

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-48-55



Клинико-генетические характеристики дистальных артрогрипозов, обусловленных мутациями в гене *PIEZO2*

Т. В. Маркова¹, Е. Л. Дадали¹, С. С. Никитин¹, А. Ф. Муртазина¹, О. Л. Миронович¹, И. В. Канивец²

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²Медико-генетический центр «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8 корп. 5

Контакты: Елена Леонидовна Дадали genclinic@yandex.ru

Мутации в гене *PIEZO2*, участвующем в формировании механочувствительного катионного канала, обуславливают возникновение дистальных артрогрипозов (ДА) 3-го и 5-го типов и синдрома Мардена–Уокера, наследующихся аутосомно-доминантно, и аутосомно-рецессивного ДА с нарушением тактильной и проприоцептивной чувствительности. Представлены клинико-генетические характеристики 2 пациентов с аутосомно-доминантным ДА и 1 пациента с аутосомно-рецессивным ДА. В результате проведения секвенирования экзона у пациентов с аутосомно-доминантным ДА обнаружены вновь выявленная нуклеотидная замена с. 8238G>A (p.Trp2746*, NM_022068.3) и ранее описанная мутация с. 8181_8183delAGA (p.Glu2727del, NM_022068.3) в 52-м экзоне гена *PIEZO2*. У 3-го пациента обнаружены 2 вновь выявленные мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: делеция 4 нуклеотидов, приводящая к сдвигу рамки считывания в 14-м экзоне, с.1863_1866delTCAG (p.Ser621fs, NM_022068) и делеция с предполагаемыми координатами 10785050–10789339 п. о. (NM_022068; LOD 2.40), захватывающая 15–16-й экзоны гена *PIEZO2*. Подтверждено предположение о том, что гетерозиготные мутации чаще локализуются в 52-м экзоне гена *PIEZO2* и нарушают аминокислотную последовательность С-концевого участка белковой молекулы, в то время как у больных с аутосомно-рецессивным типом наследования мутации чаще обнаруживаются области N-концевого или центрального участка.

Ключевые слова: дистальный артрогрипоз, механочувствительный рецептор, ген *PIEZO2*, мутации, механотрансдукция

Для цитирования: Маркова Т. В., Дадали Е. Л., Никитин С. С. и др. Клинико-генетические характеристики дистальных артрогрипозов, обусловленных мутациями в гене *PIEZO2*. Нервно-мышечные болезни 2021;11(2):48–55. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-48-55.

Clinical and genetic characteristics of distal arthrogryposis caused by mutations in the *PIEZO2* gene

T. V. Markova¹, E. L. Dadali¹, S. S. Nikitin¹, A. F. Murtazina¹, O. L. Mironovich¹, I. V. Kanivets²

¹Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

²Medical Genetic Center “Genomed”; Build. 5, 8 Podolskoe Shosse, Moscow 115093, Russia

Contacts: Elena Leonidovna Dadali genclinic@yandex.ru

Mutations in the *PIEZO2* gene, which is involved in the formation of the mechanosensitive cation channel Piezo2, can cause distal arthrogryposis type 3 (Gordon’s syndrome), type 5, and Marden–Walker syndrome. Clinical and genetic characteristics of two patients with distal arthrogryposis with autosomal dominant inheritance and one with autosomal recessive inheritance are presented. Exome sequencing in one case revealed a de novo mutation in exon 52 of the *PIEZO2* gene c.8238G>A (p.Trp2746*, NM_022068.3), in the second, a known deletion of three nucleotides in exon 52 of the *PIEZO2* gene c.8181_8183delAGA (p.Glu2727del, NM_022068.3) was found, in the third, two mutations in the compound heterozygous state – a deletion of four nucleotides leading to a shift in the reading frame in c.1863_1866delTCAG (p.Ser621fs, NM_022068) and a deletion with putative coordinates 10785050–10789339 bp, spanning 15–16 exons of the *PIEZO2* gene (NM_022068; LOD 2.40). The third patient was found to have two newly detected mutations in the compound heterozygous state – a deletion of four nucleotides, leading to a shift in the reading frame in exon 14, p.1863_1866delTCAG (p.Ser621fs, NM_022068) and a deletion with assumed coordinates 10785050–10789339 b. o., (NM_022068; LOD 2.40), spanning 15–16 exons of the *PIEZO2* gene. The previous assumption was confirmed that heterozygous

mutations are more often localized in exon 52 of the *PIEZO2* gene and disrupt the amino acid sequence of the C-terminal region of the protein molecule, while in patients with an autosomal recessive mode of inheritance of the mutation, the N-terminal region is more often found.

