вільсона у світі та Європі [7, 12]. Узагальнені дані наведено в табл. 1.

Аналізуючи дані, наведені в табл. 1, можна зробити висновок про доволі широкий спектр мутацій у цьому гені та високу варіабельність частот у різних популяціях.

Щодо країн Європи, то результати досліджень показують одну переважаючу мутацію (H1069Q), яку виявляють найчастіше серед осіб із діагнозом хвороба Вільсона, але також є свої специфічні мутації. Зокрема, для польської популяції характерний такий спектр мутацій: у 72 % із 42 обстежених осіб з клінічними чи біохімічними ознаками хвороби Вільсона виявляють мутацію H1069Q (14екзон), у 7,3% A1135Q (15 екзон), а у 3,7 % – G1351\*(20 екзон) [12]. Ці мутації локалізовані в ділянці АТФ-зв'язуючого домену, що викликає порушення активного транспорту: купрум зв'язується, але не виводиться з клітини, тому в крові буде високий рівень апоцерулоплазміну – попередника церулоплазміну, і дуже низький (близько 0) самого церулоплазміну. Це пояснюється тим, що для перетворення апоцерулоплазміну на церулоплазмін білок має зв'язатися з двовалентним купрумом. Низький рівень цього білка вказує на порушення функціонування екскреторної системи цього елемента [5].

Для пацієнтів Латвійської популяції теж переважаючою мутацією є H1069Q, яку виявляють у 70 % випадків (85 обстежених). Мутацію p.M769fs детектовано у 3,7 % випадків, інші мутації (c.3800A>G (p.Asp1267Gly), c.3971A>C (p.Asn1324Thr) виявляють у поодиноких сім'ях [30]. Ці мутантні варіанти теж локалізовані в ділянках, що кодують АТФ-зв'язуючий домен.

Для австрійської популяції серед 16 обстежених причиною захворювання у 34,1 % є H1069Q, у 6,4 % – G710S, у 3,6 % – M769fs. Мутації G710S та M769fs локалізовані в ділянці гена, що кодує трансмембранні домени білка (6-13 екзон) [15]. Кожен білок має шість

таких доменів, і по них передається шість атомів купруму до фосфорилуючого домену, де купрум проходить крізь мембрану. Мутації в цих ділянках спричиняють зміну конформації доменів, і вони не можуть передавати зв'язані елементи. Як наслідок купрум не може покинути клітину, накопичується в ній і спричиняє розпад жирних кислот, що викликає порушення цілісності мембрани. Такі процеси відобразяться у зміні біохімічних показників крові, з'явиться мідь у сечі, рівень церулоплазміну буде близько 0 [5].

Таблиця 1

Спектр мутацій гена *ATP7B* у світі та Європі

Країна	Перелік найпоширеніх мутацій			Екзон	Частота, %
	Білок	Нуклеотид	RS		
<b>Європа</b>					
Франція	p.Trp779*	c.2336G>A	rs137853283	8	16,0
	p.His1069Gln	c.3207C>A	rs76151636	14	15,0
Угорщина	p.His1069Gln	c.3207C>A	rs76151636	14	42,9
	p.Arg969Gln	c.2906G>A	rs774028495	10	12,0
Швеція	p.His1069Gln	c.3207C>A	rs76151636	14	38,0
Іспанія	p.Met645Arg	c.1934T>G	rs121907998	6	27,0
Туреччина	p.His1069Gln	c.3207C>A	rs76151636	14	17,4
	p.Gly710Ser	c.2128G>A			5,3
	p.Gln457*	c.1369C>T			4,5
Греція	p.His1069Gln	c.3207C>A	rs76151636	14	35,0
	p.Arg969Gln	c.2906G>A	rs774028495	10	12,0
Польща	p.His1069Gln	c.3207C>A	rs76151636	14	72
	p.Ala1135fs	c.3400delC	rs137853281	15	7,3
	p.Gln1351* –	c.4051C>T		20	3,7
Латвія	p.His1069Gln	c.3207C>A	rs76151636	14	70
	p.Met769fs	c.2298_2299insC	rs137853283	8	3,7
Австрія	p.His1069Gln	c.3207C>A	rs76151636	14	34,1
	p.Ala1135fs	c.3400delC	rs137853281	15	6,4
	p.Met769fs	c.2298_2299insC	rs137853283	8	3,6
Німеччина	p.His1069Gln	c.3207C>A	rs76151636	14	52
	p.Ala1135fs	c.3400delC	rs137853281	15	6,9
	Інші мут. 8 екзону			8	6,5
Західна Росія	p.His1069Gln	c.3207C>A	rs76151636	14	47,8
Англія	p.His1069Gln	c.3207C>A	rs76151636	14	19,0
<b>Азія</b>					
Китай	p.Arg778Leu	c.2332C>T	rs289420748	8	31,0
Тайланд	p.Arg778Leu	c.2332C>T	rs289420748	8	10,5
<b>Африка</b>					
Єгипет	IVS18+6T>C	c.3903+6C>T	rs2282057	18	42,0
	p.Ala1140Val	c.3419C>T	-	13	40,6
	p.Lys832Arg	c.2495A>G	rs1061478	10	26,5
<b>Америка</b>					
США	p.His1069Gln	c.3207C>A	rs76151636	14	40,3
	p.Asn1270Ser	c.3809A>G	rs121907990	18	1,9
	p.Gly1266Arg	c.3796G>A	rs121907992	18	1,9
Бразилія	p.His1069Gln	c.3207C>A	rs76151636	14	37,1
	p.Ala1135fs	c.3400delC	rs137853281	15	31,3
	p.Ala1135GlnfsX13	c.3402delC	rs137853281	15	11,4
Коста-Рика	p.Asn1270Ser	c.3809A>G	rs121907990	18	61,0

