

Новый компаунд-гетерозиготный вариант в гене *NBAS* как причина хрупкости костей по типу несовершенного остеогенеза

Петухова Д.А.¹, Гуринова Е.Е.², Сухомьясова А.Л.^{1,2}, Максимова Н.Р.¹

1 — ФГАОУ ВО «Северо-восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» 677013, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Кулаковского, д. 46

2 — ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины», Медико-генетический центр ПНЦ 677019, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, Сергеляхское шоссе, д.4

В статье представлены клинические, молекулярно-генетические характеристики 6-летнего пациента с клиническими признаками SOPH-синдрома, печеночной недостаточностью, а также хрупкостью костей по типу несовершенного остеогенеза. В результате массового параллельного секвенирования были обнаружены описанная мутация с.5741G>A (p.Arg1914His) и ранее не описанный миссенс-вариант с.2535G>T (p.Trp845Cys) гена *NBAS* в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Ключевые слова: SOPH-синдром, ген *NBAS*, хрупкость костей, несовершенный остеогенез

Для цитирования: Петухова Д.А., Гуринова Е.Е., Сухомьясова А.Л., Максимова Н.Р. Новый компаунд-гетерозиготный вариант в гене *NBAS* как причина хрупкости костей по типу несовершенного остеогенеза. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 52-53.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.52-53

Автор для корреспонденции: Петухова Диана Александровна; **e-mail:** petukhovadial@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Тема научного проекта: «Геномика Арктики: эпидемиология, наследственность, патология», FSRG-2020-0014).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

A novel compound heterozygous variant in NBAS causing bone fragility by the type of osteogenesis imperfecta

Petukhova D.A.¹, Gurinova E.E.², Sukhomyasova A.L.^{1,2}, Maksimova N.R.¹

1 — M. K. Ammosov North-Eastern Federal University Kulakovskogo Street 46, Yakutsk 677013, Republic of Sakha (Yakutia), Russia

2 — Republican Hospital №1 – «National Medical Center» Sergelyahskoe Shosse 4, Yakutsk, 677019, Republic of Sakha (Yakutia), Russia

Here, we describe a case of a 6-year-old Yakut girl who presented with clinical signs of SOPH syndrome, acute liver failure (ALF) and bone fragility by the type of osteogenesis imperfecta. Targeted panel sequencing for 494 genes of connective tissue diseases of the patient revealed that he carried novel compound heterozygous missense mutation in *NBAS*, c.2535G>T (p.Trp845Cys), c.5741G>A (p.Arg1914His).

Keywords: SOPH-syndrome, *NBAS*, bone fragility, osteogenesis imperfect

For citation: Petukhova D.A., Gurinova E.E., Sukhomyasova A.L., Maksimova N.R. A novel compound heterozygous variant in *NBAS* causing bone fragility by the type of osteogenesis imperfecta. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 52-53 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.52-53

Corresponding author: Petukhova Diana Aleksandrovna; **e-mail:** petukhovadial@gmail.com

Funding. The study was supported by the Ministry Education and Science of Russian Federation (Project No. FSRG-2020-0014 «Genomics of Arctic: epidemiology, hereditary and pathology»).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Ген *NBAS* состоит из 52 экзонов, содержит 420 т.п.н. и картирован в хромосоме 2p.24.3 [1]. Исследованиями последних лет выделены 3 основные подгруппы клинических признаков и симптомов, ассоциированных с вариантами гена *NBAS* в зависимости от локализации мутаций:

а) SOPH-синдром (MIM #61480), характеризующийся пропорционально низким ростом, лицевыми

дизморфиями, атрофией зрительного нерва и пельгеровской аномалией лейкоцитов. Причиной данного синдрома является миссенс-мутация с.5741G>A (p.Arg1914His) в гомозиготном состоянии, локализованная на С-конце белка *NBAS* [2];

б) синдром детской печеночной недостаточности 2 типа (MIM #616483), характеризующийся рецидивирующими эпизодами острой печеночной недоста-

точности [3]. Данный клинический синдром встречается у пациентов с миссенс-вариантами в гетерозиготном состоянии в области, кодирующей домен Sec39 белка NBAS;

в) комбинированный фенотип, который сочетает клинические проявления как SOPH-синдрома, так и синдрома детской печеночной недостаточности 2 типа [4]. Данный комбинированный фенотип встречается у пациентов с миссенс-мутациями в гетерозиготном состоянии в области, кодирующей домен β -пропеллер белка NBAS. Кроме этого, был описан клинический случай у двух пациентов северо-европейского происхождения с комбинированным фенотипом, включающим SOPH-синдром, острую печеночную недостаточность, а также несовершенный остеогенез [5].