Key words: distal arthrogryposis, mechanosensitive receptor, gene *PIEZO2*, mutations, mechanotransduction

For citation: Markova T.V., Dadali E.L., Nikitin S.S. et al. Clinical and genetic characteristics of distal arthrogryposis caused by mutations in the *PIEZO2* gene. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(2):48–55. (In Russ). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-48-55.

Введение

Дистальные артрогрипозы (ДА) — группа генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся врожденными контрактурами суставов в сочетании с неврологической симптоматикой [1, 2]. К настоящему времени описано 14 генетических вариантов и идентифицировано 8 генов, ответственных за возникновение ауtosомно-доминантных ДА. Третий и пятый типы ДА являются аллельными вариантами, обусловленными мутациями в гене *PIEZO2* (OMIM: 600692) на хромосоме 18p11.22–11.21. Основные клинические проявления этих вариантов ДА сходны и различаются частотой встречаемости отдельных симптомов [3]. Так, при 3-м варианте ДА, описанном в 1969 г. в семье с наличием больных в 3 поколениях [4], наряду с типичными клиническими проявлениями ДА у 3 больных членов семьи отмечалась расщелина неба. Особенности клинических проявлений ДА 5-го типа, сопровождавшегося птозом, офтальмоплегией и кератоконусом, впервые описали J.G. Hall и соавт. в 1982 г. [5]. Мутации в гене *PIEZO2* обнаружены также у пациента с ДА в сочетании с блефарофимозом, микрогнатией, гипотонией мышц лица, кифосколиозом и деформацией грудной клетки [6]. Кроме того, гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в этом гене приводят к возникновению редкого ауtosомно-рецессивного варианта ДА с нарушением тактильной и проприоцептивной чувствительности (OMIM: 617146) [7]. Ген *PIEZO2* содержит 52 экзона и кодирует белковый продукт, состоящий из 2800 аминокислотных остатков, сформированных в 31 трансмембранный домен. Белок, кодируемый геном *PIEZO2*, функционирует как часть механически активируемых катионных каналов, которые преобразуют механическую энергию в сенсорные афферентные импульсы. Открытие поры канала возникает в ответ на механическое искривление мембран клеток. В нервной системе белок экспрессируется в дорсальных ганглиях, которые передают информацию от механических, температурных и химических раздражителей [8, 9]. Нарушение функции каналов приводит к изменению процесса проприоцепции и препятствует нормальному развитию мышц как во внутриутробном, так и в постнатальном периоде. Показано, что механочувствительные катионные каналы играют ключевую роль в функционировании нервно-мышечной и дыхательной системы. К настоящему времени в гене *PIEZO2*

идентифицировано 35 разных мутаций, большая часть которых являются миссенс-заменами в гетерозиготном состоянии. Последние годы предпринимаются попытки клинико-генетических корреляций, направленных на анализ особенностей фенотипических проявлений у больных с разными типами и локализацией мутаций. Выявление особенностей направлено на оптимизацию диагностики, оценку спектра клинических проявлений этих аллельных вариантов ДА и совершенствование представлений об их патогенетических механизмах.

Целью работы явилось описание клинико-генетических характеристик 3 российских пациентов с ауtosомно-доминантным и ауtosомно-рецессивным типом наследования ДА, обусловленных разными мутациями в гене *PIEZO2*.

Материалы и методы

Обследованы 3 пациента: 2 девочки в возрасте 1 года 4 мес и 3 лет и мальчик 1 года 3 мес из неродственных семей, проживающих на территории РФ и находящихся под наблюдением в научно-консультативном отделе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с разными фенотипическими проявлениями ДА, обусловленными мутациями в гене *PIEZO2*. Диагноз устанавливался на основании данных генеалогического анализа, неврологического осмотра и результатов молекулярно-генетического анализа. У 1 пациента проведена электромиография.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе Illumina NextSeq500 методом парно-концевого чтения (2×75 п. о.). Среднее покрытие полного экзона пациента составило ×98,5, количество таргетных областей с покрытием ≥×10–93,16 %, равномерность покрытия (uniformity Pct >0,2*mean) — 83,4 %.

