

УДК 616.712.1-092-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS91116>

Научная статья



Клинико-генетические характеристики скелетных цилиопатий — торакальных дисплазий с короткими ребрами

Т.В. Маркова¹, В.М. Кенис^{2, 3}, Е.В. Мельченко², И.А. Комолкин⁴, Т.С. Нагорнова¹, Д.В. Осипова¹,
Н.А. Семенова¹, М.С. Петухова¹, Н.А. Демина¹, Е.Ю. Захарова¹, Е.Л. Дадали¹, С.И. Куцев¹

¹ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия;

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Цилиопатии — большая группа наследственных заболеваний, обусловленных мутациями в генах, кодирующих различные компоненты первичных ресничек. Наиболее многочисленную группу скелетных цилиопатий составляют торакальные дисплазии с короткими ребрами.

Цель — описание клинико-генетических характеристик российских больных торакальными дисплазиями с короткими ребрами с или без полидактилии, обусловленными мутациями в генах *DYNC2H1*, *DYNC2I2*, *IFT80*, *IFT140*.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 10 детей из неродственных семей в возрасте от 9 сут жизни до 9 лет с фенотипическими признаками торакальной дисплазии с короткими ребрами с или без полидактилии. Для уточнения диагноза использовали генеалогический анализ, клиническое обследование, неврологический осмотр по стандартной методике с оценкой психоэмоциональной сферы, рентгенографию и таргетное секвенирование панели, состоящей из 166 генов, ответственных за развитие наследственной скелетной патологии.

Результаты. В результате молекулярно-генетического анализа у наблюдаемых больных выявлено четыре генетических варианта торакальной дисплазии с короткими ребрами. У семерых больных диагностирована торакальная дисплазия с короткими ребрами 3-го типа, по одному больному — дисплазии 11, 2 и 9-го типа, обусловленные мутациями в генах *DYNC2H1*, *DYNC2I2*, *IFT80* и *IFT140* соответственно. Из 14 нуклеотидных замен шесть обнаружены впервые. Как и в ранее описанных выборках, у большинства анализируемых пациентов заболевание обусловлено мутацией в гене *DYNC2H1*, ответственном за возникновение торакальной дисплазии с короткими ребрами 3-го типа. Существуют различия в тяжести клинических проявлений и течении заболевания у больных с мутациями в отдельных участках гена, оказывающих различное влияние на функцию его белкового продукта.

Заключение. Результаты молекулярно-генетического исследования расширяют спектр мутаций в генах *DYNC2H1*, *DYNC2I2*, *IFT140*, обуславливающих развитие торакальной дисплазии с короткими ребрами 3, 11 и 9-го типов и подтверждают использование секвенирования экзона как основного метода идентификации мутаций генетически гетерогенной группы торакальных дисплазий с короткими ребрами.

Ключевые слова: скелетные цилиопатии; торакальные дисплазии с короткими ребрами; секвенирование экзона.

Как цитировать:

Маркова Т.В., Кенис В.М., Мельченко Е.В., Комолкин И.А., Нагорнова Т.С., Осипова Д.В., Семенова Н.А., Петухова М.С., Демина Н.А., Захарова Е.Ю., Дадали Е.Л., Куцев С.И. Клинико-генетические характеристики скелетных цилиопатий — торакальных дисплазий с короткими ребрами // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2022. Т. 10. № 1. С. 43–56. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS91116>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS91116>

Journal Article

Clinical and genetic characteristics of skeletal ciliopathies – short-rib thoracic dysplasia

Tatiana V. Markova¹, Vladimir M. Kenis^{2, 3}, Evgeniy V. Melchenko², Igor A. Komolkin⁴,
Tatiana S. Nagornova¹, Darya V. Osipova¹, Natalia A. Semenova¹, Marina S. Petukhova¹,
Nina A. Demina¹, Ekaterina Yu. Zakharova¹, Elena L. Dadali¹, Sergey I. Kutsev¹

¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

² H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Saint Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Ciliopathies include the large group of hereditary diseases caused by mutations in the genes encoding primary cilia components. The largest type of skeletal ciliopathies is short-rib thoracic dysplasia.

AIM: This study describes the clinical and genetic characteristics of Russian patients with STRD with or without polydactyly caused by mutations in the genes *DYNC2H1*, *DYNC2I2*, *IFT80*, and *IFT140*.

MATERIALS AND METHODS: A comprehensive examination of 10 unrelated children aged from 9 days to 9 years, with phenotypic signs of short-rib thoracic dysplasia with or without polydactyly, was conducted. The diagnosis was confirmed using genealogical analysis, clinical examination, neurological examination, radiography, and targeted sequencing of a panel consisting of 166 genes responsible for the development of inherited skeletal pathology.

RESULTS: As a result of the molecular genetic analysis, four short-rib thoracic dysplasia genetic variants were identified. Seven patients were diagnosed with short-rib thoracic dysplasia type 3, and three unique patients were diagnosed with types 11, 2, and 9 due to mutations in the *DYNC2H1* and *DYNC2I2*, *IFT80*, and *IFT140* genes, respectively. From the 14 detected variants, six were identified for the first time. As in the previously described patient samples, in the analyzed sample, more than half of the cases were due to a mutation in the *DYNC2H1* gene, which is responsible for the SRTD type 3. The differences in the severity of clinical manifestations and the disease course in patients with mutations in certain regions of the gene, which have a different effect on its protein product function, have been shown.

CONCLUSIONS: The results of this molecular genetic study broaden the spectrum of mutations in the *DYNC2H1*, *DYNC2I2*, and *IFT140* genes causing short-rib thoracic dysplasia and confirm the usefulness of the whole-exome sequencing as the most informative method for identifying mutations of the genetically heterogeneous short-rib thoracic dysplasia group.

Keywords: skeletal ciliopathies; short-rib thoracic dysplasia; exome sequencing.

To cite this article:

Markova TV, Kenis VM, Melchenko EV, Komolkin IA, Nagornova TS, Osipova DV, Semenova NA, Petukhova MS, Demina NA, Zakharova EYu, Dadali EL, Kutsev SI. Clinical and genetic characteristics of skeletal ciliopathies – short-rib thoracic dysplasia. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2022;10(1):43–56. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS91116>

Received: 26.12.2021

Accepted: 28.01.2022

Published: 24.03.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Цилиопатии — большая группа наследственных заболеваний, обусловленных мутациями в генах, кодирующих различные компоненты первичных ресничек — апикальных выростов базальной мембраны клеток, содержащих микротрубочки [1, 2]. Основная функция ресничек заключается в восприятии различных внеклеточных сигналов через поверхностные рецепторы и передаче их в ядро клеток. Функционирование ресничек играет ключевую роль в процессе эмбрионального и постнатального развития различных органов, в том числе формировании скелета, обеспечивая энхондральную оссификацию [3, 4]. Классификация скелетных цилиопатий многократно пересматривалась. В настоящее время можно выделить три группы скелетных цилиопатий: торакальные дисплазии с короткими ребрами (ТДКР) с или без полидактилии, синдром Эллиса – ван Кревелда и краниоэктодермальную дисплазию Сенсенбреннера. Наиболее многочисленную группу скелетных цилиопатий составляют ТДКР. Их впервые описали Jeune и соавт. в 1955 г., и длительное время заболевание называли асфиктической торакальной дистрофией Жёна [5]. Однако к настоящему времени выделено 20 генетических вариантов ТДКР с аутосомно-рецессивным типом наследования и идентифицировано 19 генов, ответственных за их возникновение [6]. Основной функцией белковых продуктов этих генов является антероградный и ретроградный транспорт различных субстратов по микротрубочкам ресничек [2–4]. Типичные клинические проявления ТДКР представлены колоколообразной деформацией грудной клетки, приводящей к дыхательным расстройствам, а также ризомелическим укорочением конечностей и брахидактилией. У некоторых больных отмечаются полидактилия, поражение почек, печени, органов зрения, сердца и головного мозга [2, 4, 7]. Значительная летальность обусловлена кардиореспираторной недостаточностью, развивающейся в результате сужения грудной клетки, а также прогрессирующим поражением почек и печени [7]. У 20–60 % больных с различными генетическими вариантами ТДКР летальный исход происходит в неонатальном периоде [1]. Главный рентгенологический признак заболевания — гипоплазия грудной клетки, обусловленная укорочением ребер, и формирование так называемого трезубца в области вертлужной впадины подвздошной кости [8].