Серед жителів Німеччини у 52 % виявляють H1069Q, у 6,9 % 3400delC та у 6,5 % причиною захворювання є інші мутації у 8 екзоні [12]. Мутація 3400delC локалізована у 15 екзоні, що відповідає за синтез АТФ-зв'язуючого домену.

У Західній частині Росії серед осіб з ознаками захворювання у 47,8 % причиною теж є мутація H1069Q [32]. Варто зазначити, що частота цієї мутації знижується серед жителів центральних і східних регіонів. У них формується свій специфічний спектр мутацій, які локалізуються переважно у 8 екзоні.

Дані досліджень сусідніх країн виявили, що H1069Q є переважаючою мутацією, котра спричиняє хворобу Вільсона. Окрім неї, є великий спектр інших мутацій у цьому гені, для яких підтверджена роль у розвитку захворювання. Детальне дослідження локалізації мутацій і їхній вплив на трансляцію білка дає змогу підібрати специфічну терапію, яка буде найбільш ефективною [28]. Такі знання дають можливість зрозуміти механізм порушення та знайти шляхи його корекції, тому для предиктивного генетичного тестування дуже важливо сформувавши перелік найчастіших мутацій. Зробити це можна за допомогою тестування сліпої вибірки (популяційні дослідження) та секвенування кодувальної послідовності осіб із високим ризиком хвороби Вільсона (ХВ).

Частота хвороби Вільсона приблизно однакова у більшості країн і перебуває в межах 1:30 000 – 1:200 000 жителів [3]. Частота гетерозиготного носійства 1:90 [14]. Найвища частота захворювання в Німеччині 1:40 000 жителів, в Японії 1:30 000 жителів [36] та Австрії 1:30 000 [15]. Країна з найвищою захворюваністю у світі – Коста-Рика 1:20 000, що може бути пов'язано з підвищеним рівнем споріднених шлюбів. Проте в певних країнах хвороба трапляється набагато рідше.

Хоча спочатку були описані неврологічні прояви захворювання [1], симптоми можуть бути плеоморфними. Не описано прямої кореляції мутацій із типом захворювання [10]. Прояви хвороби Вільсона можуть бути переважно печінковими, неврологічними або психіатричними, а важкість симптомів може варіювати від безсимптомного стану до гострої печінкової недостатності [2]. Неврологічні прояви можна класифікувати як акінетичний синдром, подібно до хвороби Паркінсона; псевдосклероз (переважає тремор); атаксія; дистонічний синдром, який часто призводить до сильних контрактур [9, 11]. Печінкові форми можуть бути безсимптомними з підвищенням трансаміназ або проявлятися гострим гепатитом, цирозом і печінковою недостатністю.

Зважаючи на неоднозначність і неспецифічність тестів, на 8 Міжнародному з'їзді, присвяченому хворобі Вільсона (8th International Meeting on Wilson's disease, Leipzig 2001), було розроблено бальну систему біохімічних і генетичних тестів, на основі яких може бути підтверджено діагноз хвороба Вільсона. Вони показали, що лише генетична діагностика може однозначно підтвердити діагноз (4 бали). Звичайно, діагноз може бути поставлений і без тестування мутацій, якщо відповідно до їхньої бальної системи пацієнт набере 4 бали, або діагноз буде підтверджено після біопсії печінки [10]. Бальна система біохімічних і генетичних тестів осіб із хворобою Вільсона-Коновалова наведена в табл. 2.

