

Клинико-генетические характеристики наследственных скелетных дисплазий

Маркова Т.В.¹, Кенис В.М.², Мельченко Е.В.², Нагорнова Т.С.¹, Орлова А.А.¹, Вассерман Н.И.¹, Захарова Е.Ю.¹, Дадали Е.Л.¹

1 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

2 — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
196603, г. Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, д. 64-68

Представлены результаты анализа эффективности использования методов анализа ДНК для диагностики наследственных скелетных дисплазий (НСД) на основе анализа выборки из 270 российских пациентов. Показано, что использование различных молекулярно-генетических методов позволяет уточнить диагноз у 74% больных с клиническими и рентгенологическими признаками системных поражений скелета. Подсчитаны частоты встречаемости восьми групп НСД. Показано, что наиболее часто диагностируются FGFR3-хондродисплазии, коллагенопатии и болезни, обусловленные нарушением сульфатного обмена, на долю которых приходится 67,5% от всех диагностированных НСД.

Ключевые слова: наследственные скелетные дисплазии, классификация, секвенирование следующего поколения

Для цитирования: Маркова Т.В., Кенис В.М., Мельченко Е.В., Нагорнова Т.С., Орлова А.А., Вассерман Н.И., Захарова Е.Ю., Дадали Е.Л. Клинико-генетические характеристики наследственных скелетных дисплазий. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 50-51.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.50-51

Автор для корреспонденции: Маркова Т.В.; **e-mail:** markova@med-gen.ru

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Clinical and genetic characteristics of genetic skeletal disorders

Markova T.V.¹, Kenis B.M.², Melchenko E.V.², Nagornova T.S.¹, Orlova A.A.¹, Wasserman N.I.¹, Zacharova E.Yu.¹, Dadali E.L.¹

1 — Research Centre of Medical Genetics
Moskvorechye st., 1, Moscow, 115522, Russia

2 — H.Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation
Pakovaya 64-68, Pushkin, Saint-Petersburg, 196603, Russia

The effectiveness of DNA analysis for diagnostics of genetic skeletal disorders (GSD) based on the investigation of the data of 270 Russian patients was evaluated. The usage of various molecular genetic methods allows to clarify the diagnosis in 74% of patients with clinical and radiological signs of systemic skeletal disorders. The incidence of 8 most common groups of NSD was calculated. It has been shown that the most commonly diagnosed conditions included FGFR3-related chondrodysplasias, collagenopathies and diseases caused by impaired sulfate metabolism, which account for 67.5% of all diagnosed NSD.

Keywords: genetic skeletal disorders, classification, next-generation sequencing

For citation: Markova T.V., Kenis B.M., Melchenko E.V., Nagornova T.S., Orlova A.A., Wasserman N.I., Zacharova E.Yu., Dadali E.L. Clinical and genetic characteristics of genetic skeletal disorders. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 50-51 (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.50-51

Corresponding author: Markova T.V.; **e-mail:** markova@med-gen.ru

Funding. The authors claim that there is no sponsorship for the research.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Наследственные скелетные дисплазии (НСД) — генетически гетерогенная группа заболеваний, возникающих в результате нарушений строения костной и/или хрящевой ткани и характеризующихся нарушением роста и формирования скелета [1,2]. Использование секвенирования нового поколения (NGS)

позволило значительно повысить эффективность выявления генетических вариантов этой группы заболеваний и создало предпосылки для формирования новой генетической классификации НСД. В созданной в 2019 году классификации НСД выделено 460 нозологических форм, объединенных в 42 группы [3].

В последние несколько лет появилось значительное число работ, посвященных изучению клинико-генетических характеристик больных с различными генетическими вариантами НСД. Выявление особенностей фенотипа и характера изменений структуры различных отделов костей при проведении рентгенологического исследования, позволит не только существенно повысить эффективность диагностики, но и будет способствовать совершенствованию представлений об их этиопатогенетических механизмах.

Целью исследования явился анализ эффективности диагностики НСД с использованием молекулярно-генетических методов и частот встречаемости различных нозологических групп и генетических вариантов НСД в выборке российских больных.

Материалы и методы

Нами обследовано 270 пациентов с подозрением на НСД, находящихся под наблюдением в научно-консультативном отделе ФГБНУ «МГНЦ». Обследование пациентов включало: генеалогический анализ, клинический осмотр, визуализацию рентгенограмм, анализ 166 генов методом таргетного секвенирования на основе технологии Ampliseq или секвенирования клинического экзема методом NGS и прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру.

Результаты

В результате молекулярно-генетического обследования генетический вариант НСД удалось установить у 200 больных из 8 различных групп НСД, что составило 74% от общей выборки. Наибольшую группу составили больные группы FGFR3-хондродисплазий, на долю которых приходилось 30,5% больных. Коллагенопатии II и XI типов, обусловленные мутациями в генах *COL2A1*, *COL11A1*, диагностированы у 19,5% больных. Третьей по частоте встречаемости (17,5%) была группа сульфатных нарушений, которая в основном состояла из больных с НСД, обусловленных

мутациями в гене *SLC26A2*, продуктом которого является сульфатный транспортер. Скелетные цилиопатии составили 9%, каналопатии — 8%, группа псевдохондроплазии и множественной эпифизарной дисплазии, преимущественно обусловленных мутациями в гене олигомерного белка хрящевого матрикса *COMP*, — 9 %, группа филамина A/B — 2,5%. Несколько редких нозологических форм и генетических вариантов метафизарных и спондилоэпифизарных дисплазий выявлены у 8 % больных.

Большинство выявленных генетических вариантов (69,5%) НСД наследовалось аутосомно-доминантно. Доля аутосомно-рецессивных вариантов составила 29%, а X-сцепленных рецессивных — 1,5%. Наибольшая генетическая гетерогенность обнаружена в группах коллагенопатии II и XI типов. Выявлены больные с клиническими и рентгенологическими проявлениями восьми заболеваний: врожденной спондилоэпифизарной дисплазии, дисплазии Книста, синдрома Стиклера I и II типов, синдрома Маршалла, чешской дисплазии, спондилометаэпифизарной дисплазии Страдвика. В группе скелетных цилиопатий диагностировано пять нозологических форм, в том числе хондроктодермальная дисплазия Элливана Кревельда, асфиктическая торакальная дисплазия Жена, разные типы торакальной дисплазии и коротких ребер, краниоэктодермальная дисплазия, аксиальная спондилометафизарная дисплазия. Нозологические формы НСД были обусловлены, как ранее описанными, так и вновь выявленными мутациями в генах, ответственных за их возникновение. При этом доля вновь выявленных мутаций составила 31%.

Литература/References

1. Krakow D., Rimoin D.L. *The skeletal dysplasias*. Genet Med. 2010; 12:327–341.
2. Geister K.A., Camper S.A. *Advances in skeletal dysplasia genetics*. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2015; 16:199–227.
3. Mortier G.R., Cohn D.H., Cormier-Daire V. et al. *Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision*. Am J Med Genet A. 2019; 179 (12): 2393–2419.