

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

研究文章



骨骼纤毛病的临床和遗传特征研究: 短肋合并胸廓发育不良

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

论证。纤毛病是由编码初级纤毛各种成分的基因突变引起的一大类遗传疾病。最常见的一组骨骼纤毛病是胸廓发育不良伴短肋骨。

本研究的目的描述由*DYNC2H1*、*DYNC2I2*、*IFT80*、*IFT140*基因突变引起的俄罗斯胸段发育不良伴短肋骨患者的临床和遗传特征。

材料与方法。对10例无亲属关系的患儿进行综合检查, 年龄9天至9岁, 均有胸廓发育不良伴短肋骨表型征象, 有多指或无多指。为了阐明诊断, 使用了家谱分析、临床检查、神经学检查(根据标准技术进行情绪与心理领域评估)、X射线和对166个负责遗传性骨骼病理发展的基因进行定向测序。

结果。作为分子遗传分析的结果, 4个基因变异胸廓发育不良与短肋骨被确定在观察的患者。由于*DYNC2H1*、*DYNC2I2*、*IFT80*和*IFT140*基因的突变, 7名患者被诊断为短肋合并胸廓发育不良3型, 1名患者为11型, 1名患者为2型, 1名患者为9型。在14个核苷酸替换中, 有6个是首次检测到的。与前面描述的样本一样, 在大多数被分析的患者中, 该疾病是由*DYNC2H1*基因突变引起的, 该基因突变导致短肋合并胸廓发育不良3型的发生。基因某些部分发生突变的患者, 其临床表现的严重程度和疾病的病程存在差异。这些突变对其蛋白质产物的功能有不同的影响。

结论。分子遗传学研究的结果扩大了*DYNC2H1*、*DYNC2I2*、*IFT140*等基因的突变范围。这些突变是导致3、11和9型短肋胸廓发育不良的原因, 并证实了在短肋胸廓发育不良的遗传异质性群体中使用外显子测序作为识别突变的主要方法。

关键词: 骨骼纤毛病; 短肋合并胸廓发育不良; 外显子组测序。

引用本文:

Markova TV, Kenis VM, Melchenko EV, Komolkin IA, Nagornova TS, Osipova DV, Semenova NA, Petukhova MS, Demina NA, Zakharova EYu, Dadali EL, Kutsev SI. 骨骼纤毛病的临床和遗传特征研究: 短肋合并胸廓发育不良. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2022;10(1):43–56. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS91116>

收稿日期: 2021年12月26日

审稿日期: 2022年1月28日

出版时间: 2022年3月24日



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

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 экзома как основного метода идентификации мутаций генетически гетерогенной группы торакальных дисплазий с короткими ребрами.

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

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>

论证

纤毛病是由编码初级纤毛各种成分的基因突变引起的一大类遗传疾病,即含有微管的细胞基底膜的顶端生长[1, 2]。纤毛的主要功能是通过表面受体感知细胞外的各种信号,并将其传递到细胞核。纤毛的功能在胚胎和出生后各种器官的发育过程中起着关键作用,包括骨骼的形成,提供软骨骨化[3, 4]。骨骼纤毛病的分类已被反复修订。目前,骨骼纤毛病可分为三组:短肋-胸廓发育不良(SRTD)、Ellis-van Creveld综合征和Sensenbrenner综合征(颅骨外胚层发育不良)。骨骼纤毛病中数量最多的是SRTD。它们是由Jeune等人在1955年首次描述的,在很长一段时间里,这种疾病被称为窒息性胸廓发育不良(Jeune综合征)[5]。然而,到目前为止,已经发现了20种具有常染色体隐性遗传类型的SRTD的遗传变异,并确定了19个负责其发生的基因[6]。这些基因的蛋白产物的主要功能是通过纤毛微管进行各种底物的顺向和逆向运输[2-4]。SRTD的典型临床表现为胸部钟形畸形,导致呼吸系统紊乱,四肢和短指根状缩短。部分患者有多指、肾、肝、视觉器官、心脏和大脑损伤[2, 4, 7]。死亡率高的原因是心脏呼吸功能不全。这是由于胸部狭窄以及肾脏和肝脏的进行性损害造成的[7]。在20-60%的SRTD的不同遗传变异的病人中,死亡发生在新生儿期[1]。该疾病的主要放射学征象是由肋骨缩短引起的胸部发育不全,以及在髌骨的髓臼中形成所谓的三叉戟[8]。

具体的临床特征使有可能在临床检查中怀疑有SRTD。然而,由于不同遗传变异的临床表现和病程的严重程度不同,需要研究其临床特征。这对预测疾病的严重程度和制定治疗和预防措施具有重要意义。

