

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.07.30-31>

Генетическая гетерогенность синдромов избыточного роста и сосудистых мальформаций

Бычкова Е.В.¹, Семенова Н.А.¹, Сагоян Г.Б.², Гусева Д.М.¹, Стрельников В.В.¹

1 – ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115478, г. Москва, Россия, ул. Москворечье, д.1

2 – ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина
115522, г. Москва, Россия, Каширское шоссе, д. 23

Синдромы избыточного роста и сосудистых мальформаций ассоциированы с возникающими в эмбриогенезе соматическими вариантами в генах, регулирующих клеточную пролиферацию и ангиогенез. Широкая фенотипическая гетерогенность этих синдромов затрудняет клиническую диагностику, поэтому молекулярно-генетическое тестирование играет решающую роль в постановке диагноза. В исследовании проведено глубокое NGS панели генов, ассоциированных с синдромами избыточного роста и сосудистых мальформаций, у 160 пациентов. Патогенные и вероятно патогенные варианты выявлены у 91 пациента (57%), среди них 53 варианта (58%) в гене *PIK3CA*.

Ключевые слова: PROS, *PIK3CA*, PI3K, соматический мозаицизм, парциальный гигантизм, сосудистые мальформации.

Для цитирования: Бычкова Е.В., Семенова Н.А., Сагоян Г.Б., Гусева Д.М., Стрельников В.В. Генетическая гетерогенность синдромов избыточного роста и сосудистых мальформаций. *Медицинская генетика* 2025; 24(7): 30-31.

Автор для корреспонденции: Бычкова Екатерина Владимировна; **e-mail:** ktrn.bychkova@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ МГНЦ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.07.2025

Принята: 30.07.2025

Genetic heterogeneity of overgrowth and vascular malformation syndromes

Bychkova E.V.¹, Semenova N.A.¹, Sagoyan G.B.², Guseva D.M.¹, Strelnikov V.V.¹

1 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation

2 – N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

Overgrowth and vascular malformations syndromes are associated with somatic variants arising during embryogenesis in cell proliferation and angiogenesis genes. The broad phenotypic heterogeneity of these syndromes complicates clinical diagnosis, making molecular genetic testing crucial for establishing a definitive diagnosis. In this study, deep NGS sequencing of a targeted panel of genes associated with overgrowth syndromes and vascular malformations was performed in 160 patients. Pathogenic and likely pathogenic variants were identified in 91 patients (57%), with 53 *PIK3CA* variants (58%).

Keywords: PROS, *PIK3CA*, PI3K, somatic mosaicism, segmental overgrowth, vascular malformations.

For citation: Bychkova E.V., Semenova N.A., Sagoyan G.B., Guseva D.M., Strelnikov V.V. Genetic heterogeneity of overgrowth and vascular malformation syndromes. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(7): 30-31. (In Russian).

Corresponding author: Ekaterina Bychkova; **e-mail:** ktrn.bychkova@gmail.com

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Research Centre for Medical Genetics.

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

Received: 15.07.2025

Accepted: 30.07.2025

Введение

Синдромы избыточного роста и сосудистых мальформаций объединяют группу состояний, обусловленных соматическими вариантами, возникающими на ранних стадиях эмбрионального развития. Варианты затрагивают сигнальные пути клеточного роста, пролиферации и ангиогенеза, включая PI3K-AKT-mTOR и RAS-RAF. Подобные молекулярные изменения наблюдаются при злокачественных опухолях, что открывает возможность применения таргетной терапии, разработанной в онкологии, для доброкачественных образований [1]. Клинические проявления данных синдромов зависят от времени возникновения варианта и пораженной ткани и включают разрастания тканей, сосудистые мальформации, поражения кожи и неврологические проявления. Молекулярно-генетическая диагностика соматических вариантов, требует исследования непосредственно пораженной ткани, а также высокой чувствительности метода диагностики, в связи с чем глубокое NGS материала патологического образования является наиболее оптимальным решением [2].

Материалы и методы

Исследование проведено на материале ДНК, выделенной из биоптатов пораженной кожи, свежзамороженного операционного материала или парафиновых блоков 160 пациентов с парциальным избыточным ростом и/или сосудистыми мальформациями. Анализ вариантов нуклеотидной последовательности осуществляли методом высокопроизводительного параллельного секвенирования панели праймеров, обеспечивающих покрытие кодирующих экзонов и прилегающих к ним участков интронов генов *PIK3CA*, *PIK3R1*, *PIK3R2*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *PTEN*, *MTOR*, *TEK*, *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *BRAF*, *GNAQ*, *GNAI1*, *GNAI4*, *RASA1*,

MAP2K1, *MAP3K3*, *CCND2*, *CDKN1C*, *GLMN*, *IDH1*, *IDH2*, на платформе Ion S5 (ThermoFisher) с минимальной средней глубиной покрытия 1000х. Коллинг осуществлялся с учетом распространенности вариантов с низким уровнем VAF.

Результаты

Патогенные и вероятно патогенные варианты выявлены у 91 пациента (57%). Большую часть (53 варианта) составили активирующие варианты в гене *PIK3CA* (58%) с VAF от 2 до 45%, которые являются причиной спектра синдромов избыточного роста PROS. У 11 пациентов выявлены варианты в других генах сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, у 12 пациентов – варианты в генах сигнального пути RAS-RAF. Также обнаружено 11 вариантов в генах *GNAQ* и *GNAI1*, ассоциированных с развитием изолированных капиллярных мальформаций и синдромом Штурге-Вебера. У 4 пациентов выявлены варианты в гене *TEK*.

NGS с высокой глубиной покрытия таргетной панели генов является ключевым методом диагностики низкопредставленных соматических вариантов. Полученные нами данные подтверждают генетическую гетерогенность синдромов избыточного роста и сосудистых мальформаций, подчеркивая необходимость комплексного генетического тестирования для точной диагностики и потенциального выбора целевой терапии.

Литература/References

1. Queisser A., Seront E., Boon L.M., Vikkula M. Genetic basis and therapies for vascular anomalies. *Circ Res.* 2021 Jun 25;129(1):155–173.
2. McNulty S.N., Evenson M.J., Corliss M.M., et al. Diagnostic Utility of Next-Generation Sequencing for Disorders of Somatic Mosaicism: A Five-Year Cumulative Cohort. *Am J Hum Genet.* 2019 Oct 3;105(4):734–746.