Для картирования полученных последовательностей на референсный геном hg19 использовали программное обеспечение BWA. Для дальнейшего анализа выявленных вариантов применяли алгоритмы GATK. Аннотация вариантов проведена с использованием программного обеспечения Illumina BaseSpace® Variant Interpreter. Патогенность не синонимичных

не классифицированных ранее по патогенности вариантов определяли с использованием программ прогнозирования Polyphen2, MutationTaster, Provean и SIFT. Выявленные у пациентов варианты были верифицированы с использованием метода прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе ABI3130 Genetic Analyser.

От родителей пациентов было получено письменное согласие на проведение исследования, обработку и представление полученных данных.

Результаты

У 2 наблюдаемых нами пациентов мутации в гене *PIEZO2* обнаружены в гетерозиготном состоянии, что позволило диагностировать аутосомно-доминантный вариант болезни (пробанды 1 и 2), а у 1 – в компаунд-гетерозиготном состоянии, характерном для аутосомно-рецессивного типа наследования (пробанд 3).

Приводим описание клинико-генетических характеристик наблюдаемых пациентов.

Пробанд 1. Девочка, проконсультирована в возрасте 3 мес и 1 года 4 мес по поводу уточнения диагноза. Родилась в браке молодых родителей, не связанных кровным родством, от 2-й беременности, протекавшей на фоне фетоплацентарной недостаточности, маловодия, тромбофилии; роды путем экстренного кесарева сечения на сроке 36 нед. Имеет здоровую сестру 7 лет. При проведении ультразвукового исследования плода на сроке 35 нед диагностирована варусная деформация стоп. Масса тела при рождении составляла 1900 г, длина – 43 см, окружность головы – 31 см, окружность груди – 27 см. Оценка по шкале Апгар – 6/6 баллов. С рождения диагностированы ишемическое поражение

мозга и двусторонняя мышечная косолапость. В связи с дыхательными расстройствами переведена на искусственную вентиляцию легких на 1 сут. Раннее развитие: голову держит с 2 мес, садится с 7 мес, встает у опоры и ходит с поддержкой с 1 года. С 1 года 3 мес говорит несколько слов. При осмотре в 1 год 4 мес: рост 76 см, масса тела 7200 г, большой родничок открыт, но не выбухает и не пульсирует. Контрактуры коленных, голеностопных и межфаланговых суставов пальцев кистей, клинодактилия пятых пальцев. Выявлены дизморфические черты строения лица: маленький разрез глаз, диспластичные низко посаженные ушные раковины, короткий вздернутый нос, а также укорочение шеи, уплотнение кожи в пояснично-крестцовой области и области бедер с наличием характерных ямок (рис. 1). При неврологическом осмотре обнаружена умеренно выраженная офтальмоплегия. Сухожильные рефлексы с ног и рук вызываются, тонус в ногах повышен, патологических стопных знаков нет.

При проведении клинического секвенирования экзозома выявлена ранее не описанная мутация в 52-м экзоне гена *PIEZO2* с. 8238G>A (р. Trp2746*, NM_022068.3), приводящая к преждевременной терминации трансляции в 2746-м кодоне гена. Наличие мутации у ребенка подтверждено секвенированием по Сэнгеру. У родителей данной мутации не обнаружено, что предполагает ее происхождение *de novo*.

Пробанд 2. Мальчик, осмотрен в 6 мес и в 1 год 3 мес. Ребенок родился от 5-й беременности в браке здоровых родителей, не связанных кровным родством. В семье есть 3 старших здоровых сибса: 2 сестры и брат. Беременность протекала на фоне фетоплацентарной