本研究的目的描述由*DYNC2H1*、*DYNC2I2*、*IFT80*、*IFT140*基因突变引起的俄罗斯胸段发育不良伴短肋骨患者的临床和遗传特征。

材料与方 法

对10例无亲属关系的患儿进行综合检查,年龄9天至9岁,均有SRTD表型征象,有多指或无多指。为了阐明诊断,使用了家谱分析、临床

检查、神经学检查(根据标准技术进行情绪与心理领域评估)、X射线和对166个负责遗传性骨骼病理发展的基因进行定向测序。

根据制造商的标准方案,使用DNAEasy套件(QiaGen, 德国)从全血中分离出基因组DNA。在qubit2.0仪器上,按照标准方案使用制造商的试剂(qubit BR, qubit HS)测量DNA和文库的浓度。在样品制备方面,采用了基于目标DNA位点的多重聚合酶链反应技术。新一代测序是在Ion Torrent S5测序仪上进行的,平均覆盖率至少为×80;覆盖率在90-94%以上的目标区域数量。为了对确定的变体进行注释,使用了<http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA>, 2.15.11版提供的命名法。测序数据用Ion Torrent提供的标准自动算法处理。

来自1000个基因组计划、ESP6500和The Genome Aggregation Database v2.1.1的样本被用来估计已识别变体的群体频率,OMIM数据库、HGMD®专业致病变体数据库2021.3版本被用来估计临床意义。遗传变异的致病性和因果关系是根据国际建议对大规模平行测序获得的数据进行解释确定的[9]。

根据Sanger根据制造商在ABI Prism 3500x1设备(Applied Biosystems)上的方案,通过直接自动测序对先证者中已识别的变异、兄弟姐妹和父母的基因分型进行验证。引物序列根据基因靶点的参考序列选择:*DYNC2H1*(NM_001080463), *DYNC2I2(WDR34)*(NM_052844), *IFT80*(NM_020800), *IFT140*(NM_014714)。

结果

我们观察了10例无血缘关系的患者(5例男孩, 5例女孩),其临床和影像学表现均为SRTD或不伴多指畸形。两个孩子的父母有血缘关系。在另外两对夫妇中,由于大孩子在新生儿期和10个月大时死亡,使病史加重,其临床表现与先证者相似。在三对夫妇中,产科病史因自然流产或在妊娠12周前冷冻妊娠而加重,有一次妊娠因胎儿骨骼发育不良的迹象而在妊娠24周因医疗原因终止。只有两个孩子(第3个和第4个先证者)在产前被诊断为SRTD,分别是在妊娠24周和32周。然而,在10例中有7例(70%),在妊娠中期至中期的超声检查中,发现了四肢管状骨

表 1 俄罗斯短肋-胸廓发育不良患者的四个基因的突变谱

先证者	SRTD	基因	核苷酸变化	氨基酸变化	外显子	前面描述的一个变体
1	3型	<i>DYNC2H1</i>	c.5176C>T	p.Arg1726Term	34	+
			c.9044A>G	p.Asp3015Gly	57	+
2	3型	<i>DYNC2H1</i>	c.7972G>C	p.Gly2658Arg	49	-
			c.9044A>G	p.Asp3015Gly	57	+
3	3型	<i>DYNC2H1</i>	c.9044A>G	p.Asp3015Gly	57	+
			c.11341G>A	p.Gly3781Arg	78	-
4	3型	<i>DYNC2H1</i>	c.9044A>G	p.Asp3015Gly	57	+
			c.9710-2A>G	-	62*	+
5	3型	<i>DYNC2H1</i>	c.3059T>G	p. Leu1020Term	21	+
			c.8457A>G	p. Ile2819Met	53	+
6	3型	<i>DYNC2H1</i>	c.2T>C	p. Met1?	1	-
			c.6035C>T	p.Ala2012Val	38	+
7	3型	<i>DYNC2H1</i>	c.1151C>T	p.Ala384Val	8	+
			c.4429A>T	p.Lys1477Term	29	-
8	11型	<i>DYNC2I2</i>	c.1150G>C 纯合子	p. Ala384Pro	7	-
9	2型	<i>IFT80</i>	c.2101G>C 纯合子	p.Ala701Pro	19	+
10	9型	<i>IFT140</i>	c.1052G>T 纯合子	p.Trp351Leu	10	-

注: SRTD——短肋-胸廓发育不良。*62——内含子。

缩短的迹象, 在一些病例中还发现了股骨弯曲和羊水过多。

分子遗传学分析显示, 在我们观察到的患者中, 有四种SRTD的遗传变体。由于*DYNC2H1*、*DYNC2I2*、*IFT80*和*IFT140*基因的突变, 7名患者被诊断为SRTD3型, 1名患者为11型, 1名患者为2型, 1名患者为9型。在14个核苷酸替换中, 有6个是首次检测到的。表 1列出了检测到的核苷酸替换的光谱。

突变最多的是编码动力蛋白复合体重链主运动亚基的*DYNC2H1*基因 (7个错义替换、3个无义突变和1个剪接位点突变), 与SRTD3型的发生有关。同时, 首次发现了四种核苷酸替换变体。在*DYNC2H1*基因的14个等位基因中, 有4个被检测到与其他核苷酸替换物呈复合杂合状态的致病突变c.9044A>G (p. Asp3015Gly), 其中2个为首次鉴定。