Специфические клинические признаки позволяют заподозрить ТДКР при клиническом осмотре. Однако вариабельность клинических проявлений и тяжесть течения заболевания при различных генетических вариантах обуславливают необходимость изучения их клинических особенностей, что важно для прогнозирования тяжести течения заболевания и планирования лечебных и профилактических мероприятий.

Цель — анализ клинико-генетических характеристик российских больных торакальными дисплазиями с короткими ребрами с или без полидактилии, обусловленными мутациями в генах *DYNC2H1*, *DYNC2I2*, *IFT80*, *IFT140*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 10 детей из неродственных семей в возрасте от 9 сут жизни до 9 лет с фенотипическими признаками ТДКР с или без полидактилии. Для уточнения диагноза использовали генеалогический анализ, клиническое обследование, неврологический осмотр по стандартной методике с оценкой психоэмоциональной сферы, рентгенографию и таргетное секвенирование панели, состоящей из 166 генов, ответственных за развитие наследственной скелетной патологии.

Геномную ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора DNAEasy (QiaGen, Германия) согласно стандартному протоколу производителя. Концентрацию ДНК и библиотек измеряли на приборе qubit2.0 с помощью реактивов (qubit BR, qubit HS) производителя по стандартному протоколу. Для пробоподготовки применяли методику, основанную на мультиплексной полимеразной цепной реакции целевых участков ДНК. Секвенирование нового поколения проводили на секвенаторе Ion Torrent S5 со средним покрытием не менее $\times 80$; количество таргетных областей с покрытием — 90–94 % и более. Для аннотации выявленных вариантов использовали номенклатуру, представленную на сайте <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA>, версия 2.15.11. Данные секвенирования обрабатывали по стандартному автоматизированному алгоритму, предлагаемому Ion Torrent.

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и The Genome Aggregation Database v2.1.1, для оценки клинической значимости — база данных OMIM, база данных по патогенным вариантам HGMD® Professional, версия 2021.3. Патогенность и причины появления генетических вариантов анализировали в соответствии с международными рекомендациями по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [9].

Валидацию выявленных вариантов у пробандов, генотипирование сибсов и родителей осуществляли методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру в соответствии с протоколом фирмы-производителя на приборе ABIPrism 3500xl (Applied Biosystems). Последовательности праймеров подобраны согласно референсной последовательности целевых участков генов: *DYNC2H1* (NM_001080463), *DYNC2I2* (*WDR34*) (NM_052844), *IFT80* (NM_020800), *IFT140* (NM_014714).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Под нашим наблюдением находились 10 неродственных больных (5 мальчиков и 5 девочек) с клинико-рентгенологическими проявлениями ТДКР с или без полидактилии.

Таблица 1. Спектр мутаций в четырех генах у российских больных торакальной дисплазией с короткими ребрами

Пробанд	ТДКР	Ген	Нуклеотидные изменения	Аминокислотные изменения	Экзон	Вариант описан ранее
1	3-го тип	<i>DYNC2H1</i>	c.5176C>T	p.Arg1726Term	34	+
			c.9044A>G	p.Asp3015Gly	57	+
2	3-го тип	<i>DYNC2H1</i>	c.7972G>C	p.Gly2658Arg	49	–
			c.9044A>G	p.Asp3015Gly	57	+
3	3-го тип	<i>DYNC2H1</i>	c.9044A>G	p.Asp3015Gly	57	+
			c.11341G>A	p.Gly3781Arg	78	–
4	3-го тип	<i>DYNC2H1</i>	c.9044A>G	p.Asp3015Gly	57	+
			c.9710-2A>G	–	62*	+
5	3-го тип	<i>DYNC2H1</i>	c.3059T>G	p. Leu1020Term	21	+
			c.8457A>G	p. Ile2819Met	53	+
6	3-го тип	<i>DYNC2H1</i>	c.2T>C	p. Met1?	1	–
			c.6035C>T	p.Ala2012Val	38	+
7	3-го тип	<i>DYNC2H1</i>	c.1151C>T	p.Ala384Val	8	+
			c.4429A>T	p.Lys1477Term	29	–
8	11-го тип	<i>DYNC2I2</i>	c.1150G>C гомозигот.	p. Ala384Pro	7	–
9	2-го тип	<i>IFT80</i>	c.2101G>C гомозигот.	p.Ala701Pro	19	+
10	9-го тип	<i>IFT140</i>	c.1052G>T гомозигот.	p.Trp351Leu	10	–

Примечание: ТДКР — торакальные дисплазии с короткими ребрами. * 62 — интрон.

У двух детей родители состояли в кровном родстве. Еще в двух семьях анамнез был отягощен летальным исходом старшего ребенка в неонатальном периоде и в возрасте 10 мес. с клиническими проявлениями, сходными с таковыми у пробандов. В трех семьях акушерский анамнез был отягощен самопроизвольным выкидышем или замершей беременностью на сроке до 12 нед., а в одной беременность прервана по медицинским показаниям на сроке 24 нед. в связи с наличием признаков скелетной дисплазии у плода. Только у двух детей (пробанд 3 и 4) диагноз ТДКР был установлен пренатально, на сроке 24 и 32 нед. беременности соответственно. Однако в 7 из 10 случаев (70 %) при проведении ультразвукового исследования плода во II–III триместрах беременности обнаружены признаки укорочения трубчатых костей конечностей, у некоторых в сочетании с искривлением бедренных костей и многоводием.

В результате молекулярно-генетического анализа у наблюдаемых нами больных выявлено четыре генетических варианта ТДКР. У семерых больных диагностирована ТДКР 3-го типа, по одному больному — дисплазии 11, 2 и 9-го типа, обусловленные мутациями в генах *DYNC2H1*, *DYNC2I2*, *IFT80* и *IFT140* соответственно. Из 14 нуклеотидных замен шесть выявлены впервые. Спектр обнаруженных нуклеотидных замен представлен в табл. 1.

Наибольшее число мутаций (7 миссенс-замен, 3 нонсенс-мутации и 1 мутация сайта сплайсинга) найдено

в гене *DYNC2H1*, кодирующем основную моторную субъединицу тяжелой цепи динеинового комплекса и ответственном за возникновение ТДКР 3-го типа. При этом четыре варианта нуклеотидных замен обнаружены впервые. Интересно, что в четырех из четырнадцати аллелей гена *DYNC2H1* выявлена ранее описанная как патогенная мутация c.9044A>G (p.Asp3015Gly) в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими нуклеотидными заменами, две из которых были идентифицированы впервые.

У одного пациента нашей выборки зарегистрирована вновь выявленная гомозиготная миссенс-замена c.1150G>C (p.Ala384Pro) в гене *DYNC2I2*, кодирующем еще одну субъединицу промежуточной цепи динеинового комплекса, что позволило диагностировать ТДКР 11-го типа.

У двух пациентов установлена ТДКР 2-го и 9-го типов, обусловленная мутациями в генах *IFT80* и *IFT140* соответственно, белковые продукты которых участвуют в формировании транспортной системы ресничек. В гене *IFT80* идентифицирована гомозиготная мутация c.2101G>C (p.Ala701Pro), о которой сообщали Beales и соавт. в 2007 г., а в гене *IFT140* обнаружена вновь выявленная мутация c.1052G>T (p.Trp351Leu) в гомозиготном состоянии [10].

Особенности клинических проявлений у наблюдаемых нами больных суммированы в табл. 2.