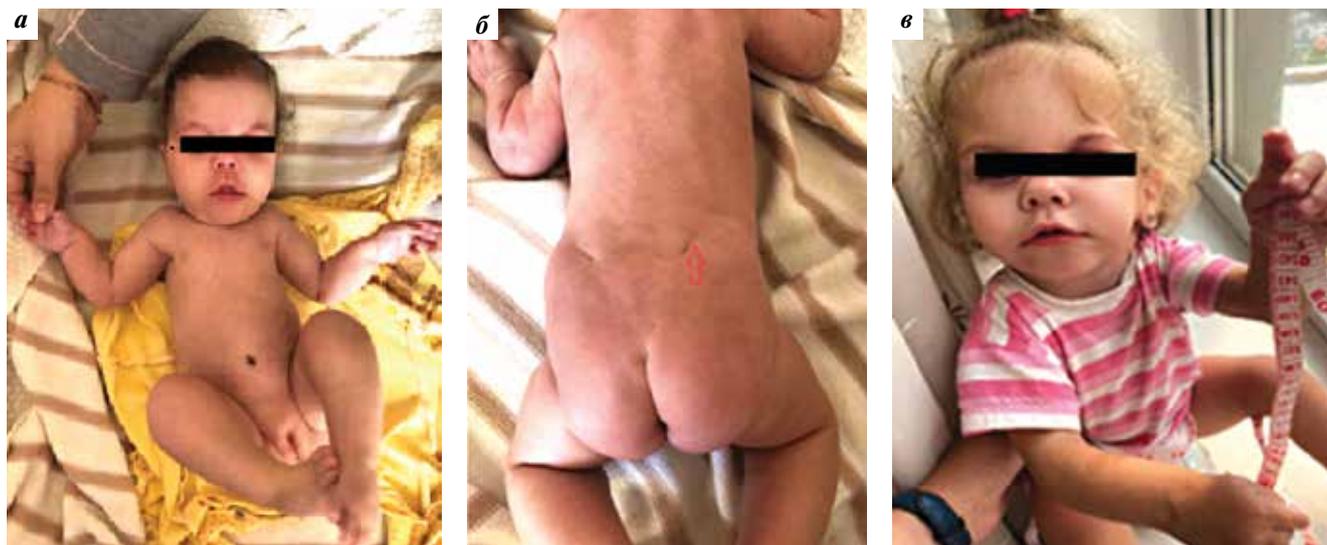


Рис. 1. Фенотип пробанда 1, девочка с дистальным артрогрипозом с аутосомно-доминантным наследованием, обусловленным nonsense-мутацией в гене *PIEZO2*, в возрасте 3 мес (а, б) и 1 год 4 мес (в): а – короткий вздернутый нос, укорочение шеи, контрактуры в межфаланговых и лучезапястных суставах; б – уплотнение кожи в пояснично-крестцовой области с наличием характерных ямок

Fig. 1. Phenotype of proband 1, a girl with distal arthrogyriposis with autosomal dominant inheritance caused by nonsense mutation in the *PIEZO2* gene, at the age of 3 months (a, b) and 1 year 4 months (c): a – short snub nose, shortening of the neck, contractures in the interphalangeal and wrist joints; b – thickening of the skin in the lumbosacral region with the presence of specific pits