在我们的一例患者中, 一个新发现的纯合错义替代c.1150G>C (p. Ala384Pro)被登记在编码动力蛋白复合体中间链的另一个亚基的*DYNC2I2*基因中, 这使得诊断SRTD11型成为可能。

2例患者分别出现SRTD2型和9型, 分别由*IFT80*和*IFT140*基因突变引起, 其蛋白产物参与纤毛运输系统的形成。在2007年Beales等人报道的*IFT80*基因中发现了纯合状态的c.2101G>C (p. Ala701Pro)突变, 在*IFT140*基因中发现了新发现的纯合状态的c.1052G>T (p. Trp351Leu)突变[10]。

我们观察到的患者的临床特征总结在表 2中。

在所有先证者中, 常见的临床表现为不同程度的胸部狭窄和畸形 (图 1)。10个先证者中有3个 (30%) 在新生儿期出现呼吸障碍综合征, 与此相关, 对3个先证者进行了延长的CPAP呼吸支持, 对第6和第9个先证者进行了人工呼吸。尽管如此, 第6个先证者在出生后的第16天就出现了致命的结果。这与肺发育不全和严重的心肺疾病的背景有关。

4例出生2个月的先证者 (1、7、8、9) 在复发性阻塞性支气管炎和复发性肺炎的背景下有呼吸系统疾病, 并进行了无创和有创肺通气。第7个先证者因持续呼吸急促, 5岁时进行了重建胸部手术 (减压胸骨成形术和钛板固定), 之后呼吸功能得到改善。

表2 患者的临床特征

指标	先证者									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	SRTD									
	3型	3型	3型	3型	3型	3型	3型	11型	2型	9型
年龄	3岁	1岁	3岁	8个月	3个月	9天	9岁	1岁	9个月	4个月
性别	M	Ж	Ж	M	Ж	M	M	Ж	M	Ж
血缘亲属关系	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
产前超声检查标志	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
新生儿呼吸窘迫综合征	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
反复发作的呼吸道疾病	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-
增长, SDS	-0.9	-1.09	-1.59	-1.34	-0.13	0.01	0.80	-3.16	-2.61	0.10
胸部狭窄	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
四肢短小	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
短指症	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+
多指畸形	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
髌白的三叉戟	+	+	+	+	+	+	n/d	-	+	n/d
视网膜色素变性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
肾衰竭	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
枕骨大孔狭窄	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
心理运动迟缓	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+

注: SRTD——短肋-胸廓发育不良; M——男性; F——女性; n/d——无数据。

大多数患者的生长都在正常的中低范围内 (-1.59至0.8 SD), 没有明显的缺陷, 只有两个患有SRTD11型和2型的先证者(第8和第9)在出生后的生长分别降低到-3.16和-2.61 SD(第8个和

第9个先证者)。在所有患者中, 有不明显的四肢缩短, 主要是出现肢根型短小。5例患者在临床检查中发现手部短指畸形, 其中1例(第3个先证者)合并双手及左脚轴后多指畸形。



图1 十位胸廓发育不良患者的外观

7例患者的骨盆X光片显示了典型的髌臼三叉戟, 由一个内侧突起和两个外侧骨刺形成。在所研究的病人群体中, 三叉戟的放射学图片略有不同, 但在某种程度上是相当清晰的。这种放射学现象是由髌臼区的骨化引起的。由于这一过程的不规则性, 在直接投影盆腔X光片上可以清楚地看到三个齿突: 内侧的齿突由坐骨切迹的内侧皮质层和髌骨骨化部分的下部轮廓勾勒; 外侧齿突由髌骨骨化部分的髌臼外侧轮廓和髌臼弓勾勒; 中间齿突由髌臼弓和髌骨骨化部分的下侧轮廓勾勒(图2)。这种症状在出生时就可以观察到, 在婴儿期更加明显, 后来随着髌臼软骨元素的骨化, 齿突也逐渐变平。因此, 当怀疑大龄儿童有SRTD时, 有必要对髌关节X光片进行回顾性分析, 以帮助确定特征性的放射学图片, 并为随后的遗传学检查证实临床和放射学诊断。

所有的先证者都表现为肋骨的横向尺寸缩小, 肋骨缩短和水平排列, 肋骨呈圆柱形或钟形, 一些患者的前肋骨增厚(图3)。第3个先证者被诊断为先天性双侧髌关节脱位, 对其进行保守治疗, 效果良好。

我们观察到的第10个先证者与新发现的 *IFT140* 基因纯合突变一起, 除了典型的临床表现外, 还表现为肾功能不全、视网膜色素



图2 一名3个月大的胸廓发育不良患者的左髌关节X光片中的三叉戟症状(用红色标出)