Станом на 2016 р. високу діагностичну чутливість і специфічність виявили поєднання співвідношень показників лужної фосфатази (МО/л) до загального білірубіну (мг/л) менше 4 (індекс лужна фосфатаза/загальний білірубін < 4) та АСТ до АЛТ більше 2,2 (індекс АСТ/АЛТ > 2,2). Також у 12 % пацієнтів першим симптомом була Кумбс-негативна гемолітична анемія. Звичайні діагностичні параметри ХВ (церулоплазмін, мідь сироватки крові чи мідь у сечі) є менш чутливими та специфічними. Церулоплазмін зазвичай знижується у пацієнтів із неврологічними проявами захворювання, але може бути в межах норми у половини хворих з активним перебігом. Це пояснюється тим, що дуже багато зовнішніх і фізіологічних чинників впливає на рівень цього білка в організмі [31, 33].

Усі згадані тести є неспецифічними, їхнє проведення рекомендується у пацієнтів з гострими проявами. Ніхто не проводить діагностику у дітей до появи серйозних наслідків

(гостра або хронічна хвороба печінки, автоімунний гепатит), ці діти вже народжуються з цим захворюванням і з моменту початку їхнього харчування отримують мідь, яка не виводиться. І симптоми проявляються згодом, ушкодження органів починається з моменту народження.

Таблиця 2

## Бальна система біохімічних і генетичних тестів для діагностики ХВ

Критерій	Бали	Критерій	Бали
<b>Кільце Кайзера-Флейшера</b>		<b>Мідь у печінці (за відсутності холестазу)</b>	
Наявне	2	>5x вище норми	2
Відсутнє	0	0,8-4 мкмоль/г	1
		Норма (<0,8 мкмоль/г)	-1
		Роданін-позитивні гранули	1
<b>Неврологічні прояви</b>		<b>Мідь у сечі (за відсутності гострого гепатиту)</b>	
Сильно виражені	2	Норма	0
Середній прояв	1	1-2x вище норми	1
Відсутні	0	>2x вище норми	2
		Норма, але після терапії D-пеніциламінами у 5 разів вище норми	2
<b>Рівень церулоплазміну сироватки крові</b>		<b>Генетичне тестування мутацій</b>	
Норма (>0,2 г/л)	0	Виявлено дві мутації	4
0,1-0,2 г/л	1	Виявлено одну мутацію	1
<0,1 г/л	2	Не виявлено мутацій	0
<b>Кумбс-негативна гемолітична анемія</b>			
Наявна	1		
Відсутня	0		
<b>Сумарна кількість балів</b>		<b>Інтерпретація</b>	
<b>4 чи більше</b>		<b>Діагноз підтверджено</b>	
<b>3</b>		<b>Можливо, хвороба Вільсона. Необхідно провести додаткові дослідження</b>	
<b>2 і менше</b>		<b>Малоймовірно, що це хвороба Вільсона</b>	

Таким чином, тільки генетична діагностика дає можливість вірогідно визначити наявність ХВ. А якщо її проводити для найбільш частих мутацій гена *ATP7B*, – то це буде недорогий і економічно виправданий аналіз.

Аналіз літературних даних вказує на широкий спектр мутацій у гені *ATP7B*, що спричиняють розвиток захворювання. Таким чином, очікується, що, окрім переважаючої мутації Н1069Q, для нашої популяції будуть і свої специфічні мутації. За підозри хвороби Вільсона-Коновалова доцільним є розпочати генетичне дослідження з визначення мутації Н1069Q та подальшого секвенування екзону 8.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вахлова І. В., Сафронова Л. Е., Овчинникова С. В., Новожилова Е. П. Болезнь Вильсона у детей. Сложный для диагностики клинический случай // Уральский мед. журнал. 2013. № 6. С. 68–70.
2. Волошин О. І., Присяжнюк В. П., Кондревич М. І. Захворювання Вільсона-Коновалова: сучасний погляд на проблему та власний досвід // Сучасна гастроентерологія. 2014. № 3. С. 32–36.
3. Ala A., Walker A., Ashkan K. et al. Wilson's disease // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 397–408.