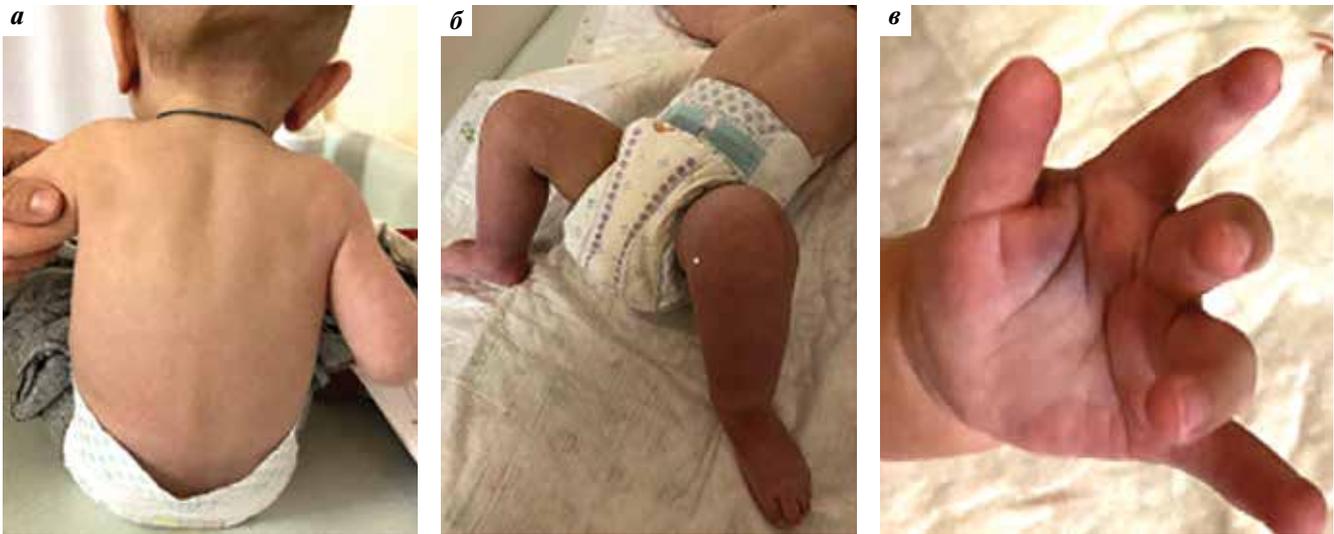


Рис. 2. Фенотип пробанда 2, мальчик 1 год 3 мес с аутомно-доминантным дистальным артрогрипозом, обусловленным миссенс-мутацией в гене *PIEZO2*: а – низко расположенные ушные раковины, короткая шея, формирующий кифоз грудного отдела позвоночника; б – контрактуры тазобедренных, коленных суставов; в – контрактуры межфаланговых суставов, в пальцах кистей нет сгибательных складок

Fig. 2. Phenotype of proband 2, a boy age 1 year and 3 months, with autosomal dominant distal arthrogyriposis caused by a missense mutation in the *PIEZO2* gene: а – low auricles, short neck, forming kyphosis of the thoracic spine; б – contractures of the hip and knee joints; в – contractures of the interphalangeal joints, there are no flexion folds in the fingers of the hands

недостаточности, во II триместре при ультразвуковом исследовании плода обнаружено укорочение длинных трубчатых костей. Роды на 38-й неделе беременности, путем экстренного кесарева сечения в связи с угрозой возникновения преэклампсии. Масса тела при рождении составила 2800 г, длина – 46 см, окружность головы – 32 см, окружность груди – 28 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. С рождения диагностированы двусторонняя варусная деформация стоп, контрактуры коленных, голеностопных и межфаланговых суставов кистей, головчатая гипоспадия, микрогнатия, деформация ушных раковин. Раннее развитие: голову держит с 4 мес, пытается садиться. В 5 мес проведена ахиллотомия после гипсования.

При осмотре: рост 63 см, масса тела 5670 г, окружность головы 42,5 см. Череп брахицефальной формы. Отмечались дизморфические черты строения: микрогнатия, арковидное небо, треугольное лицо, низко расположенные ушные раковины, поперечные ладонные складки. Контрактуры тазобедренных, коленных и межфаланговых суставов, в пальцах кистей нет сгибательных складок, формирующий кифоз грудного отдела позвоночника (рис. 2). Незначительное повышение тонуса мышц нижних конечностей. Осмотр офтальмолога выявил признаки незрелости сетчатки.

При проведении секвенирования клинического экзона обнаружена описанная ранее как патогенная делеция 3 нуклеотидов в 52-м экзоне гена *PIEZO2* с. 8181_8183delAGA (р. Glu2727del, NM_022068.3) в гетерозиготном состоянии. Данная мутация была описана ранее [3]. Наличие мутации у ребенка подтверждено секвенированием по Сэнгеру, у родителей мутации не выявлено.

Пробанд 3. Девочка 3 лет, единственный ребенок в семье. Родилась от молодых здоровых родителей, не связанных кровным родством. Беременность протекала со слабым шевелением плода. Ультразвуковое исследование плода на 21-й неделе беременности выявило варусную деформацию стоп. Роды на 42-й неделе, самостоятельные. Масса тела при рождении составила 2948 г, длина – 49 см, отмечалось тугое обвитие пуповиной. Закричала после реанимационных мероприятий. Оценка по шкале Апгар – 6/7 баллов. Подтвердилось наличие выраженной варусной деформации стоп. Раннее развитие с выраженной задержкой: голову держала с 1 года 2 мес, садится с 1 года 8 мес, самостоятельно не ходит, передвигается на небольшие расстояния только с поддержкой. В течение жизни перенесла несколько операций по исправлению деформации стоп. Сформирована фразовая речь, однако отмечаются частые речевые персеверации, не выговаривает несколько букв. При осмотре: умеренно выраженная мышечная слабость и гипотония, больше выраженная в ногах и кистях. Сохраняется нерезко выраженная варусная деформация стоп. Сухожильные рефлексы с рук и ног вызываются. Ринопалата, снижение небного и глоточного рефлекса. Сколиоз S-образный в грудном и поясничном отделах с углом искривления 36° (рис. 3). На рентгенограмме позвоночника выявлена клиновидная деформация тел позвонков.