变性、早期精神运动发育迟缓等骨骼外表现。1970年, F. Mainzer和R.M. Saldino首次描述了具有这种症状组合的病人, 因此称为Mayzer-Saldino综合征[11]。然而, 在OMIM目录中, 它被指定为SRTD9型伴或不伴多指畸形。这名先证者的父母没有表明有直接的血缘关系, 但他们的国籍是印古什人, 居住在共和国的一个小领土上, 人口为515 000人。女孩从出生起就存在胸部畸形和四肢缩短的现象, 在1个月大时, 缺乏凝视和眼球浮动现象变得很明显。在3个月大时因阻塞性支气管炎而进行的住院检查中, 看到了SRTD的放射学症状, 超声扫描显示了直径达0.2 cm的肾脏

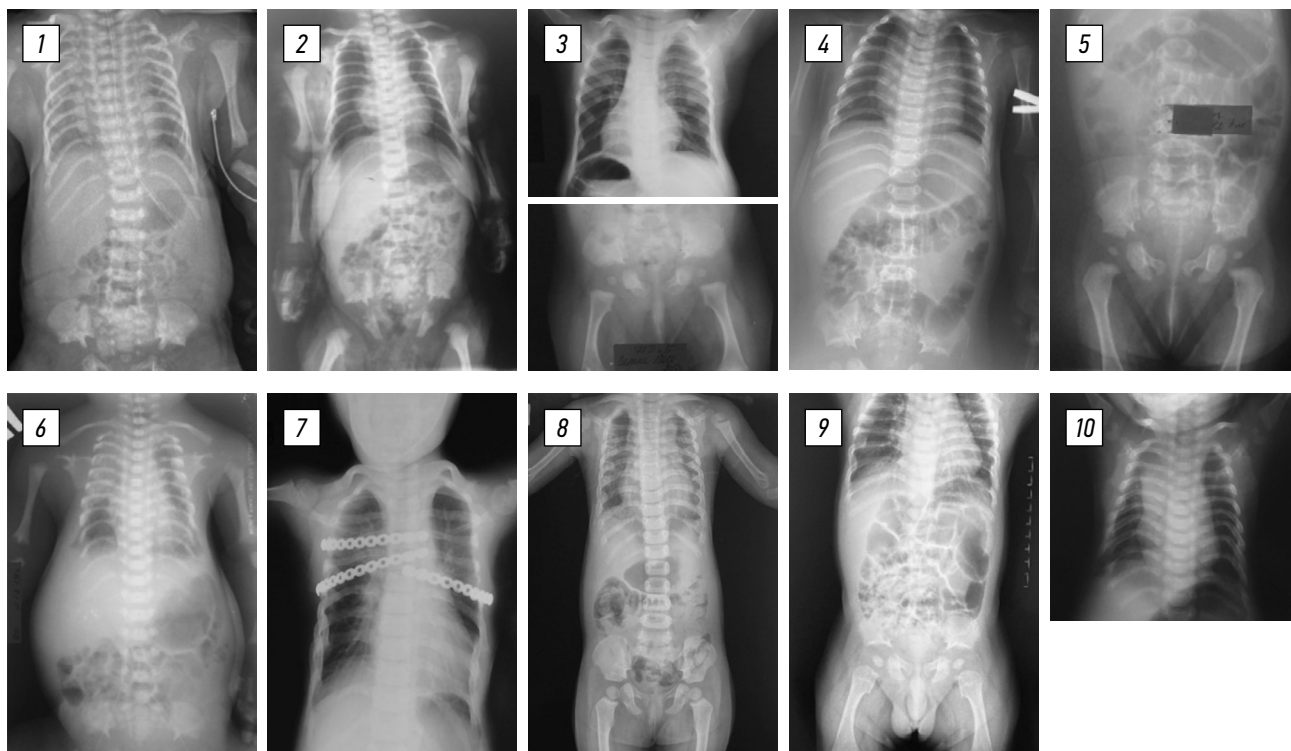


图3 十名胸廓发育不良患者的胸部和髌部X光片

囊肿和脾脏肿大。尿检显示蛋白尿高达0.2 g/L, 诊断为双侧髓质肾癌II级, 慢性肾脏病III期和肾动脉高血压, 双眼视网膜色素变性和高度远视。该患儿自出生以来肌肉张力低, 精神运动发育迟缓: 从一岁起就能独立坐着, 从两岁起就能走路。

患有SRTD2型的第9个先证者, 由于IFT80基因的同源突变, 从出生起就有严重的呼吸衰竭和骨科并发症, 包括狭窄和颈椎压迫。计算机断层扫描显示多发性肺不张和C₁椎体后弓的异常, 并伴有椎管狭窄, 在6个月大时, 该男孩需要进行颅椎减压手术和长时间的气管插管。由于明显的弥漫性肌肉低血压, 儿童的精神运动发展出现严重的延迟: 他不能抱头, 不能翻身和坐着。