4. *Adzhubei I., Schmidt S., Peshkin L. et al.* A method and server for predicting damaging missense mutations // *Nat. Methods.* 2010. Vol. 7. P. 248–249.
5. *Bandmann O., Weiss K., Kaler S.* Wilson’s disease and other neurological copper disorders // *Lancet Neurol.* 2015. Vol. 14 (1). P. 103–113.
6. *Cocos R., Sendroiu A., Schipor S. et al.* Genotype-phenotype correlations in a mountain population community with high prevalence of Wilson’s disease: genetic and clinical homogeneity // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. P. e98520.
7. *Corpechot C., Chazouilleres O., Poupon R.* Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome // *J. Hepatol.* 2011. Vol. 55. P. 1361–1367.
8. *Collet C., Laplanche J-L., Page J. et al.* High genetic carrier frequency of Wilson’s disease in France: discrepancies with clinical prevalence// *BMC Medical Genetics.* 2018. Vol. 19. P. 143.
9. *Cope-Yokoyama S., Finegold M., Sturniolo G. et al.* Wilson disease: histopathological correlations with treatment on follow-up liver biopsies // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. P. 1487–1494.
10. *Davies L., Macintyre G., Cox D.* New mutations in the Wilson disease gene, ATP7B: implications for molecular testing // *Genet Test.* 2008. Vol. 12 (1). P. 139–145.
11. *Dusek P., Roos P., Litwin T. et al.* The neurotoxicity of iron, copper and manganese in Parkinson’s and Wilson’s diseases // *Trace Elem. Med. Biol.* 2015. Vol. 31. P. 193–203.
12. European Association for Study of Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s disease // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56. P. 671–685.
13. *Ferenci P., Litwin T., Seniow J., Czlonkowska A.* Encephalopathy in Wilson disease: copper toxicity or liver failure// *Clin Exp. Hepatol.* 2015. Vol. 5. (Suppl 1). P. 88–95.
14. *Gomes A., Dedoussis G. V.* Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease // *Ann. Hum. Biol.* 2016. Vol. 43. P. 1–8.
15. *Grupchev D. I., Radeva M. N., Georgieva M. et al.* *In vivo* confocal microstructural analysis of corneas presenting Kayser–Fleischer rings in patients with Wilson’s disease// *Arq. Bras. Oftalmol.* 2018. Vol. 81. P. 137–143.
16. *Han Y., Cheng H., Toledo J. et al.* Impaired functional default mode network in patients with mild neurological Wilson’s disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016. Vol. 30. P. 46–51.
17. *Hofer H., Willheim-Polli C., Knoflach P. et al.* Identification of a novel Wilson disease gene mutation frequent in Upper Austria: a genetic and clinical study // *Hum. Genet.* 2012. Vol. 122 (9). P. 564–567.
18. *Lekomtseva Y., Voloshyn-Gaponov I., Tatayna G.* Targeting Higher Levels of Tau Protein in Ukrainian Patients with Wilson’s Disease // *Neurol. Ther.* 2019. Mar 27. doi: 10.1007/s40120-019-0134-3.
19. *Liu J., Cui Y., Shi L. et al.* A cellular model for Wilson’s disease using patient-derived induced pluripotent stem cells revealed aberrant  $\beta$ -catenin pathway during osteogenesis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019. Apr 6. pii: S0006-291X(19)30635-7.
20. *Liu J., Luan J., Zhou X. et al.* Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson’s disease // *Intractable Rare Dis. Res.* 2017. Vol. 6 (4). P. 249–255.
21. *Polakova H., Katrincakova B., Minarik G. et al.* Detection of His1069Gln mutation in Wilson disease by bidirectional PCR amplification of specific alleles (BI-PASA) test // *Gen. Physiol. Biophys.* 2007. Vol. 26. P. 91–96.
22. *Rodriguez-Castro K., Hevia-Urrutia F., Sturniolo G.* Wilson’s disease: a review of what we have learned. // *World J. Hepatol.* 2015. Vol. 7 (29). P. 2859–2870.