У всех пробандов общими клиническими проявлениями были сужение и деформация грудной клетки разной степени выраженности (рис. 1). Синдром дыхательных

Таблица 2. Клинические характеристики больных

Показатель	Пробанды									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	ТДКР									
	3-го типа	11-го типа	2-го типа	9-го типа						
Возраст	3 года	1 год	3 года	8 мес.	3 мес.	9 дней	9 лет	1 год	9 мес.	4 мес.
Пол	м	ж	ж	м	ж	м	м	ж	м	ж
Кровное родство	–	–	–	–	–	–	–	+	+	–
Пренатальные ультразвуковые признаки	+	+	+	+	+	+	–	–	–	+
Синдром дыхательных расстройств новорож- денных	–	–	+	–	–	+	–	–	+	–
Рецидивирующие респи- раторные заболевания	+	–	–	–	–	–	+	+	+	–
Рост, SDS	–0,9	–1,09	–1,59	–1,34	–0,13	0,01	0,80	–3,16	–2,61	0,10
Узкая грудная клетка	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Укорочение конечностей	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Брахидактилия	–	–	+	–	–	–	+	+	+	+
Полидактилия	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–
«Трезубец» вертлужной впадины	+	+	+	+	+	+	н/д	–	+	н/д
Пигментная дегенерация сетчатки	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
Почечная недостаточность	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
Стеноз базально-заты- лочного отверстия	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–
Задержка психомотор- ного развития	–	–	+	–	–	–	–	+	+	+

Примечание. ТДКР — торакальные дисплазии с короткими ребрами; м — мужской пол; ж — женский пол; н/д — нет данных.

расстройств в неонатальном периоде развился у трех из десяти пробандов (30 %), в связи с чем проведена продолжительная дыхательная поддержка СРАР пробанду 3 и осуществлен перевод на искусственную вентиляцию легких пробандов 6 и 9. Несмотря на это, у пробанда 6 на фоне гипоплазии легких и тяжелых кардиореспираторных нарушений на 16-е сутки жизни наступил летальный исход.

У четырех пробандов (1, 7, 8, 9) с 2 мес. жизни возникли дыхательные нарушения на фоне рецидивирующих обструктивных бронхитов и повторных пневмоний, в связи с которыми проведена как неинвазивная, так и инвазивная вентиляция легких. Пробанду 7 в связи сохраняющимся тахипноэ в возрасте 5 лет выполнена реконструктивная операция на грудной клетке (декомпрессивная торакопластика и остеосинтез титановыми пластинами), после которой дыхательная функция улучшилась.

Рост у большинства пациентов находился в пределах средней и нижней границ нормы (от –1,59 до 0,8 SD) без значительного дефицита, за исключением двух пробандов (8, 9) с ТДКР 11-го и 2-го типов, у которых зафиксировано постнатальное снижение роста до –3,16

и –2,61 SD соответственно (пробанды 8 и 9). У всех пациентов отмечалось нерезко выраженное укорочение конечностей преимущественно по ризомелическому типу. Брахидактилия кистей при клиническом осмотре выявлена у пяти больных, причем у одного из них (пробанд 3) она сочеталась с постаксиальной полидактилией обеих кистей и левой стопы.

При рентгенографии костей таза у семи пациентов присутствовал типичный «трезубец» вертлужной впадины, образованный срединным выступом и двумя боковыми шпорами. Рентгенологическая картина «трезубца» несколько изменялась в пределах изученной группы пациентов, но в той или иной степени носила достаточно яркий характер. Причиной данного рентгенологического феномена является особенность оксификации надацетабулярной области. В результате неравномерного характера этого процесса на рентгенограммах таза в прямой проекции отчетливо видны три «зубца», при этом медиальный «зубец» очерчен внутренним кортикальным слоем седалищной вырезки и нижним контуром оксифицированной части подвздошной кости, латеральный



Рис. 1. Внешний вид десяти пациентов с торакальной дисплазией

«зубец» — наружным надацетабулярным контуром оссифицированной части подвздошной кости и сводом вертлужной впадины, а центральный «зубец» — сводом вертлужной впадины и нижним контуром оссифицированной части подвздошной кости (рис. 2). Симптом наблюдался при рождении и был более выражен в младенческом возрасте, в дальнейшем «зубцы» сглаживались по мере оссификации хрящевых элементов вертлужной впадины. Следовательно, при подозрении на ТДКР у детей старшего возраста необходим ретроспективный анализ рентгенограмм тазобедренных суставов, который поможет выявить характерную рентгенологическую картину и обосновать клинко-рентгенологический диагноз для последующего генетического обследования.



Рис. 2. «Симптом трезубца» на рентгенограмме левого тазобедренного сустава у пациента 3 мес. с торакальной дисплазией (выделен красным)

У всех пробандов зарегистрированы уменьшение в поперечном размере грудной клетки, укорочение и горизонтальное расположение ребер, грудная клетка была цилиндрической или колоколообразной формы, а у ряда больных отмечалось утолщение передних отделов ребер (рис. 3). У пробанда 3 диагностирован врожденный двусторонний вывих бедра, по поводу которого проводили консервативное лечение с положительным эффектом.

Наряду с типичными клиническими проявлениями у наблюдаемого нами пробанда 10 с вновь выявленной гомозиготной мутацией в гене *IFT140* отмечались внескелетные проявления в виде почечной недостаточности и пигментной дегенерации сетчатки, задержки раннего психомоторного развития. Пациентов с таким сочетанием симптомов впервые описали F. Mainzer и R.M. Saldino в 1970 г., в связи с чем было предложено название этого варианта — синдром Майцера – Салдино [11]. Однако в каталоге OMIM он обозначен как ТДКР 9-го типа с или без полидактилии. Родители этого пробанда не указывают на прямое кровное родство, но ингуши по национальности и проживают на небольшой территории республики с численностью 515 тыс. человек. Деформация грудной клетки и укорочение конечностей существовали у девочки с рождения, а в возрасте 1 мес. стали заметны отсутствие фиксации взгляда и «плавающие» движения глазных яблок. Во время стационарного обследования в возрасте 3 мес. по поводу обструктивного бронхита замечены рентгенологические признаки ТДКР, а по данным ультразвукового исследования — кисты почек диаметром до 0,2 см и спленомегалия. В динамике в анализах мочи

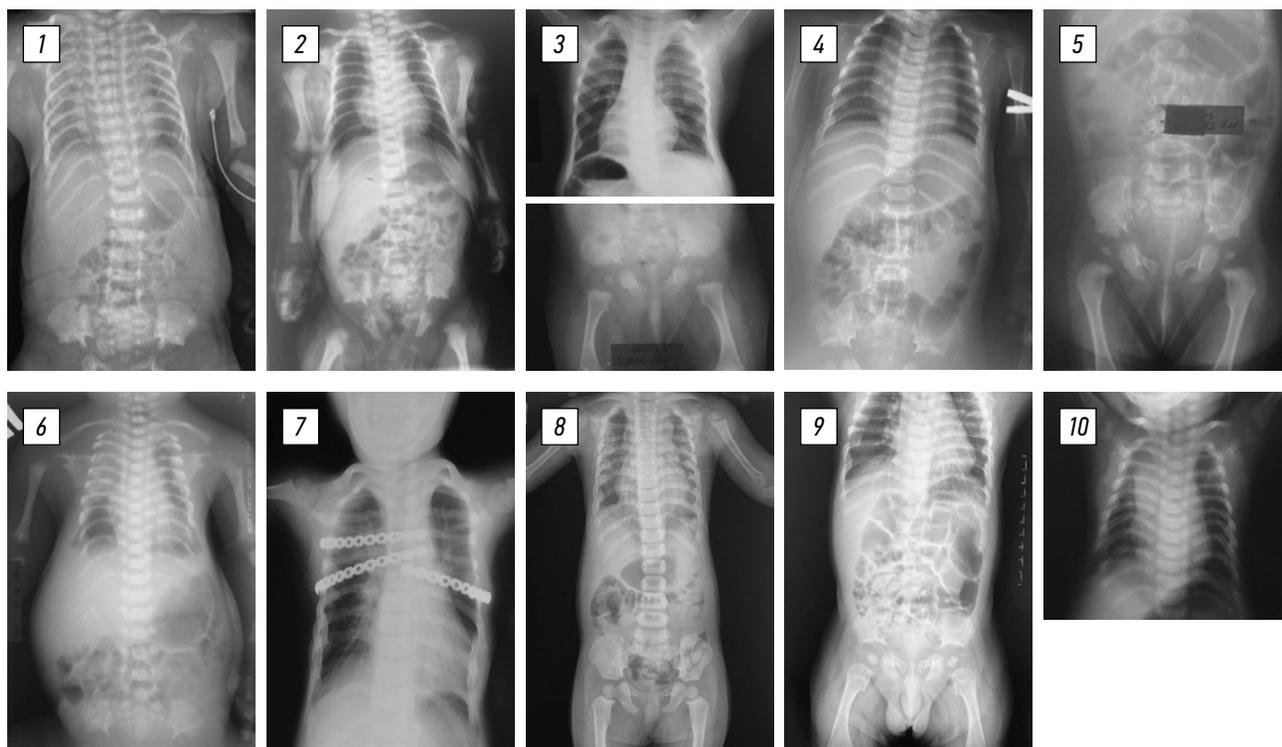


Рис. 3. Рентгенограммы грудной клетки и тазобедренных суставов десяти пациентов с торакальной дисплазией