因此, 我们对10名俄罗斯患者的临床遗传学和放射学特征进行了分析。这些患者患有由DYNC2H1、DYNC2I2、IFT80、IFT140基因突变引起的胸廓发育不良2型、3型、9型和11型伴或不伴多指畸形。在7例患者中, DYNC2H1基因的纯合和复合杂合突变导致该病, 其中6例突变是首次登记的。有研究人员认为, 在一个基因的特定区域发生突变, 影响个别蛋白域的功能, 患者的临床表现的严重程度和疾病的过程存在差异。临床遗传学分析表明, IFT80和IFT140基因突变的患者有更严重的骨骼损伤, 并可能合并肾脏和视力损伤以及基枕部狭窄和心理语言发育延迟。

讨论

伴有或不伴有多指畸形的短肋-胸廓发育不良(SRTD)是一组由纤毛功能受损引起的骨骼纤毛病, 纤毛在软骨形成和生长板结构的过程中以及在软骨细胞分化和增殖所需的Hedgehog和Wnt信号通路的调节中起着至关重要的作用[4]。在纤毛中起作用的所有蛋白质都被归入三个主要的复合体。第一个复合体包括纤毛基体和基部的结构蛋白; 第二个复合体包括与运输底物结合的运动蛋白(dynein-2和kinesin-2); 第三个复合体包括形成微管运输系统的蛋白。这类疾病主要是由于编码运动蛋白动力蛋白的基因突变或沿着纤毛微管进行顺向(从纤毛基部到纤毛尖端)和逆向(从纤毛尖端到纤毛基部)运输的基因突变引起的, 其由IFT-B和IFT-A两个复合体

介导的[3]。纤毛的结构示意图和基因的蛋白产物的定位见图4。

在我们的样本中, 70%的患者的SRTD是由负责3型疾病发生的DYNC2H1基因突变引起的。这与其他作者在33-61%的患者中记录到该基因突变的数据相一致[4, 7, 12]。DYNC2H1基因由90个外显子组成, 编码动力蛋白复合体的主亚基——细胞质动力蛋白-2的重链1, 由4314个氨基酸组成。其结构域包括N端区域-1(DHC_N1)和熟料区域-2(DHC_N2), 六个ATP水解域, 一个核心域和一个C端域[4]。我们在7名患者中发现了11个突变, 其中4个是首次检测到的(图5)。在7例先证者中, 有4例检测到先前描述的突变c.9044A>G(p.Asp3015Gly), 这在欧洲国家的SRTD患者中很常见。因此, N. Dagonneau等人于2009年在法国患者中发现该突变, M. Schmidts等人于2013年在荷兰患者中发现, A. Cechová等人于2019年在捷克患者中发现该突变[12-14]。此外, 根据W. Zhang等人的研究, 2018年, 在《骨骼发育不良国际登记》(International Register of Skeletal Dysplasia[4])档案中, 在欧洲出生的5例SRTD新生儿中发现了这种突变。在功能分析中, 我们发现Asp3015Gly的取代导致DYNC2H1蛋白两个 α -螺旋的氢键破坏, 其构象改变, 破坏了运动复合体与微管的连接能力[13]。尽管错义突变c.9044A>G(p.Asp3015Gly)在SRTD患者中多次被发现, 但在任何患者(包括我们的样本)中都没有记录到它处于纯合状态。这可能是一种与胎儿发育不相容的基因致命变异。

由DYNC2H1基因突变引起的SRTD的特点是病程的严重程度从轻度到重度不等, 导致早期因严重肺功能障碍而死亡。临床表现的严重程度可能与突变对动力蛋白功能的各种影响有关。因此, 第7个先证者中(一名进行了胸部重建手术的9岁男孩)发现p.Ala384Val和p.Lys1477Term突变破坏了重链N端结构域的功能。这些结构域参与了同型二聚体化和与动力蛋白复合体辅助亚基的结合[15]。第一个突变是在围产期致命多指短肋综合征患者中描述的, 第二个突变是我们首次发现的[16-18]。在4个先证者中(1、3、5、6), 其中一个等位基因在ATP水解域发现了错义和无义突变, 其中一个p.Ala2012Val突变在新生儿期