В настоящее время на практике медико-генетического консультирования Республики Саха (Якутия) встречаются пациенты с похожими клиническими проявлениями, для которых важно провести своевременную дифференциальную диагностику заболеваний, ассоциированных с мутациями в гене *NBAS*. Оказание ранней медицинской помощи может существенно улучшить течение клинических симптомов у данных пациентов.

Цель: провести молекулярно-генетическое исследование пациента с клиническими признаками SOPH-синдрома, печеночной недостаточностью, а также хрупкостью костей по типу несовершенного остеогенеза.

Материалы и методы

Материалом для настоящего исследования послужил образец ДНК пациента 6 лет с выраженной клинической картиной SOPH-синдрома, нарушениями функции печени, а также хрупкостью костей по типу несовершенного остеогенеза. Было получено информированное согласие родителей пациента для проведения исследования. Проведено массовое параллельное секвенирование (МПС) ДНК пациента с использованием панели «Заболевания соединительной ткани», включающей 494 гена с известным клиническим значением, со средним покрытием 144.5x. Патогенность выявленной мутации подтверждалась с использованием программ предсказания MutationTaster, PolyPhen2, SIFT. Для аннотации выявленных вариантов был использован транскрипт гена *NBAS*: NM_015909.3.

Результаты и обсуждение

В результате клинического осмотра было установлено, что пациент диспластичного телосложения, с нанизмом (рост в возрасте 2 года — 68 см., в 4 года — 73 см., в 6 лет — 77 см.), поражением зрительного не-

рва, соединительной ткани по типу SOPH-синдрома, задержкой развития, нарушениями функции печени и иммунодефицитом. По данным рентгенографии наблюдается укорочение правого бедра в связи с консолидирующим переломом средней трети диафиза правой бедренной кости, деформация и контрактура левого локтевого сустава. В результате молекулярно-генетического исследования выявлена ранее описанная гетерозиготная мутация с.5741G>A в экзоне 45 гена *NBAS*, приводящая к замене аминокислоты в позиции 1914 белка (p.Arg1914His). В том же гене *NBAS* выявлен ранее не описанный миссенс-вариант с.2535G>T в гетерозиготном состоянии в экзоне 23, приводящий к замене аминокислоты в позиции 845 белка (p.Trp845Cys). Данный вариант отсутствовал в базах ClinVar, OMIM, ExAC, dbSNP, HGMD, LOVD. Программы предсказания расценивают с.2535G>T в гене *NBAS* как вероятно патогенный.

Новая гетерозиготная миссенс-мутация с.2535G>T (p.Trp845Cys) находится в области, кодирующей домен Sec39 белка NBAS. Интересно, что у ранее описанных двух пациентов северо-европейского происхождения с похожей клинической картиной мутации в одном аллеле расположены в том же домене Seq39 [с.3010C>T (p.Arg1004*); с.2032C>T, (p.Gln678*)], а во втором аллеле у всех пациентов была обнаружена ранее описанная мутация с.5741G>A (p.Arg1914His), ассоциированная со SOPH-синдромом. Широкий спектр клинических симптомов, связанных с вариантами в гене *NBAS*, указывает на важнейшие функции белка NBAS.

Таким образом, мы идентифицировали новый компаунд-гетерозиготный вариант [2535G>T (p.Trp845Cys); с.5741G>A (p.Arg1914His)] в гене *NBAS*, который является причиной комбинированного фенотипа, в том числе хрупкости костей по типу несовершенного остеогенеза. Данное исследование закладывает основу для дальнейшего изучения клинических паттернов *NBAS*-ассоциированных заболеваний, и их корреляции с генотипами.

Литература/ References

1. Scott D.K. et al. The neuroblastoma amplified gene, NAG : genomic structure and characterisation of the 7.3 kb transcript predominantly expressed in neuroblastoma. *Gene*. 2003;307:1–11.
2. Maksimova N. et al. Neuroblastoma amplified sequence gene is associated with a novel short stature syndrome characterised by optic nerve atrophy and Pelger-Huet anomaly. *J. Med. Genet.* 2010;47(8):538–548.
3. Haack T.B. et al. Biallelic Mutations in NBAS Cause Recurrent Acute Liver Failure with Onset in Infancy. *Am. J. Hum. Genet.* 2015;97(1):163–169.
4. Kortüm F. et al. Acute Liver Failure Meets SOPH Syndrome: A Case Report on an Intermediate Phenotype. *Pediatrics*. 2017;139(1):e20160550.
5. Balasubramanian M. et al. Compound heterozygous variants in NBAS as a cause of atypical osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2017;94:65–74.