обнаружены протеинурия до 0,2 г/л, диагностированы двусторонний медуллярный нефрокальциноз II степени, хроническая болезнь почек III стадии и ренальная артериальная гипертензия, пигментная дегенерация сетчатки и гиперметропия высокой степени обоих глаз. С рождения отмечены низкий мышечный тонус и задержка темпов психомоторного развития: самостоятельно сидит с одного года, ходит с двух лет.

У пробанда 9 с ТДКР 2-го типа, обусловленной гомозиготной мутацией в гене *IFT80*, с рождения сочетались тяжелая дыхательная недостаточность и ортопедические осложнения, включающие стеноз и компрессию шейного отдела позвоночника. По данным компьютерной томографии у мальчика выявлены множественные ателектазы легких и аномалия задней дуги позвонка C_1 с сужением позвоночного канала, а в возрасте 6 мес. потребовалось проведение декомпрессионной операции краниовертебрального перехода и длительной трахеостомии. Психомоторное развитие ребенка протекало с грубой задержкой на фоне выраженной диффузной мышечной гипотонии: не может удерживать голову, переворачиваться и сидеть.

Таким образом, нами представлен анализ клинико-генетических и рентгенологических характеристик 10 российских пациентов со 2, 3, 9 и 11-ми типами торакальных дисплазий с или без полидактилии, обусловленных мутациями в генах *DYNC2H1*, *DYNC2I2*, *IFT80*, *IFT140*. У 7 пациентов заболевание возникло в результате гомозиготных и компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *DYNC2H1*, шесть из которых зарегистрированы впервые. Предполагается существование различий в тяжести клинических

проявлений и течения заболевания у больных с мутациями в отдельных участках гена, влияющих на функцию отдельных белковых доменов. При проведении клинико-генетического анализа показано, что у пациентов с мутациями в генах *IFT80* и *IFT140* поражение скелета более тяжелое и может сочетаться с патологией почек и органа зрения, а также стенозом базального затылочного отверстия и задержкой психоречевого развития.

ОБСУЖДЕНИЕ

ТДКР с или без полидактилии — группа скелетных цилиопатий, обусловленных нарушением функции ресничек, играющих существенную роль в процессе энхондрального формирования костной ткани и архитектоники ростовой пластинки, в регуляции сигнальных путей Hedgehog и Wnt, необходимых для дифференцировки и пролиферации хондроцитов [4]. Все белки, функционирующие в ресничках, сгруппированы в три основных комплекса. Первый комплекс включает структурные белки базального тела и основания ресничек, второй — моторные белки (динеин-2 и кинезин-2), связывающиеся с транспортируемыми субстратами, а третий комплекс состоит из белков, формирующих транспортную систему микротрубочек. Заболевания этой группы в основном возникают в результате мутаций в генах, кодирующих моторный белок динеин или обеспечивающих anterograde (от основания ресничек к кончику) и retrograde (от кончика ресничек к основанию) транспорт вдоль микротрубочек ресничек, который осуществляется с помощью двух комплексов IFT-B

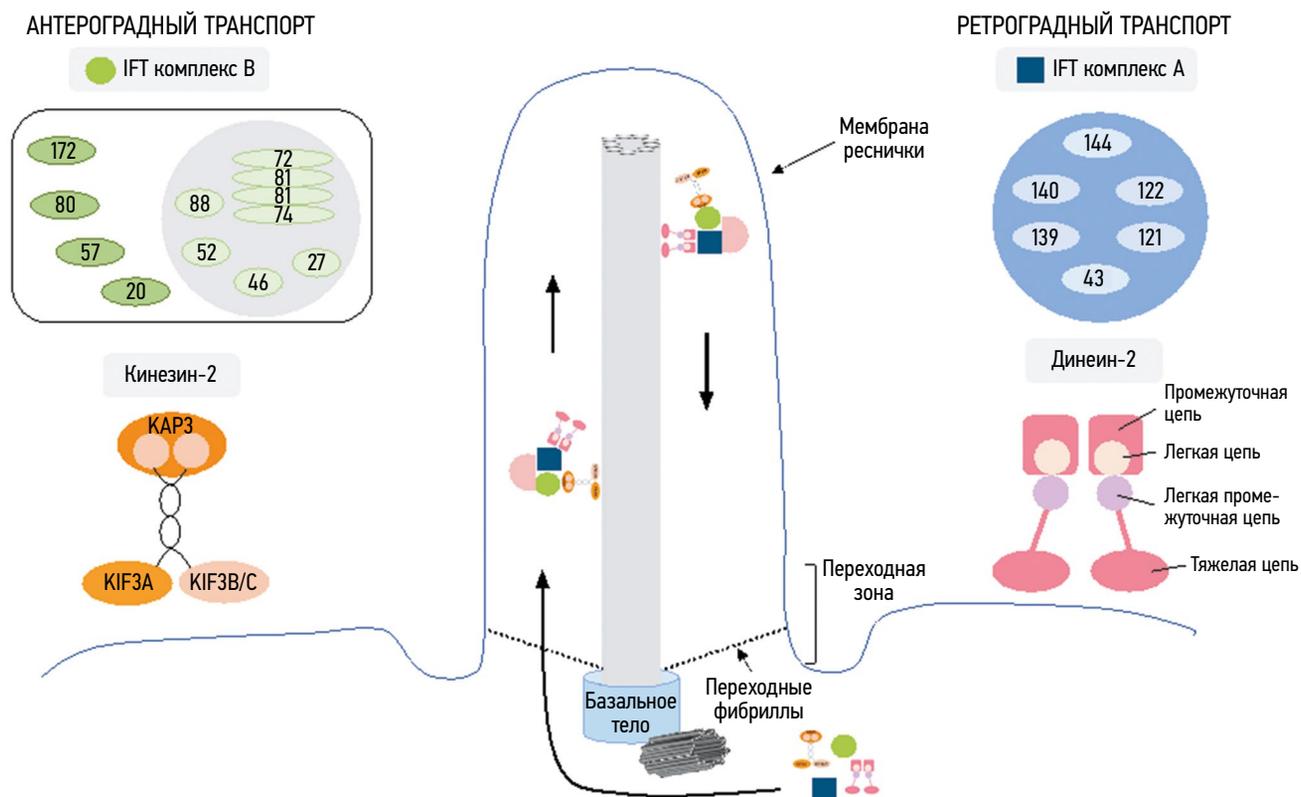


Рис. 4. Схема структуры реснички

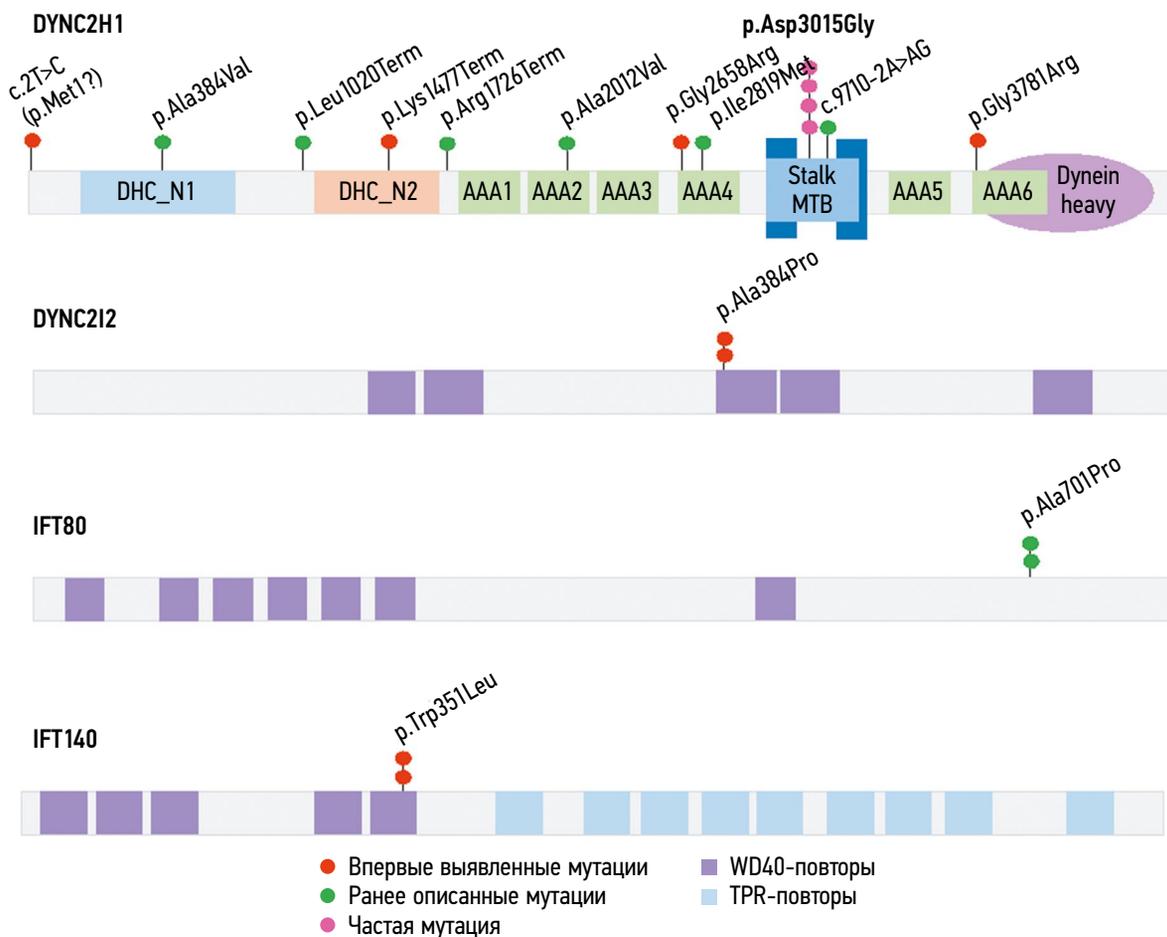


Рис. 5. Локализация аминокислотных замен в доменах белков *DYNC2H1*, *DYNC2I2*, *IFT80*, *IFT140* у российских больных торакальной дисплазией с короткими ребрами

и IFT-A [3]. Схематическое строение ресничек и локализация белковых продуктов генов представлены на рис. 4.

У 70 % больных в нашей выборке ТДКР были вызваны мутацией в гене *DYNC2H1*, ответственном за возникновение 3-го типа заболевания, что соответствует данным, полученным другими авторами, которые регистрировали мутации в этом гене у 33–61 % пациентов [4, 7, 12]. Ген *DYNC2H1* состоит из 90 экзонов и кодирует основную субъединицу динеинового комплекса — тяжелую цепь 1 цитоплазматического динеина-2, состоящую из 4314 аминокислот. Его доменная структура включает N-концевой регион-1 (DHC_N1) и линкерный регион-2 (DHC_N2), шесть АТФ-гидролизующих доменов, стержневой и C-концевой домены [4]. У семи пациентов нами выявлено одиннадцать мутаций, четыре из которых обнаружены впервые (рис. 5). У четырех из семи пробандов определена описанная ранее мутация с.9044A>G (p.Asp3015Gly), которая достаточно часто встречается у пациентов с ТДКР из европейских стран. Так, N. Dagonneau и соавт. в 2009 г. обнаружили эту мутацию у больных из Франции, M. Schmidts и соавт. в 2013 г. — у больных из Голландии, A. Čechová и соавт. в 2019 г. — у чешского пациента [12–14]. Кроме того, по данным W. Zhang и соавт., в 2018 г. эта мутация выявлена в пяти случаях у новорожденных европейского происхождения с ТДКР из архива Международного регистра скелетных дисплазий [4]. При проведении функционального анализа показано, что замена Asp3015Gly приводит к разрушению водородной связи двух α-спиралей белка *DYNC2H1*, его конформационному изменению, нарушая способность прикрепления моторного комплекса к микротрубочкам [13]. Хотя миссенс-мутация с.9044A>G (p.Asp3015Gly) была идентифицирована неоднократно у больных ТДКР, ни у одного пациента, в том числе и в нашей выборке, она не зарегистрирована в гомозиготном состоянии, что предположительно является генетически летальным вариантом, несовместимым с развитием плода.

Известно, что ТДКР, вызванные мутациями в гене *DYNC2H1*, характеризуются широким спектром тяжести течения — от легких до тяжелых форм, приводящих к летальному исходу в раннем возрасте, обусловленному выраженным нарушением функции легких. Тяжесть клинических проявлений может быть связана с различным влиянием мутаций на функцию динеина. Так, у пробанда 7 — мальчика 9 лет с реконструктивной операцией на грудной клетке — обнаружены мутации p.Ala384Val и p.Lys1477Termin, нарушающие функцию N-концевых доменов тяжелой цепи, которые участвуют в гомодимеризации и связывании со вспомогательными субъединицами динеинового комплекса [15]. Первая мутация описана у пациентов с перинатально летальным синдромом коротких ребер с полидактилией, а вторая обнаружена нами впервые [16–18]. У четырех пробандов (1, 3, 5, 6) в одном из аллелей идентифицированы миссенс- и нонсенс-мутации в АТФ-гидролизующих доменах, у одного

из которых с мутацией p. Ala2012Val наступил летальный исход в неонатальном периоде. Предполагают, что локализация аминокислотных замен в области AAA-доменов может препятствовать гидролизу АТФ с преобразованием энергии для движения комплексов по микротрубочкам [19].

Жизнеспособность больных зависела от респираторных осложнений, поскольку у них отсутствовали внескелетные проявления цилиопатий, что подтверждает важную корреляцию генотип – фенотип при наличии мутаций в гене *DYNC2H1*, но вызывает необходимость в длительном наблюдении из-за риска их развития в более позднем возрасте [7, 12].

ТДКР 11-го типа, обусловленная мутациями в гене *DYNC2I2*, — вторая по частоте встречаемости в этой группе заболеваний, на долю которой приходится 10 % всех описанных в литературе случаев [20]. Однако в нашей выборке мутация в этом гене обнаружена только у одного пациента. Ген *DYNC2I2* кодирует белок из 536 аминокислот, который является членом семейства белков с повторами WD, содержит 5 доменов WD40 (повторы из 40 аминокислот), способствующих образованию гетеротримерных мультибелковых комплексов [21]. Белковый продукт гена представляет собой промежуточную цепь моторного комплекса динеина, основная функция которого заключается в распознавании и связывании транспортируемых субстратов.

C. Huber и соавт. в 2013 г. впервые идентифицировали мутации в гене *DYNC2I2*, после чего стало известно, что большинство больных с этим типом не выживали после неонатального периода по причине тяжелых дыхательных нарушений [21]. У пробанда 8 — девочки в возрасте 1 года 4 мес., родители которой приходятся друг другу троюродными братом и сестрой, выявлена новая мутация в гомозиготном состоянии в экзоне 7 гена *DYNC2I2* — с.1150G>C (p.Ala384Pro). Ребенок родился от второй беременности, а первая беременность матери была прервана на сроке 24 нед. в связи с наличием признаков скелетной дисплазии у плода. Течение заболевания у пробанда отличалось значительной тяжестью в связи с нарастающими дыхательными расстройствами на фоне пневмонии и гипоплазии легких, по поводу которых ребенка неоднократно госпитализировали в отделение реанимации и интенсивной терапии. Несмотря на проводимую терапию, летальный исход наступил в возрасте 2 лет 8 мес. Обнаруженная у пробанда миссенс-замена p.Ala384Pro в гене *DYNC2I2* изменяет аминокислотную последовательность повторов WD40, что, по мнению D. Li и R. Roberts, может приводить к нарушению белок-белковых взаимодействий, опосредованных этими повторами, и связыванию белковых «групп» [22] (см. рис. 5).

Мутации в гене *ITF80* служат причиной редкого варианта ТДКР с короткими ребрами с или без полидактилии 2-го типа. Впервые мутации в этом гене идентифицировали

Beales и соавт. в 2007 г. в трех кровнородственных семьях [10]. В настоящее время известно 16 мутаций в гене *IFT80* [23]. Ген *IFT80* кодирует белок, состоящий из 777 аминокислот, который является компонентом комплекса антеградного транспорта IFT-B. Обнаруженная нами у пробанда 9 гомозиготная мутация с.2101G>C (p.Ala701Pro) описана Beales и соавт. в 2007 г. у двух сибсов в кровнородственной пакистанской семье [10] (см. рис. 5). Родители наблюдаемого нами пробанда 9 также состоят в кровном родстве, в их анамнезе случай летального исхода в неонатальный период у сибса пробанда со сходной симптоматикой. У мальчика с рождения диагностирован синдром дыхательных расстройств, по поводу которого он в течение 20 дней находился на искусственной вентиляции легких с последующей дыхательной поддержкой СРАР, а в возрасте 6 мес. экстренно оперирован в связи с резко выраженным стенозом базально-затылочного отверстия с цервико-медуллярной компрессией, с последующим нарастанием дыхательной недостаточности и наложением трахеостомы. Подобное осложнение в виде атланта-аксиальной нестабильности с компрессией спинного мозга было отмечено В. Tüysüz и соавт. в 2009 г. у турецкой девочки 4,5 года с гомозиготной мутацией р. Н105Q в гене *IFT80*, о чем ранее не сообщалось при ТДКР [24]. Эти данные в совокупности могут свидетельствовать об особенности течения ТДКР 2-го типа.

Мутации в гене *IFT140*, обуславливают еще одну редкую ТДКР 9-го типа, ранее описанную как синдром Майнцера – Салдино или коноренальный синдром, вследствие обнаружения характерной рентгенологической находки в виде конусовидных эпифизов пястных костей и фаланг после первого года жизни [11, 25]. Помимо признаков торакальной дисплазии, у больных с этим типом наблюдаются выраженные внескелетные проявления в виде хронической почечной недостаточности и тяжелой пигментной дегенерации сетчатки, возникающих в раннем детском возрасте. У ряда больных отмечаются также низкий рост, мозжечковая атаксия и фиброз печени.

Ген *IFT140* состоит из 31 экзона и кодирует белок из 1462 аминокислот, содержащий 5 WD40-повторов и 9 тетраатрикопептидных повторов (TPR), которые обеспечивают белок-белковые взаимодействия и вовлечены в работу ретроградного транспортного комплекса IFT-A ресничек [26]. У пробанда 10 нашей выборки выявлена ранее не описанная гомозиготная мутация в экзоне 10 с.1052G>T (p.Trp351Leu), нарушающая функции WD-повторов (см. рис. 5). Тяжелая дистрофия сетчатки после рождения была начальным проявлением этого типа ТДКР, скелетные признаки торакальной дисплазии и симптомы почечной недостаточности обнаружены у девочки позднее на фоне повторных респираторных заболеваний. Симптомы раннего дегенеративного поражения сетчатки на начальном этапе заболевания стали причиной возникновения подозрения у пробанда на врожденный амавроз Лебера. Хотя в редких случаях пигментная

дистрофия сетчатки 80-го типа может быть изолированным аллельным вариантом этой группы заболеваний, обусловленных мутациями в гене *IFT140*. Все известные случаи ТДКР 9-го типа сопровождались типичными особенностями скелета и развитием терминальной стадии почечной недостаточности у детей на первом десятилетии жизни [26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен клинико-генетический анализ 10 пациентов с четырьмя генетическими вариантами скелетных цилиопатий — ТДКР. Идентифицировано шесть вновь выявленных нуклеотидных замен и обсужден механизм их влияния на функции белкового продукта. Как и в ранее описанных выборках больных, в анализируемой выборке более половины случаев обусловлено мутацией в гене *DYNC2H1*, ответственном за возникновение ТДКР 3-го типа. Основные клинико-рентгенологические проявления этого варианта характеризуются колоколообразной деформацией грудной клетки с короткими ребрами, приводящей к дыхательным расстройствам, укорочением конечностей и брахидактилией, наличием так называемого трезубца в области вертлужной впадины подвздошной кости. Показано существование различий в тяжести клинических проявлений и течения заболевания у больных с мутациями в отдельных участках гена, оказывающих различное влияние на функцию его белкового продукта. Отмечено осложнение в виде стеноза базально-затылочного отверстия у пациентов с ТДКР 2-го типа, обусловленной мутациями в гене *IFT80*. Подтверждено существование полиорганного поражения у пациентов с 9-м типом ТДКР, обусловленной мутациями в гене *IFT140*, у которых симптомы скелетной дисплазии сочетаются с патологией почек и сетчатки глаз, а также печени, головного мозга. Результаты молекулярно-генетического исследования расширяют спектр мутаций в генах *DYNC2H1*, *DYNC2H2*, *IFT140*, обуславливающих ТДКР 3, 11, 9-го типов, и подтверждают значение секвенирования экзона как основного метода идентификации мутаций генетически гетерогенной группы ТДКР.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Государственное бюджетное финансирование.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (номер протокола 2021-3, 12 марта 2021 г.).

Законные представители пациентов дали письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического

тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Вклад авторов. Т.В. Маркова, В.М. Кенис, И.А. Комолкин — разработка дизайна исследования, обзор литературы, написание и редактирование текста статьи. Е.В. Мельченко, Д.В. Осипова, Н.А. Семенова, М.С. Петухова, Н.А. Демина — сбор и обработка клинического материала, анализ полученных данных.

Т.С. Назарова — проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, анализ результатов исследований и написание текста статьи. Е.Ю. Захарова, Е.Л. Дадали, С.И. Куцев — разработка концепции исследования, редактирование текста статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Oud M.M., Lamers I.J.C., Arts H.H. Ciliopathies: Genetics in pediatric medicine // *J. Pediatr. Genet.* 2017. Vol. 6. No. 1. P. 18–29. DOI: 10.1055/s-0036-1593841
- Schmidts M. Clinical genetics and pathobiology of ciliary chondrodysplasias // *J. Pediatr. Genet.* 2014. Vol. 3. No. 2. P. 46–94. DOI: 10.3233/PGE-14089
- Yuan X., Serra R.A., Yang S. Function and regulation of primary cilia and intraflagellar transport proteins in the skeleton // *Ann. NY Acad. Sci.* 2015. Vol. 1335. No. 1. P. 78–99. DOI: 10.1111/nyas.12463
- Zhang W., Paige Taylor S., Ennis H.A. et al. Expanding the genetic architecture and phenotypic spectrum in the skeletal ciliopathies // *Hum. Mutat.* 2018. Vol. 39. No. 1. P. 152–166. DOI: 10.1002/humu.23362
- Jeune M., Beraud C., Carron R. Dystrophie thoracique asphyxiante de caractère familial // *Arch. Fr. Pediatr.* 1955. Vol. 12. No. 8. P. 886–891.
- An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Internet]. *Mendelian Inheritance in Man*. [дата обращения 21.05.2021]. Доступ по ссылке: <http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim>
- Baujat G., Huber C., El Hokayem J. et al. Asphyxiating thoracic dysplasia: clinical and molecular review of 39 families // *J. Med. Genet.* 2013. Vol. 50. No. 2. P. 91–98. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101282
- Handa A., Voss U., Hammarsjö A. et al. Skeletal ciliopathies: a pattern recognition approach // *Jpn. J. Radiol.* 2020. Vol. 38. No. 3. P. 193–206. DOI: 10.1007/s11604-020-00920-w
- Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genet. Med.* 2015. Vol. 17. No. 5. P. 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30
- Beales P.L., Bland E., Tobin J.L. et al. IFT80, which encodes a conserved intraflagellar transport protein, is mutated in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy // *Nat. Genet.* 2007. Vol. 39. No. 6. P. 727–729. DOI: 10.1038/ng2038
- Mainzer F., Saldino R.M., Ozonoff M.B. et al. Familial nephropathy associated with retinitis pigmentosa, cerebellar ataxia and skeletal abnormalities // *Am. J. Med.* 1970. Vol. 49. No. 4. P. 556–562. DOI: 10.1016/s0002-9343(70)80051-1
- Schmidts M., Arts H.H., Bongers E.M.H.F. et al. Exome sequencing identifies DYNC2H1 mutations as a common cause of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome) without major polydactyly, renal or retinal involvement // *J. Med. Genet.* 2013. Vol. 50. No. 5. P. 309–323. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101284
- Dagoneau N., Goulet M., Genevieve D. et al. DYNC2H1 mutations cause asphyxiating thoracic dystrophy and short rib-polydactyly syndrome, type III // *Am. J. Hum. Genet.* 2009. Vol. 84. No. 5. P. 706–711. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.04.016
- Čechová A., Baxová A., Zeman J., et al. Attenuated type of asphyxiating thoracic dysplasia due to mutations in DYNC2H1 // *Gen. Prague Med. Rep.* 2019. Vol. 120. No. 4. P. 124–130. DOI: 10.14712/23362936.2019.17
- Merrill A.E., Merriman B., Farrington-Rock C. et al. Ciliary abnormalities due to defects in the retrograde transport protein DYNC2H1 in short-rib polydactyly syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* 2009. Vol. 84. No. 4. P. 542–549. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.03.015
- Mei L., Huang Y., Pa Q. et al. Targeted next-generation sequencing identifies novel compound heterozygous mutations of DYNC2H1 in a fetus with short rib-polydactyly syndrome, type III // *Clin. Chim. Acta.* 2015. Vol. 447. P. 47–51. DOI: 10.1016/j.cca.2015.05.005
- Maddirevula S., Alsahli S., Alhabeeb L. et al. Expanding the phenome and variome of skeletal dysplasia // *Genet. Med.* 2018. Vol. 20. No. 12. P. 1609–1616. DOI: 10.1038/gim.2018.50
- Deden C., Neveling K., Zafeiropoulou D. et al. Rapid whole exome sequencing in pregnancies to identify the underlying genetic cause in fetuses with congenital anomalies detected by ultrasound imaging // *Prenat. Diagn.* 2020. Vol. 40. No. 8. P. 972–983. DOI: 10.1002/pd.5717
- Vallee R.B., Höök P. Autoinhibitory and other autoregulatory elements within the dynein motor domain // *J. Struct. Biol.* 2006. Vol. 156. No. 1. P. 175–181. DOI: 10.1016/j.jsb.2006.02.012
- Schmidts M., Vodopituz J., Christou-Savina S. et al. Mutations in the gene encoding IFT dynein complex component WDR34 cause Jeune asphyxiating thoracic dystrophy // *Am. J. Hum. Genet.* 2013. Vol. 93. No. 5. P. 932–944. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.10.003
- Huber C., Wu S., Kim A.S. et al. WDR34 mutations that cause short-rib polydactyly syndrome type III/severe asphyxiating thoracic dysplasia reveal a role for the NF-κB pathway in cilia // *Am. J. Hum. Genet.* 2013. Vol. 93. No. 5. P. 926–931. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.10.007
- Li D., Roberts R. WD-repeat proteins: structure characteristics, biological function, and their involvement in human diseases // *Cell. Mol. Life Sci.* 2001. Vol. 58. No. 14. P. 2085–2097. DOI: 10.1007/pl00000838
- Stenson P.D., Ball E.V., Mort M. et al. Human gene mutation database (HGMD): 2003 update // *Hum. Mutat.* 2003. Vol. 21. No. 6. P. 577–581. DOI: 10.1002/humu.10212

24. Tüysüz B., Bariş S., Aksoy F. et al. Clinical variability of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune) syndrome: Evaluation and classification of 13 patients // *Am. J. Med. Genet. A.* 2009. Vol. 149A. No. 8. P. 1727–1733. DOI: 10.1002/ajmg.a.32962
25. Beals R.K., Weleber R.G. Conorenal dysplasia: A syndrome of cone-shaped epiphysis, renal disease in childhood, retinitis pigmentosa and abnormality of the proximal femur // *Am. J. Med. Genet. A.* 2007. Vol. 143A. No. 20. P. 2444–2447. DOI: 10.1002/ajmg.a.31948

26. Perrault I., Saunier S., Hanein S. et al. Mainzer-Saldino syndrome is a ciliopathy caused by IFT140 Mutations // *Am. J. Hum. Genet.* 2012. Vol. 90. No. 5. P. 864–870. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.03.006
27. Schmidts M., Frank V., Eisenberger T. et al. Combined NGS approaches identify mutations in the intraflagellar transport gene IFT140 in skeletal ciliopathies with early progressive kidney disease // *Hum. Mutat.* 2013. Vol. 34. No. 5. P. 714–724. DOI: 10.1002/humu.22294

