

Publikujeme v zahraničí

Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development

Identifikace RNF213 jako genu náchylnosti k onemocnění moyamoya a jeho možná úloha v cévním vývoji

Liu W., Morito D., Takashima S., Mineharu Y., Kobayashi H., Hitomi T., Hashikata H., Matsuura N., Yamazaki S., Toyoda A., Kikuta K., Takagi Y., Harada K. H., Fujiyama A., Herzig R., Kirschek B., Zou L., Kim J. E., Kitakaze M., Miyamoto S., Nagata K., Hashimoto N., Koizumi A.

Úvod: Onemocnění moyamoya je idiopatickou cévní poruchou intrakraniálních arterií. Lokus náchylnosti k tomuto onemocnění byl v japonských rodinách zmapován na 17q25.3, ale gen náchylnosti k tomuto onemocnění je neznámý.

Metodika/základní výsledky: Vazbová analýza přes celou šíři genomu v osmi třígeneračních rodinách s onemocněním moyamoya odhalila vazbu na 17q25.3 ($P < 10^{-4}$). Jemné mapování ukázalo 1,5Mb lokus onemocnění ohraničený D17S1806 a rs2280147. Provedli jsme exomovou analýzu u osmi značených případů v těchto rodinách s filtrováním výsledků pomocí Ng kritérií. V 1,5Mb lokusu u osmi značených případů byla varianta p.N321S v PCMTD1 a p.R4810K v RNF213. Variantu p.N321S v PCMTD1 nebylo možno potvrdit Sangerovou metodou. Sekvencování RNF213 ve 42 značených případech potvrdilo p.R4810K a odhalilo ji jako jedinou neregistrovanou variantu. Genotypizace 39 jednonukleotidových polymorfizmů okolo RNF213 odhalila zakladatelský haplotyp přenášený ve 42 rodinách. Sekvencování 260kb oblasti pokrývající zakladatelský haplotyp v jednom značeném případě neprokázalo žádné varianty kódování kromě p.R4810K. Studie případů a kontrol prokázala silnou asociaci mezi p.R4810K a onemocněním moyamoya ve východoasijské populaci (251 případů a 707 kontrol) s odds ratio

111,8 ($P = 10^{-119}$). Sekvencování RNF213 u východoasijských případů odhalilo další nové varianty: p.D4863N, p.E4950D, p.A5021V, p.D5160E a p.E5176G. Mezi kavkazskými případy byly zjištěny varianty p.N3962D, p.D4013N, p.R4062Q a p.P4608S. RNF213 kóduje 591kDa cytosolový protein, který ovládá dvě funkční domény: Walker motif a doménu Ring finger. Tyto se projevují ATPázovou a ubiquitin ligázovou aktivitou. Ačkoli mutantní alely (p.R4810K nebo p.D4013N v doméně RING) neovlivnily úroveň přepisu nebo ubiquitinační aktivitu, vyřazení RNF213 u zebrafish způsobilo nepravidelné vytváření stěny v kmenových cévách a abnormální růst cév.

Závěr/význam: Poskytujeme důkaz svědčící poprvé o silném vztahu RNF213 ke genetické náchylnosti k onemocnění moyamoya.

PLoS ONE 2011; 6(7): e22542. (IF 4,411).

prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO
Komplexní cerebrovaskulární centrum
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc