

Генетическая архитектура несовершенного остеогенеза в Республике Башкортостан

Зарипова А.Р.¹, Миннихметов И.Р.^{1,2}, Хусаинова Р.И.^{1,2}, Тюрин А.В.³, Скрябин Н.А.⁴, Короткая Т.С.⁵, Захарова Е.Ю.⁵

- 1 — Институт биохимии и генетики, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
450054, г. Уфа, проспект Октября, 71
- 2 — ГБУЗ Республиканский Медико-генетический центр
450076, г. Уфа, ул. Гафури, д. 74
- 3 — ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный медицинский университет» МЗ РФ
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д.3
- 4 — Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук
634050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10
- 5 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1

Несовершенный остеогенез (НО) (МКБ-10: Q78.0, несовершенный остеогенез) – клинически и генетически гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани, в основе которого лежат генетические изменения, приводящие к нарушению структуры костной ткани. Идентифицирован 21 ген, вовлеченный в патогенез НО, но пока не выяснена степень генетической гетерогенности заболевания. Целью исследования являются поиск молекулярной причины НО и определение типа наследования и клинической формы заболевания на основе анализа клинико-генетических корреляций.

Ключевые слова: наследственные заболевания, несовершенный остеогенез, мутации, гены коллагена, множественные переломы

Для цитирования: Зарипова А.Р., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И., Тюрин А.В., Скрябин Н.А., Короткая Т.С., Захарова Е.Ю. Генетическая архитектура несовершенного остеогенеза в Республике Башкортостан. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 57-58.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.57-58

Автор для корреспонденции: Зарипова Алия Рамилевна; **e-mail:** a.ramilna@bk.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №19-015-00489_a.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Genetic architecture of osteogenesis imperfecta in the Republic of Bashkortostan

Zaripova A.R.¹, Minniakhmetov I.R.^{1,2}, Khusainova R.I.^{1,2}, Tyurin A.V.³, Scriabin N.A.⁴, Korotkaya T.S.⁵, Zakharova E.Y.⁵

- 1 — Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences
October prospect 71, Ufa, 450054, Russia
- 2 — Republican Medical Genetics Center
Gafuri str., 74, Ufa, 450076, Russia
- 3 — Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
Lenina str., 3, Ufa, 450008, Russia
- 4 — Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Medical Research Center
Nab. Ushaiki, 10, Tomsk, 634050, Russia
- 5 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechie st., 1, Moscow, 115522, Russia

Osteogenesis imperfecta (OI) is a clinically and genetically heterogeneous hereditary disease of the connective tissue, which is based on genetic changes leading to a violation of the structure of bone tissue. 21 genes are involved in the pathogenesis of OI have been identified, but the degree of genetic heterogeneity of the disease has not yet been clarified. The aim of the study is to search for the molecular cause of OI and determine the type of inheritance and the clinical form of the disease based on the analysis of clinical genetic correlations.

Keywords: hereditary diseases, osteogenesis imperfecta, mutations, collagen genes, multiple fractures

For citation: Zaripova A.R., Minniakhmetov I.R., Khusainova R.I., Tyurin A.V., Scriabin N.A., Korotkaya T.S., Zakharova E.Y. Genetic architecture of osteogenesis imperfecta in the Republic of Bashkortostan. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 57-58 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.57-58

Corresponding author: Zaripova Aliya Ramilevna; **e-mail:** a.ramilna@bk.ru

Funding. This work was supported by the RFBR grant No. 19-015-00489_a.

Conflict of Interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Несовершенный остеогенез (НО) (МКБ-10: Q78.0, несовершенный остеогенез) – клинически и генетически гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани, в основе которого лежат генетические изменения, приводящие к нарушению структуры костной ткани [1]. Идентифицирован 21 ген, вовлеченный в патогенез НО [2], но пока не выяснена степень генетической гетерогенности заболевания. Целью исследования являются поиск молекулярной причины НО и определение типа наследования и клинической формы заболевания на основе анализа клинико-генетических корреляций.

Материалы и методы

Использованы образцы ДНК 116 больных НО и 128 их родственников. ДНК выделяли методом фенольно-хлороформной экстракции, поиск структурных изменений проводили с использованием методик полимеразной цепной реакции (ПЦР), анализа конформационного полиморфизма однонитевой ДНК (SSCP), секвенирования по Сэнгеру и NGS технологии. Патогенность выявленных изменений оценивали в предсказательных программах SIFT, LRT_pred, FATHMM_pred, MutationTaster, PROVEAN.

Результаты

В Республике Башкортостан зарегистрирован 151 пациент с НО из 145 семей, частота заболевания составляет 1:27937 населения, что сопоставимо с частотой заболевания в некоторых странах мира. Проведенное нами исследование выявило изменения с патогенной значимостью в генах *COL1A1*, *COL1A2*, *IFITM5*, *LAMB3*, *TGFBI* и *CLCN7* у 45 неродственных пациентов. В гене *COL1A1* было найдено 17 изменений у 19 неродственных пациентов: 2 делеции (с.579delT: p.Gly194ValfsX71; с.2444delG: p.Gly815AlafsX293), 1 дупликация (с.1897_1902dupGCTGGT: p.Ala633_Gly634dup), 7 нонсенс-мутаций (с.358C>T:p.Arg120*; с.658C>T:p.Arg220*; с.967G>T:p.Gly323*, с.1081C>T:p.Arg361*; с.1243C>T:p.Arg415*, с.2869C>T:p.Gln957*, с.С3076T:p.R1026*), 2 миссенс-мутации (с.2569G>T:p.Gly857Cys и с.2461G>A:p.Gly821Ser) и 5 мутаций сайта сплайсинга (с.697-2A>G, с.858+1G>A, с.1354-12G>A, с.1669-31T>C, с.3208+1G>C). Мутации с.1669-31T>C и с.3208+1G>C ранее не описаны в литературе [3].

В гене *COL1A2* было найдено 7 изменений у 8 неродственных пациентов: 1 нонсенс мутация (с.G2756A:p.G919*), 1 мутация сайта сплайсинга

(с.1197+5G>A), 4 миссенс-мутации (с.G874A:p.G292S, с.G2341C:p.G781R, с.2971G>C: p.Gly991Arg, с.3277G>A: p.Gly1093Ser), 1 дупликация (с.1897_1902dupGCTGGT: p.Ala633_Gly634dup). Мутации с.1897_1902dupGCTGGT, p.Ala633_Gly634dup и с.2971G>C: p.Gly991Arg ранее не описаны, по предсказательным программам оценены как вероятно патогенные. В базе gnomAD, данные замены не зафиксированы. Патогенная мутация с.2341G>C, p.Gly781Arg в гене *COL1A2* является мутацией *de novo*. Остальные изменения были найдены у пробандов и членов их семей и обуславливают аутосомно-доминантный тип наследования заболевания.

Также найдена мутация -с.-14C>T в гене *IFITM5* у трех неродственных пациентов. Данная мутация описана в литературе как причина V типа НО, у двух пациентов наблюдается клиническая картина V типа НО, у третьего пациента – атипичная клиническая картина и ранее неописанная мутация с.1903C>T: p.Arg635* в гене ламинина В3 (*LAMB3*), мутации в котором выявляются при буллезном эпидермолизе и несовершенном амелогенезе, что привело к стертой клинической манифестации V типа НО. Сочетанного носительства мутаций в генах *IFITM5* и *LAMB3* в литературе не описано. У одного пациента мутация возникла *de novo*, во второй семье – аутосомно-доминантное наследование, в третьей не удалось установить тип наследования. Также обнаружены по одному изменению с патогенной значимостью в гене *P3H1* (с.1051G>T:p.Glu351*), в гене *CLCN7* (с.141+4A>C), в гене *TGFBI* (с.945G>C:p.Lys315Asn). Гены *CLCN7* и *TGFBI* ранее не были описаны в литературе в качестве генов, вовлеченных в патогенез НО.

Патогенные изменения в двух генах коллагена I типа выявлены у 17,9% пациентов, что ниже ожидаемой частоты (по литературным данным до 80% мутаций выявляются в данных генах). Было обнаружено по одной мутации в генах *LAMB3*, *TGFBI* и *CLCN7*. Впервые обнаружено сочетание двух молекулярных дефектов у пациентки с основным диагнозом НО V тип.

Литература / References

1. Nadirshina D.D., Khusainova R.I., Khusnutdinova E.K. Studies of type I collagen (*COL1A1*) $\alpha 1$ chain in patients with osteogenesis imperfecta Russian Journal of Genetics. 2012; 48(3):321–328.
2. Dubail J. et al. Homozygous loss-of-function mutations in *CCDC134* are responsible for a severe form of osteogenesis imperfecta. J Bone Miner Res. 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jbmr.4011.
3. Zhai N. Splice receptor-site mutation c.697-2A>G of the *COL1A1* gene in a Chinese family with osteogenesis imperfecta. Intractable Rare Dis Res. 2019 May;8(2):150–153. doi: 10.5582/irdr.2019.01046.