При проведении секвенирования экзона выявлено 2 мутации в гене *PIEZO2* в компаунд-гетерозиготном состоянии: делеция 4 нуклеотидов, приводящая к сдвигу рамки считывания в 14-м экзоне, с.1863_1866delTCAG (р.Ser621fs, NM_022068) и делеция с предполагаемыми



Рис. 3. Пробанд 3, девочка 3 лет с аутосомно-рецессивным дистальным артрогрипозом, обусловленным вновь выявленными мутациями в гене *PIEZO2* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Короткая шея, сколиоз в грудном и поясничном отделах

Fig. 3. Proband 3, a 3-years-old girl with autosomal recessive distal arthrogryposis caused by newly identified mutations in the *PIEZO2* gene in a compound heterozygous state. Short neck, thoracic and lumbar scoliosis

координатами 10785050–10789339 п. о., захватывающая 15–16-й экзоны гена *PIEZO2* (NM_022068; LOD 2.40). Наличие делеции 4 нуклеотидов в гене в гетерозиготном состоянии подтверждено секвенированием по Сэнгеру и выявлено у одного из родителей в гетерозиготном состоянии.

Обсуждение

Piezo2 — быстро адаптирующийся катионный канал, активирующийся в ответ на механическое раздражение, экспрессируется в ряде сенсорных нейронов ганглиев задних корешков и кожных механорецепторов, так называемых клеточно-нейритных комплексах

(клетки Меркеля) [10]. Показано, что клетки Меркеля являются кожным механорецептором позвоночных для восприятия прикосновений с использованием канала Piezo2, который обуславливает проведение возбуждения к сенсорным нейронам [10–12]. Мутации в гене *PIEZO2* приводят к возникновению 4 фенотипов ДА. Гетерозиготные мутации в гене *PIEZO2* обнаруживаются у пациентов с ДА 3-го типа (OMIM: 114300) и 5-го типа (OMIM: 108145), а также с синдромом Мардена–Уокера (OMIM: 248700), наследующихся аутосомно-доминантно [13, 14]. Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации обуславливают возникновение редкого аутосомно-рецессивного синдрома ДА в сочетании с нарушением проприоцептивной и тактильной чувствительности (OMIM: 617146). Общим клиническим проявлением для всех нозологических вариантов являются врожденные контрактуры голеностопных, лучезапястных и межфаланговых суставов. Дополнительными симптомами, которые с разной частотой отмечены у пациентов с аутосомно-доминантными вариантами ДА, являются расщелина неба, птоз, офтальмоплегия, гипоплазия мозжечка, расстройства дыхания и дизморфические черты строения лица [15]. У больных с аутосомно-рецессивными вариантами ДА характерными признаками являются прогрессирующий сколиоз, низкий рост и умеренная дизартрия, в то время как офтальмоплегия, гипоплазия мозжечка, расщелина неба и дыхательные расстройства нехарактерны [13]. При проведении нейрофизиологического исследования у пациентов с аутосомно-рецессивным вариантами ДА обнаруживаются признаки сенсорной аксональной нейропатии. В связи с малым возрастом обследованных нами пациентов оценить у них расстройства чувствительности, прежде всего проприоцепции и координации, не удалось. Электромиография проведена только у 1 ребенка, по ее данным обнаружено снижение потенциала действия и скорости распространения возбуждения по сенсорным волокнам *n. medianus*. Обнаружение расстройств механочувствительности у пациентов с мутациями в гене *PIEZO2* является непростой задачей и имеет методические ограничения, особенно у маленьких детей, с которыми нет вербального контакта. Это обстоятельство затруднило оценку чувствительных нарушений у описанных детей. По данным литературы, наиболее чувствительными к прикосновениям считаются кожные покровы ладоней и кончиков пальцев [8, 9]. Таким образом, рекомендуется оценивать порог точечного прикосновения и боли на укол иглой, откалиброванными моноволокнами фон Фрея, порог боли при надавливании с помощью альгометра. В подробном исследовании механочувствительности при ДА показано, что при мутации в гене *PIEZO2* у 2 больных не отмечено различий в порогах ощущения тепло/холод, давления и укола иглой по сравнению с контролем [8]. Наиболее показательное достоверное нарушение дискриминационного

