

Молекулярно-Генетическое Исследование Незавершенного Остеогенеза В
Республике Башкортостан

Научный руководитель – Хусаинова Рита Игоревна

Зарипова Алия Рамилевна

Аспирант

Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа, Россия

E-mail: a.ramilna@bk.ru

Зарипова А.Р.¹, Хусаинова Р.И.^{1,2}

1 - аспирант, 2 - науч. рук., д.б.н.

¹Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, 450054, г. Уфа, Россия

²ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр, 450076, г. Уфа, Россия

E-mail: <mailto:a.ramilna@bk.ru>

Незавершенный остеогенез (НО) (МКБ-10: Q78.0, несовершенный остеогенез) - это клинически и генетически гетерогенное наследственное заболевание, характеризующееся многочисленными переломами [1].

На сегодняшний день идентифицировано 20 генов, вовлеченных в патогенез НО [2], однако степень генетической гетерогенности заболевания не определена и продолжается поиск причинных генов.

Целью исследования являются поиск молекулярной причины НО с использованием технологии секвенирования нового поколения (NGS).

В Республике Башкортостан зарегистрирован 151 пациент с НО из 145 семей, частота заболевания составила 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*, *TGFB1* и *CLCN7* у 45 неродственных пациентов.

В гене *COL1A1* было найдено 17 патогенных изменений у 19 неродственных пациентов. Из них 2 делеции, 1 дупликация, 7 нонсенс-мутаций, 2 миссенс-мутации и 5 мутаций сайта сплайсинга, две из которых ранее не были описаны в литературе (с.1669-31Т>С и с.3208+1G>С).

В гене *COL1A2* было найдено 7 изменений у 8 неродственных пациентов: 1 нонсенс мутация, 1 мутация сайта сплайсинга, 4 миссенс-мутации, 1 дупликация. Мутации с.1897_1902dupGCTGGT, p.Ala633_Gly634dup и с.2971G>C: p.Gly991Arg ранее не были описаны и по предсказательным программам оценены как вероятно патогенные.

Также найдена мутация -с.-14С>Т в гене *IFITM5* у трех неродственных пациентов. У двух пациентов наблюдается клиническая картина V типа НО, у третьего пациента также выявлена ранее неописанная мутация с.1903С>Т: p.Arg635* в гене *LAMB3*, что привело к стертой клинической манифестации V типа НО.

Кроме того, обнаружено по одному изменению с патогенной значимостью в гене *P3H1* (с.1051G>Т:p.Glu351*), *CLCN7* (с.141+4А>С), *TGFB1* (с.945G>С:p.Lys315Asn). Гены *CLCN7*, *TGFB1* ранее не были описаны в литературе в качестве генов, вовлеченных в патогенез незавершенного остеогенеза.

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*, *TGFB1* и *CLCN7*,

не описанные ранее в качестве причинных генов. Впервые обнаружено сочетание двух молекулярных дефектов у пациентки с основным диагнозом НО V типа.

Источники и литература

- 1) Литература 1. Надыршина Д.Д., Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К.. Исследование α 1 цепи коллагена 1 типа (COL1A1) у больных несовершенным остеогенезом // Генетика. 2012. Т 48. № 3. С. 372–380. 2. Trancozo M., et al. Osteogenesis imperfecta in Brazilian patients. Genet. Mol. Biol. 2019. V.42 (2). P. 344-350.