

Молекулярно-генетический анализ гена *EXT2* – причины множественной экзостозной хондродисплазии у якутов

Яковлева А.Е.¹, Петухова Д.А.¹, Данилова А.Л.¹, Сухомясова А.Л.^{1,2}, Максимова Н.Р.¹

1 — ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», 677013, г. Якутск, ул. Кулаковского, д. 46

2 — ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1-Национальный центр медицины»
677019 г. Якутск, ул. Сергеляхское шоссе, д. 4

В статье представлены результаты молекулярно-генетических исследований больных с множественной экзостозной хондродисплазией (МЭХД), причиной которой явилась редкая мутация в гене *EXT2*. Исследованы 65 больных с МЭХД и их родственников из 30 неродственных семей. Для молекулярно-генетического анализа было использовано массовое параллельное секвенирование и прямое секвенирование по Сэнгеру. У 16 больных из 4 семей с клиническим диагнозом МЭХД была выявлена редкая нонсенс-мутация с.751C>T в экзоне 5 гена *EXT2* в гетерозиготном состоянии.

Ключевые слова: *EXT2*, множественная экзостозная хондродисплазия, якуты

Для цитирования: Яковлева А.Е., Петухова Д.А., Данилова А.Л., Сухомясова А.Л., Максимова Н.Р. Молекулярно-генетический анализ гена *EXT2* – причины множественной экзостозной хондродисплазии у якутов. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 59-60.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.59-60

Автор для корреспонденции: Яковлева Александра Еремеевна; e-mail: alexerem2013@yandex.ru

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Molecular genetic analysis of the *EXT2* gene – causes of hereditary multiple exostoses in Yakuts

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

1 — Ammosov North-Eastern Federal University
Kulakovskogo street, 46, Yakutsk 677000, Russia

2 — Republican Hospital №1 – «National Medical Center»
Sergelyahskoe shosse street, 4, Yakutsk 677000, Russia

Here we present molecular genetic studies of Yakut patients with hereditary multiple exostoses (HME), which caused by a rare mutation in the *EXT2* gene. A total of 65 patients with clinical diagnosis of HME and their relatives from 30 unrelated families were examined. For molecular genetic analysis, massive parallel sequencing (MPS) and direct Sanger sequencing were used. In 16 patients from 4 families with a clinical diagnosis of HME, a rare heterozygous nonsense mutation c.751C>T was detected in exon 5 of the *EXT2*.

Keywords: *EXT2*, hereditary multiple exostoses, Yakuts

For citation: Yakovleva A.E., Petukhova D.A., Danilova A.L., Sukhomyasova A.L., Maksimova N.R. Molecular genetic analysis of the *EXT2* gene - causes of hereditary multiple exostoses in Yakuts. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 59-60 (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.59-60

Corresponding author: Yakovleva Aleksandra Eremeevna; e-mail: alexerem2013@yandex.ru

Funding. The research is conducted under the state target program of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: project FSRG-2020-0014 "Genomic of Arctic: epidemiology, hereditary and pathology".

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

Accepted: 20.05.2020

Множественная экзостозная хондродисплазия (МЭХД) (OMIM 133700, OIMM 133701) — аутомно-доминантное заболевание, распространенность которого в различных популяциях составляет от 1,3 до 2 на 100 тыс. населения или 1 на 7000 ортопедических больных [1,2]. МЭХД характеризуется наличием множественных хрящевых разрастаний в метафизах длинных трубчатых костей,

которые вызывают различные деформации, функциональные ограничения, сдавливание кровеносных сосудов и нервов [3]. В Республике Саха (Якутия) по данным «Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии» зарегистрированы 80 больных и их родственников, представителей разных этнических групп. Клинико-генеалогический анализ показал, что преобладают

больные мужского пола 53%, средний возраст составил около 30 лет как у мужчин, так и у женщин, по национальному составу большинство — якуты (84%). Распространенность МЭХД среди якутского населения составляет 19,86 на 100 тыс. населения. До настоящего времени не проводились молекулярно-генетические исследования данного заболевания в Якутии.

Целью данной работы явилось молекулярно-генетическое исследование с использованием современных методов ДНК анализа.

Материалы и методы

Исследованы образцы ДНК 65 больных с МЭХД и их родственников из 30 неродственных семей. Использовано массовое параллельное секвенирование (MPS) и прямое секвенирование по Сэнгеру с использованием олигонуклеотидных праймеров (F: 5'- GACTGGTAAGGAAACACTTAC-3', R: 5'- CATGTCCAGTAAAGAGCAATG-3').

Результаты

Для установления молекулярно-генетической причины МЭХД было проведено MPS клинического экзона гена *EXT2* у одного больного с клиническим диагнозом МЭХД. В результате интерпретации полученных данных была выявлена нонсенс-мутация с.751C>T (p.Gln251*) в экзоне 5 гена *EXT2* в гетерозиготном состоянии. Далее была проведена верификация этой мутации методом секвенирования по Сэнгеру у остальных

больных и их родственников. Наличие данной мутации подтверждено у 16 больных с клиническим диагнозом МЭХД из 4 семей.

Выявленная нонсенс-мутация с.751C>T создает сигнал преждевременной терминации трансляции в 251-ой аминокислотной позиции белка *EXT2*, т.е. возникает стоп-кодон. По сравнению с нормальным белком *EXT2*, в мутированном белке не хватает 467 аминокислот на С-конце, включая часть функционального домена экзостозина и полный функциональный домен гликозилтрансферазы 64, что приводит к серьезным функциональным нарушениям. Программа предсказания патогенности MutationTaster расценивает данную мутацию с.751C>T как вероятно патогенную [4].

Выявленная мутация с.751C>T в гене *EXT2* в дальнейшем может быть включена в программу ДНК-диагностики при медико-генетическом консультировании.

Литература/ References

1. Wicklund C.L. et al. Natural history study of hereditary multiple exostoses. American Journal of Medical Genetics 1995; 55 (1): 43–46.
2. Xia P. et.al. Identification of a novel frameshift mutation of the *EXT2* gene in a family with multiple osteochondroma. Oncology Letters 2016; (11): 105–110.
3. Pacifici M. Hereditary Multiple Exostoses: New Insights into Pathogenesis, Clinical Complications, and Potential Treatments. Curr Osteoporosis Rep. 2017; (15):142–152. DOI:10.1007/s11914-017-0355-2.
4. Yang A. et al. Identification of a novel mutation in *EXT2* in a fourth-generation Korean family with multiple osteochondromas and overview of mutation spectrum. Ann Hum Genet. 2019; (3):160–170.