чувства как результат *PIEZO2*-зависимого дефицита: в норме двойное прикосновение определяется в 100 % случаев, а при наличии мутации — только в 40 %. Исследование проприоцептивного чувства в дистальных и больших проксимальных суставах правильно оценивалось больными с мутациями в гене *PIEZO2* только в 40–60 % случаев. Также заслуживает внимания отсутствие изменений в ответ на мягкое прикосновение кистью к кожным покровам с наличием волос (например, проксимальные отделы руки, плеч) у больных по сравнению с контролем. При этом аналогичное прикосновение к коже ладоней обнаружило достоверное снижение порога ощущений. Это позволило авторам сделать вывод о том, что волосистые кожные поверхности иннервируются С-низкопороговыми механорецепторами, не требующими в реализации функции участия белка Piezo2. Данное наблюдение нашло подтверждение в эксперименте на нокаутных мышах [9]. Часто у больных с ДА наблюдается задержка темпов моторного развития с формированием способности к самостоятельной ходьбе только к подростковому возрасту, но часть пациентов так и не приобретала эту способность. Предполагается, что вариабельность клинических проявлений аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных вариантов, обусловленных мутациями в гене *PIEZO2*, связана с разным влиянием мутаций на функцию белкового продукта гена [3, 16]. Показано, что гетерозиготные мутации, приводящие к возникновению аутосомно-доминантных ДА, в 85 % случаев являются миссенс-заменами, локализованными преимущественно в С-концевом участке гена [13]. Их наличие приводит к активации канала и его ускоренной регенерации, что вызывает усиленный поток афферентных стимулов при механическом раздражении. Мутации в гетерозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии у больных с аутосомно-рецессивным вариантом ДА в большинстве случаев локализованы в N-концевом или центральном участке гена и приводят к прекращению трансляции белка. При отсутствии экспрессии белка, образующего катионный канал в дорсальных ганглиях корешков спинного мозга, отсутствует возможность трансформации механических раздражений в афферентные стимулы, что приводит к нарушению проприорецепции [17]. Таким образом, при аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных вариантах ДА имеет место разный механизм нарушения развития мышц во внутриутробном периоде, приводящий к формированию артрогрипоза.

При проведении клинико-генетических корреляций М.Ж. McMillin и соавт. показали, что у больных с фенотипом ДА 3-го типа (синдром Гордона) чаще всего обнаруживается мутация с. 8057G>A, в то время как для ДА 5-го типа мажорной является мутация с.8153G>T [13]. У наблюдаемых нами 2 больных с аутосомно-доминантным типом ДА обнаружено 2 гетерозиготные мутации в гене *PIEZO2*, одна из которых — деле-

ция 3 нуклеотидов с.8181_8183delAGA (p.Glu2727del) — описана ранее в 2 семьях с ДА 5-го типа [3]. В частности, описана женщина 38 лет с диагнозом ДА 5-го типа, установленным с рождения; в период с 2 до 7 лет она перенесла несколько ортопедических операций с коррекцией контрактур коленных, тазобедренных и голеностопных суставов. Во взрослом возрасте у нее отмечались слабость мышц лица, офтальмоплегия, тугоподвижности в тазобедренных и межфаланговых суставах, позвоночнике и рестриктивное заболевание легких. Женщина жаловалась на постоянное ночное апноэ.

Другая мутация — нонсенс-замена с.8238G>A (p.Trp274*) — обнаружена нами впервые. Как и большинство описанных гетерозиготных мутаций, выявленные нами мутации локализованы в 52-м экзоне гена, кодирующем С-концевой участок белковой молекулы. У пациентки с аутосомно-рецессивным типом наследования ДА выявлено 2 ранее не описанные мутации в транс-положении: делеция со сдвигом рамки считывания в 14-м экзоне гена, начиная с 621 кодона, с.1863_1866delTCAG (p.Ser621fs) и делеция с границами 10785050–10789339, захватывающая 15-й и 16-й экзоны гена (NM_022068). Как и у большинства больных с этим вариантом ДА, мутации локализовались в N-концевом участке белка и, наиболее вероятно, приводили к потере его функции. Расположение аминокислотных замен в белковой молекуле Piezo2 в результате возникновения мутаций у наблюдаемых нами пациентов представлено на рис. 4.

Выводы

Мутации в гене *PIEZO2* приводят к возникновению ДА с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующихся полиморфизмом клинических проявлений. Помимо общих симптомов в виде врожденных контрактур голеностопных, лучезапястных и межфаланговых суставов, у пациентов

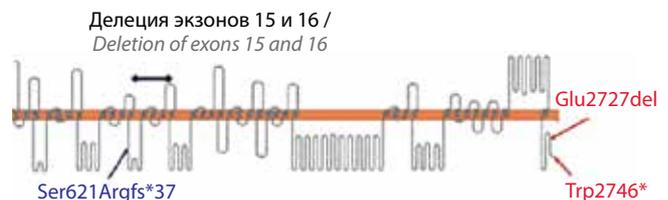


Рис. 4. Схема белка Piezo2 (<http://wlab.ethz.ch/protter/start/>) и выявленные у наших пациентов мутации. Красным цветом обозначены гетерозиготные мутации, обнаруженные у больных с дистальным артрогрипозом с аутосомно-доминантным типом наследования, синим — мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии у пациентки с аутосомно-рецессивным типом наследования