23. *Scheiber I., Bruha R., Dusek P.* Pathogenesis of Wilson disease // *Handb. Clin. Neurol.* 2017. Vol. 142. P. 43–55.
24. *Skowrońska M., Litwin T., Dzieżyc K.* Does brain degeneration in Wilson disease involve not only copper but also iron accumulation? // *Neurol. Neurochir. Pol.* 2013. Vol. 47 (6). P. 542–546.
25. *Sohajda Z., Hódos M., Módos L.* Corneal disorders in Wilson's disease // *Orv. Hetil.* 2019. Apr; Vol. 160 (14). P. 555–557.
26. *Sridhar M., Rangaraju A., Anbarasu K.* Evaluation of Kayser–Fleischer ring in Wilson disease by anterior segment optical coherence tomography // *Indian. J. Ophthalmol.* 2017. Vol. 65. P. 354–357.
27. *Sridhar M.* Advantages of anterior segment optical coherence tomography evaluation of the Kayser–Fleischer ring in Wilson disease // *Cornea.* 2017. Vol. 36. P. 343–346.
28. *Stapelbroek J. M., Bollen C. W., van Amstel J. K.* et al. The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease: results of a meta-analysis // *J. Hepatol.* 2004. Vol. 41. P. 758–763.
29. *Vrabelova S., Letocha O., Borsky M., Kozak L.* Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease // *Mol. Genet. Metab.* 2005. Vol. 86. P. 277–285.
30. *Weiss K., Gotthardt D., Klemm D.* et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease // *Gastroenterol.* 2011. Vol. 140. P. 1189–1198.
31. *Wu F., Wang J., Pu C.* et al. Wilson's disease: a comprehensive review of the molecular mechanisms // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16. P. 6419–6423.
32. *Wilson S.* Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain.* 1912. P. 295–509.
33. *Zarina A., Tolmane L., Kreile M.* et al. Genetic variation spectrum in ATP7B gene identified in Latvian patients with Wilson disease // *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2017. Vol. 5 (4). P. 405–409.
34. *Zhang Y., Wang D., Wei W., Zeng X.* Wilson's disease combined with systemic lupus erythematosus: a case report and literature review // *BMC Neurol.* 2018. Vol. 18. P. 85.
35. <http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/search3.asp>
36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

*Стаття: надійшла до редакції 11.01.19*

*доопрацьована 02.05.19*

*прийнята до друку 07.05.19*



---

**SPECTRUM AND FREQUENCY OF *ATP7B* GENE MUTATIONS  
IN VARIOUS POPULATIONS AND ETHNIC GROUPS****I. Haiboniuk**

*SI "Institute of Hereditary Pathology  
Ukrainian National Academy of Medical Sciences"  
31-a, Lysenko St., Lviv 79008, Ukraine  
e-mail: ivankagaiboniuk@gmail.com*

Wilson disease (WD) – autosomal recessive disorder for which effective inexpensive therapy has been developed. Such success was achieved through a detailed study of the structure of the protein, and the establishment of the correspondence between the individual Copper-binding ATPase domains, and the primary sequence of the gene encoding it. These studies gave an idea of the functioning and role of metal transport of each individual protein domain, and helped find ways to correct the pathology. Since copper is a part of almost all foods, and is coenzyme in many processes in the body, it is not possible to exclude this element from the diet. For people with a lack of excretion of copper ions from a cell inevitably there is a violation of the structure of the fatty acids of the cell membrane. Because of this, its integrity is lost, and as a result, degeneration of organs and tissues. Avoid such processes will help predictive testing, but the timely appointment of specific treatment. Diagnosis of this disease is complicated not only by non-specific manifestations, but by a wide range of mutations. Almost 300 mutations in *ATP7B* gene that are associated with WD development have been described. Although most WD-causing mutations are rare and only reported in single families, some are more common and account for a large portion of WD cases. Therefore, genetic testing of mutations will become possible only when the list of the most frequent for our population is formed, and an algorithm of medical genetic counseling of persons at high risk of development of the disease of Wilson-Konovalov is compiled. In Ukraine, such a study has not been conducted so there is no information about the frequency and range of mutations in this gene for our population. The majority of known mutations affecting this gene are frequent in different populations. It is important to diagnose Wilson disease as early as possible, since severe liver damage can occur before there are any signs of the disease. Thus, the purpose of my work is to conduct a study on the distribution of the frequency of mutations in the *ATP7B* gene on the basis of literature data in five neighboring countries: Poland, Austria, Latvia, Germany and Western Russia, in order to form the list of the most likely mutations in our population to improve WD diagnosis.

The results obtained during the analysis of literary data showed that the most common cause of the disease among residents of Europe and western Russia is the mutation H1069Q. But the literature describes many other specific mutations to each individual population. Thus, it is expected that besides the major mutation of H1069Q, our population will have its own specific mutations. It is advisable to start a genetic study the mutation H1069Q and further sequencing of the exon 8 in person with WD.

*Keywords:* *ATP7B* gene, Wilson disease, ceruloplasmine, copper, medical genetic counseling