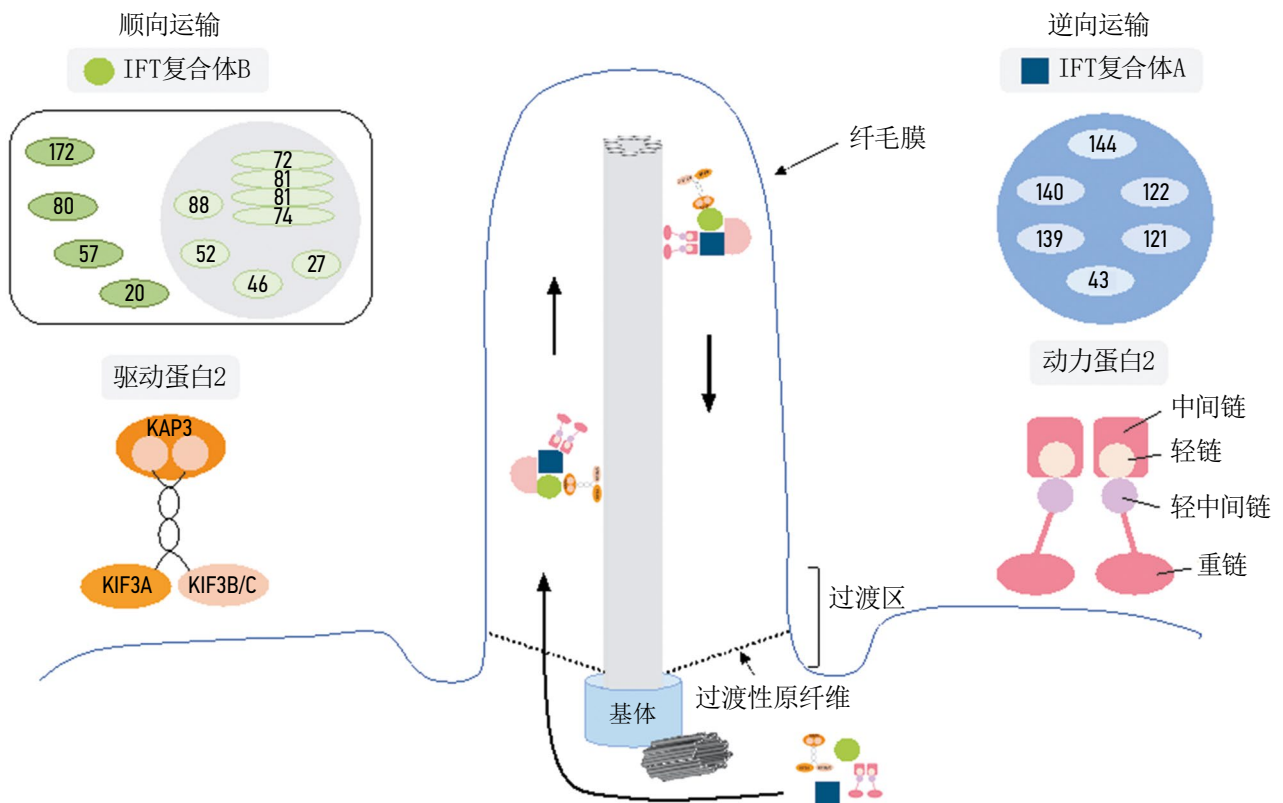


图 4 纤毛结构示意图

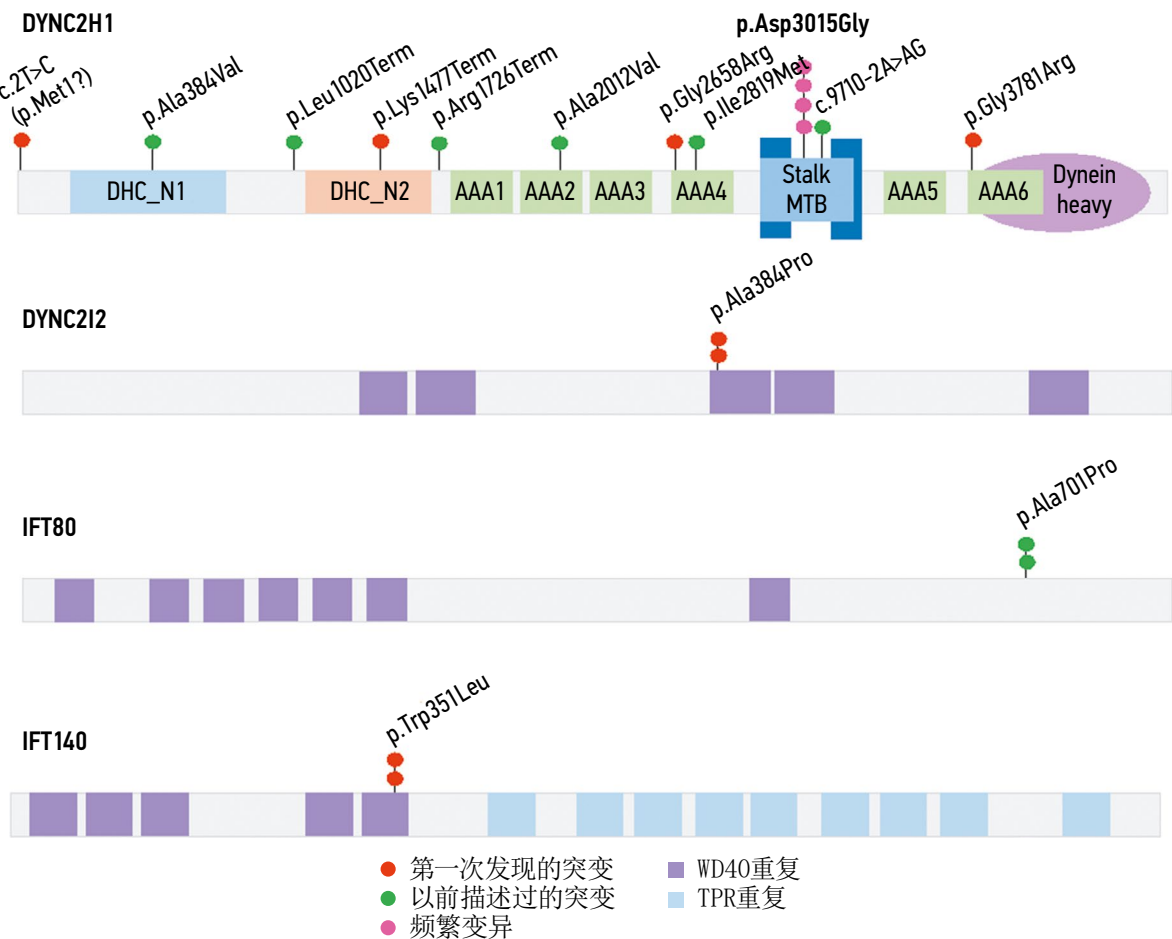


图 5 俄罗斯短肋-胸廓发育不良患者DYNC2H1、DYNC212、IFT80、IFT140蛋白结构域氨基酸置换的定位

是致命的。有人认为,在AAA结构域的氨基酸替换的定位可能会抑制ATP水解与能量转换,从而使复合体沿微管运动[19]。

患者的存活率取决于呼吸道并发症,因为他们缺乏纤毛虫病的细胞外表现,证实了在*DYNC2H1*基因突变的情况下存在重要的基因型—表型相关性,但由于后期有发病的风险,有必要长期随访[7, 12]。

*DYNC2I2*基因突变引起的SRTD11型是该组疾病中第二常见的,占文献中描述的所有病例的10%[20]。然而,在我们的样本中,只有一位患者发现了这种基因的突变。*DYNC2I2*基因编码一个包含536个氨基酸的蛋白,属于WD重复序列蛋白家族的成员,包含5个WD40结构域(40个氨基酸重复序列),有助于形成异三聚体多蛋白复合体[21]。该基因的蛋白产物是动力蛋白运动复合体的中间链,其主要功能是识别和结合运输的底物。

C. Huber等人在2013年首次鉴定出*DYNC2I2*基因突变,之后才知道该类型的大多数患者由于严重呼吸障碍在新生儿期后无法存活[21]。第8个先证者(1岁4个月大的女孩,父母为二表兄妹)发现*DYNC2I2*—c.1150G>C (p.Ala384Pro)基因7外显子纯合状态出现了新的突变。孩子是第二次怀孕生的。因为胎儿有骨骼发育不良的迹象,这位母亲第一次怀孕在24周时终止。先证者的病程特点是在肺炎和肺部发育不全的背景下,由于呼吸系统疾病的增加,病情严重,患儿多次在重症监护病房住院。尽管进行了治疗,但死亡结果发生在2岁8个月大。在*DYNC2I2*基因先端发现的p.Ala384Pro错义取代改变了WD40重复序列的氨基酸序列。D. Li和R. Roberts认为,这可能会导致这些重复序列介导的蛋白-蛋白相互作用和蛋白质负载的结合被破坏[22] (见图5)。