REFERENCES

1. Oud MM, Lamers IJC, Arts HH. Ciliopathies: Genetics in pediatric medicine. *J Pediatr Genet.* 2017;6(1):18–29. DOI: 10.1055/s-0036-1593841
2. Schmidts M. Clinical genetics and pathobiology of ciliary chondrodysplasias. *J Pediatr Genet.* 2014;3(2):46–94. DOI: 10.3233/PGE-14089
3. Yuan X, Serra RA, Yang S. Function and regulation of primary cilia and intraflagellar transport proteins in the skeleton. *Ann NY Acad Sci.* 2015;1335(1):78–99. DOI: 10.1111/nyas.12463
4. Zhang W, Paige Taylor S, Ennis HA, et al. Expanding the genetic architecture and phenotypic spectrum in the skeletal ciliopathies. *Hum Mutat.* 2018;39(1):152–166. DOI: 10.1002/humu.23362
5. Jeune M, Beraud C, Carron R. Dystrophie thoracique asphyxiante de caractère familial. *Arch Fr Pediatr.* 1955;12(8):886–891.
6. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Internet]. Mendelian inheritance in man. [cited 2021 May 21]. Available from: <http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim>
7. Baujat G, Huber C, El Hokayem J, et al. Asphyxiating thoracic dysplasia: clinical and molecular review of 39 families. *J Med Genet.* 2013;50(2):91–98. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101282
8. Handa A, Voss U, Hammarsjö A, et al. Skeletal ciliopathies: a pattern recognition approach. *Jpn J Radiol.* 2020;38(3):193–206. DOI: 10.1007/s11604-020-00920-w
9. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30
10. Beales PL, Bland E, Tobin JL, et al. IFT80, which encodes a conserved intraflagellar transport protein, is mutated in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. *Nat Genet.* 2007;39(6):727–9. DOI: 10.1038/ng2038
11. Mainzer F, Saldino RM, Ozonoff MB, et al. Familial nephropathy associated with retinitis pigmentosa, cerebellar ataxia and skeletal abnormalities. *Am J Med.* 1970;49(4):556–562. DOI: 10.1016/s0002-9343(70)80051-1
12. Schmidts M, Arts HH, Bongers EMHF, et al. Exome sequencing identifies DYNC2H1 mutations as a common cause of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome) without major polydactyly, renal or retinal involvement. *J Med Genet.* 2013;50(5):309–323. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101284
13. Dagoneau N, Goulet M, Genevieve D, et al. DYNC2H1 mutations cause asphyxiating thoracic dystrophy and short rib-polydactyly syndrome, type III. *Am J Hum Genet.* 2009;84(5):706–711. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.04.016
14. Čechová A, Baxová A, Zeman J, et al. Attenuated type of asphyxiating thoracic dysplasia due to mutations in DYNC2H1. *Gen Prague Med Rep.* 2019;120(4):124–130. DOI: 10.14712/23362936.2019.17
15. Merrill AE, Merriman B, Farrington-Rock C, et al. Ciliary abnormalities due to defects in the retrograde transport protein DYNC2H1 in short-rib polydactyly syndrome. *Am J Hum Genet.* 2009;84(4):542–549. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.03.015
16. Mei L, Huang Y, Pa Q, et al. Targeted next-generation sequencing identifies novel compound heterozygous mutations of DYNC2H1 in a fetus with short rib-polydactyly syndrome, type III. *Clin Chim Acta.* 2015;447:47–51. DOI: 10.1016/j.cca.2015.05.005
17. Maddirevula S, Alsahli S, Alhabeeb L, et al. Expanding the phenome and variome of skeletal dysplasia. *Genet Med.* 2018;20(12):1609–1616. DOI: 10.1038/gim.2018.50
18. Deden C, Neveling K, Zafeiropoulou D, et al. Rapid whole exome sequencing in pregnancies to identify the underlying genetic cause in fetuses with congenital anomalies detected by ultrasound imaging. *Prenat Diagn.* 2020;40(8):972–983. DOI: 10.1002/pd.5717
19. Vallee RB, Höök P. Autoinhibitory and other autoregulatory elements within the dynein motor domain. *J Struct Biol.* 2006;156(1):175–181. DOI: 10.1016/j.jsb.2006.02.012
20. Schmidts M, Vodopiutz J, Christou-Savina S, et al. Mutations in the gene encoding IFT dynein complex component WDR34 cause Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2013;93(5):932–944. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.10.003
21. Huber C, Wu S, Kim AS, et al. WDR34 mutations that cause short-rib polydactyly syndrome type III/severe asphyxiating thoracic dysplasia reveal a role for the NF-κB pathway in cilia. *Am J Hum Genet.* 2013;93(5):926–931. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.10.007
22. Li D, Roberts R. WD-repeat proteins: structure characteristics, biological function, and their involvement in human diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58(14):2085–2097. DOI: 10.1007/pl00000838
23. Stenson PD, Ball EV, Mort M, et al. Human gene mutation database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat.* 2003;21(6):577–581. DOI: 10.1002/humu.10212
24. Tüysüz B, Bariş S, Aksoy F, et al. Clinical variability of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune) syndrome: Evaluation and classification of 13 patients. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(8):1727–1733. DOI: 10.1002/ajmg.a.32962
25. Beals RK, Weleber RG. Conorenal dysplasia: A syndrome of cone-shaped epiphysis, renal disease in childhood, retinitis pigmentosa

and abnormality of the proximal femur. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(20):2444–2447. DOI: 10.1002/ajmg.a.31948

26. Perrault I, Saunier S, Hanein S, et al. Mainzer-Saldino syndrome is a ciliopathy caused by IFT140 Mutation. *Am J Hum Genet*. 2012;90(5):864–870. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.03.006

27. Schmidts M, Frank V, Eisenberger T, et al. Combined NGS approaches identify mutations in the intraflagellar transport gene IFT140 in skeletal ciliopathies with early progressive kidney disease. *Hum Mutat*. 2013;34(5):714–724. DOI: 10.1002/humu.22294

ОБ АВТОРАХ

* **Татьяна Владимировна Маркова**, канд. мед. наук; адрес: Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>; Researcher ID: AAJ-8352-2021; Scopus Author ID: 57204436561; eLibrary SPIN: 4707-9184; e-mail: markova@med-gen.ru

Владимир Маркович Кенис, д-р мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>; Researcher ID: K-8112-2013; Scopus Author ID: 36191914200; eLibrary SPIN: 5597-8832; e-mail: kenis@mail.ru

Евгений Викторович Мельченко, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1139-5573>; Scopus Author ID: 55022869800; eLibrary SPIN: 1552-8550; e-mail: emelchenko@gmail.com

Игорь Александрович Комолкин, д-р мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0021-9008>; Researcher ID: AAD-696852-2022; Scopus Author ID: 57194185048; eLibrary SPIN: 2024-2919; e-mail: igor_komolkin@mail.ru

Татьяна Сергеевна Нагорнова, врач лабораторной генетики; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>; Scopus Author ID: 57221852839; eLibrary SPIN: 6032-2080; e-mail: t.korotkaya90@gmail.com

Дарья Валерьевна Осипова, врач-ординатор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5863-3543>; Researcher ID: AAD-6909-2022; Scopus Author ID: 57218497500; e-mail: osipova.dasha2013@yandex.ru

Наталья Александровна Семенова, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-045X>; Researcher ID: AAJ-8854-2021; Scopus Author ID: 57196486863; eLibrary SPIN: 7697-7472; e-mail: semenova@med-gen.ru

Марина Сергеевна Петухова, врач-генетик; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1286-3842>; e-mail: petukhova@med-gen.ru

AUTHOR INFORMATION

* **Tatiana V. Markova**, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.); address: 1 Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>; Researcher ID: AAJ-8352-2021; Scopus Author ID: 57204436561; eLibrary SPIN: 4707-9184; e-mail: markova@med-gen.ru

Vladimir M. Kenis, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>; Researcher ID: K-8112-2013; Scopus Author ID: 36191914200; eLibrary SPIN: 5597-8832; e-mail: kenis@mail.ru

Evgeniy V. Melchenko, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1139-5573>; Scopus Author ID: 55022869800; eLibrary SPIN: 1552-8550; e-mail: emelchenko@gmail.com

Igor A. Komolkin, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0021-9008>; Researcher ID: AAD-696852-2022; Scopus Author ID: 57194185048; eLibrary SPIN: 2024-2919; e-mail: igor_komolkin@mail.ru

Tatiana S. Nagornova, MD, laboratory geneticist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>; Scopus Author ID: 57221852839; eLibrary SPIN: 6032-2080; e-mail: t.korotkaya90@gmail.com

Darya V. Osipova, MD, resident; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5863-3543>; Researcher ID: AAD-6909-2022; Scopus Author ID: 57218497500; e-mail: osipova.dasha2013@yandex.ru

Natalia A. Semenova, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-045X>; Researcher ID: AAJ-8854-2021; Scopus Author ID: 57196486863; eLibrary SPIN: 7697-7472; e-mail: semenova@med-gen.ru

Marina S. Petukhova, MD, geneticist; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1286-3842>; e-mail: petukhova@med-gen.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Нина Александровна Демина, врач-генетик;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0724-9004>;
e-mail: demina@med-gen.ru

Екатерина Юрьевна Захарова, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>;
Researcher ID: K-3413-2018;
Scopus Author ID: 7102655877;
elibrary SPIN: 7296-6097;
e-mail: doctor.zakharova@gmail.com

Елена Леонидовна Дадали, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>;
Researcher ID: RRR-1000-2008;
Scopus Author ID: 6701733307;
elibrary SPIN: 3747-7880;
e-mail: genclinic@yandex.ru

Сергей Иванович Куцев, д-р мед. наук,
профессор, чл.-корр. РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>;
Researcher ID: L-3633-2018;
Scopus Author ID: 8296960500;
elibrary SPIN: 5544-8742;
e-mail: kutsev@mail.ru

AUTHOR INFORMATION

Nina A. Demina, MD, geneticist;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0724-9004>;
e-mail: demina@med-gen.ru

Ekaterina Y. Zakharova, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>;
Researcher ID: K-3413-2018;
Scopus Author ID: 7102655877;
elibrary SPIN: 7296-6097;
e-mail: doctor.zakharova@gmail.com

Elena L. Dadali, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>;
Researcher ID: RRR-1000-2008;
Scopus Author ID: 6701733307;
elibrary SPIN: 3747-7880;
e-mail: genclinic@yandex.ru

Sergey I. Kutsev, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding Member of RAS;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>;
Researcher ID: L-3633-2018;
Scopus Author ID: 8296960500;
elibrary SPIN: 5544-8742;
e-mail: kutsev@mail.ru