

Идентификация патогенных вариантов при незавершенном остеогенезе с использованием технологии секвенирования следующего поколения (NGS)

Научный руководитель – Хусаинова Рита Игоревна

Заринова Алия Рамилевна

Аспирант

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

E-mail: a.ramilna@bk.ru

Незавершенный остеогенез (НО) (МКБ-10: Q78.0, несовершенный остеогенез) - это клинически и генетически гетерогенное наследственное заболевание, характеризующееся многочисленными переломами, мутации идентифицированы мутации в 21 гене, однако степень генетической гетерогенности заболевания до конца не выяснена [1].

Целью исследования являются идентификация мутаций у пациентов с исследуемой патологией, валидация обнаруженных изменений нуклеотидной последовательности в отягощенных семьях с учетом типа наследования, внутрисемейной гетерогенности.

Этапы исследования:

1. Таргетное NGS-секвенирование генов коллагена I типа (*COL1A1*, *COL1A2*);
2. Таргетное NGS-секвенирование 18 генов, продукты которых участвуют в модификациях коллагена у пациентов с отсутствием мутаций в генах коллагена I типа;
3. Таргетное NGS-секвенирование 166 генов, участвующих в костном метаболизме соединительной ткани у пациентов с отсутствием патогенных изменений на предыдущих этапах исследования;
4. Таргетное NGS-секвенирование 664 генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани у пациентов с отсутствием мутаций в генах таргетных панелей предыдущих этапов исследования.

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 59 неродственный пациент с клиническим диагнозом «незавершенный остеогенез» и 128 членов их семей.

Проведенное нами исследование выявило 28 типов мутаций в генах *COL1A1* и *COL1A2* у 31 неродственных пациентов с НО, что составило 52,54% среди всех исследованных образцов, что ниже ожидаемой частоты (по литературным данным до 80% мутаций выявляются в данных генах). Мутации в генах *COL1A1* и *COL1A2* изменяют структуру и/или количество коллагена I типа, что приводит к фенотипу НО, который варьирует от субклинического до летального [2].

Также были выявлены одиночные мутации в 11 генах (*IFITM5*, *P3H1*, *LAMB3*, *TGFB1*, *FGF23*, *CLCN7*, *ALOX12B*, *PLEKHM1*, *ERCC4*, *ARSB*, *PTH1R*), вовлеченных в костный метаболизм и участвующих в формировании соединительной ткани. Эти гены, кроме *IFITM5* и *P3H1*, ранее не были описаны в качестве причинных генов НО.

Таким образом, у 69,5% неродственных пациентов обнаружено 39 типов патогенных изменений, являющихся вероятной причиной заболевания.

Источники и литература

- 1) Dubail J., Brunelle P., Baujat G. et al. Homozygous Loss-of-Function Mutations in *CCDC134* Are Responsible for a Severe Form of Osteogenesis Imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2020 Aug;35(8):1470-1480. DOI: 10.1002/jbmr.4011.
- 2) Севастьянов К.В. Оптимизация молекулярной диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов. Дис. ... д-ра биол. наук.: 03.02.07 – Генетика. Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей. Москва, 2020.