*ITF80*基因的突变导致SRTD的一个罕见的变体,即短肋骨伴或不伴有多指畸形2型。2007年,Beatles等在三个血亲家族中首次发现了该基因的突变[10]。目前*ITF80*基因有16个已知的突变[23]。*ITF80*基因编码由777个氨基酸组成的蛋白质,是IFT-B顺向运输复合物的组成部分。我们在第9个先证者中发现的纯合突变c.2101G>C (p.Ala701Pro)是2007年Beatles等人在巴基斯坦一个血亲家庭的两个兄弟姐妹中发现的[10]

(见图5)。我们观察到的第9个先证者的父母也有血缘关系。在他们的病史中,有一个在新生儿期有类似症状的兄弟先证者死亡的病例。该男孩一出生就被诊断为呼吸系统疾病综合征,为此他进行了20天的人工呼吸,随后进行呼吸支持CPAP。6个月时,由于枕骨大孔明显狭窄伴颈髓受压,他接受了紧急手术,随后呼吸衰竭增加,实施了气管切开术。2009年B. Tüysüz等人在一名4.5岁土耳其女孩的*ITF80*基因p.H105Q纯合突变中发现了类似的寰枢椎不稳伴脊髓压缩的并发症,此前在SRTD中未见报道[24]。这些数据综合起来可能表明SRTD2型的病程特点。

*IFT140*基因的突变是另一种罕见的SRTD9型的原因(以前被描述为Mainzer-Saldino综合征或Conorenal综合征)由于在出生一年后发现掌骨和指骨的锥形骨骺这一影像学特征[11, 25]。除了胸椎发育不良的症状,这种类型的患者还具有明显的骨骼外表现,表现为慢性肾衰竭和发生在儿童早期的严重视网膜色素变性。一些患者还表现为身材矮小、小脑共济失调和肝脏纤维化。

*IFT140*基因由31个外显子组成,编码含有5个WD40重复序列和9个四四肽重复序列结构模体(TPR—tetratricopeptide repeat)的1462个氨基酸的蛋白质,其提供蛋白质蛋白质的相互作用,并参与纤毛的IFT-A逆向运输复合体[26]。我们样本的第10个先证者显示了一个之前未描述的外显子10 c.1052G>T (p.Trp351Leu)纯合突变。该突变破坏了WD-重复序列的功能(见图5)。这种类型的SRTD最初表现为出生后严重的视网膜营养不良,后来在反复呼吸系统疾病的背景下发现了胸部发育不良的骨骼体征和肾功能不全的症状。在疾病的初始阶段,早期视网膜退行性病变的症状导致先证者怀疑莱伯先天性黑内障(LCA)。尽管在少数病例中,80型视网膜色素营养不良可能是由*IFT140*基因突变引起的这组疾病的孤立等位变异。所有已知的SRTD9型病例都伴有典型的骨骼特征和儿童在生命的前10年发生终末期肾功能衰竭[26, 27]。

结论

本文对10例骨骼纤毛病(短肋-胸廓发育不良)的4个遗传变异进行了临床和遗传学分析。鉴定了6个新发现的核苷酸取代位点,并讨论了

它们对蛋白质产物功能的影响机制。与以前描述的病人样本一样,在分析的样本中,一半以上的病例是由于*DYNC2H1*基因的突变而导致SRTD3型的发生。这种变异体的主要临床和放射学表现的特点是胸廓呈钟形畸形,肋骨短小,导致呼吸困难,四肢短小和指过短,以及髌骨髌臼处出现三叉戟。研究表明,基因某些部分发生突变的患者在临床表现的严重程度和病程方面存在差异。这些基因对其蛋白质产品的功能产生不同的影响。SRTD2型患者存在*IFT80*基因突变导致枕骨大孔狭窄的并发症。在*IFT140*基因突变引起的SRTD9型患者中,证实存在多器官损伤,骨骼发育不良的症状与肾脏、视网膜、肝脏、大脑的病理相结合。分子遗传学研究的结果扩大了导致SRTD3型、11型和9型的*DYNC2H1*、*DYNC212*和*IFT140*基因的突变谱,证实了外显子组测序作为识别遗传异质性SRTD组突变的主要方法的重要性。

REFERENCES

- 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
- Schmidts M. Clinical genetics and pathobiology of ciliary chondrodysplasias. *J Pediatr Genet*. 2014;3(2):46–94. DOI: 10.3233/PGE-14089
- 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
- 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
- Jeune M, Beraud C, Carron R. Dystrophie thoracique asphyxiante de caractère familial. *Arch Fr Pediatr*. 1955;12(8):886–891.
- 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>
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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

附加信息

资金来源。 国家预算资金。

利益冲突。 作者声明,不存在与本文发布有关的明显和潜在利益冲突。

伦理审查。 该研究是根据《赫尔辛基宣言》的建议进行的,并得到了联邦国家预算科学机构Medical Genetic Research Center当地伦理委员会的批准(2021年3月12日第2021-3号记录)。

患者的法定代表人对血样的分子遗传学检测给予了书面的知情同意,并允许匿名公布结果。

作者的贡献。 *T.V. Markova, V.M. Kenis, I.A. Kholmkin*——负责研究设计的制定,文献综述,文章正文的撰写和编辑。*E.V. Melchenko, D.V. Osipova, N.A. Semenova, M.S. Petukhova, N.A. Demina*——负责临床资料的收集和处理,对所得数据进行分析。*T.S. Nagornova*——负责实验室分子遗传学诊断,分析研究结果,撰写文章正文。*E.Yu. Zakharova, E.L. Dadali, S.I. Kutsev*——负责研究思路的制定,文章正文的编辑。

所有作者都对文章的研究和准备做出了重大贡献,在发表前阅读并批准了最终版本。

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. Jeune M., Beraud C., Carron R. Dystrophie thoracique asphyxiante de caractère familial // *Arch. Fr. Pediatr.* 1955. Vol. 12. No. 8. P. 886–891.
6. 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>
7. 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
8. 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
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. Vol. 17. No. 5. P. 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30
10. 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
11. 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
12. 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
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. Vol. 84. No. 5. P. 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. Vol. 120. No. 4. P. 124–130. DOI: 10.14712/23362936.2019.17
15. 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
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. Vol. 447. P. 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. Vol. 20. No. 12. P. 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. Vol. 40. No. 8. P. 972–983. DOI: 10.1002/pd.5717

19. 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
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. Vol. 93. No. 5. P. 932–944. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.10.003
21. 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- κ B pathway in cilia // *Am. J. Hum. Genet.* 2013. Vol. 93. No. 5. P. 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. Vol. 58. No. 14. P. 2085–2097. DOI: 10.1007/pl00000838
23. 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

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

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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

AUTHOR INFORMATION

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

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

ОБ АВТОРАХ

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

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