Fig. 4. Scheme of the Piezo2 protein (<http://wlab.ethz.ch/protter/start/>) and mutations identified in our patients. Red color indicates heterozygous mutations found in patients with distal arthrogryposis with an autosomal dominant mode of inheritance, blue — mutations in a compound heterozygous state in a patient with an autosomal recessive mode of inheritance

с разной частотой наблюдаются офтальмоплегия, птоз, расщелина неба, блефарофимоз, деформация позвоночника, слабость мышц лица и расстройства дыхания. Выявлены особенности клинических проявлений у больных с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования, что объясняется различным влиянием мутаций на функции белкового продукта гена, функционирующего как механочувствительный катионный канал. Нами представлены клинико-генетические характеристики 3 пациентов с ДА, у 2 из которых заболевание наследовалось аутосомно-доминантно, и у 1 — аутосомно-рецессивно. Подтверждено высказанное ранее предположение о том, что

гетерозиготные мутации чаще локализируются в 52-м экзоне гена *PIEZO2* и нарушают аминокислотную последовательность С-концевого участка белковой молекулы, в то время как у пациентов с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания мутации чаще обнаруживаются в области N-концевого участка. Необходимо также учитывать, что некоторые фенотипические характеристики ДА характерны для ряда других генетически гетерогенных нервно-мышечных заболеваний, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики этих групп заболеваний и обуславливает использование секвенирования экзона в качестве наиболее эффективного диагностического метода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bamshad M., Van Heest A.E., Pleasure D. Arthrogryposis: A review and update. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91(Suppl 4): 40–6. PMID: 19571066. DOI: 10.2106/JBJS.1.00281.
- Bamshad M., Jorde L.B., Carey J.C. A revised and extended classification of the distal arthrogryposes. *Am J Med Genet* 1996;65(4):277–81. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19961111)65:4<277:AID-AJMG6>3.0.CO;2-M.
- Coste B., Hogue G., Murray M.F. et al. Gain-of-function mutations in the mechanically activated ion channel Piezo2 cause a subtype of distal arthrogryposis. *Proc Natl Acad Sci* 2013;110:4667–72. PMID: 23487782. DOI: 10.1073/pnas.1221400110.
- Gordon H., Davies D., Berman M. Camptodactyly, cleft palate, and club foot. A syndrome showing the autosomal-dominant pattern of inheritance. *J Med Genet* 1969;6:266–74. PMID: 5345097. DOI: 10.1136/jmg.6.3.266.
- Hall J.G., Reed S.D., Greene G. The distal arthrogryposes: delineation of new entities — review and nosologic discussion. *Am J Med Genet* 1982;11(2):185–239. PMID: 7039311. DOI: 10.1002/ajmg.1320110208.
- Marden P.M., Walker W.A. A new generalized connective tissue syndrome. *Am J Dis Child* 1966;112:225–8.
- Delle Vedove A., Storbeck M., Heller R. et al. Biallelic loss of proprioception-related *PIEZO2* causes muscular atrophy with perinatal respiratory distress, arthrogryposis, and scoliosis. *Am J Hum Genet* 2016;99(5):1206–16. PMID: 27843126. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.09.019.
- Chesler A.T., Szczot M., Bharucha-Goebel D. et al. The role of Piezo2 in human mechanosensation. *New Eng J Med* 2016;375:1355–64. PMID: 27653382. DOI: 10.1056/NEJMoa1602812.9.
- Ranade S.S., Woo S.H., Dubin A.E. et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature* 2014;516:121–5. PMID: 25471886. DOI: 10.1038/nature13980.
- Woo S.H., Ranade S., Weyer A.D. et al. Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction. *Nature* 2014;509(7502):622–6. DOI: 10.1038/nature13251.
- Ikeda R., Cha M., Ling J. et al. Merkel cells transduce and encode tactile stimuli to drive alpha-afferent impulses. *Cell* 2014;157:664–75. DOI: 10.1016/j.cell.2014.02.026.
- Fang X-Z., Zhou T., Xu J-Q. et al. Structure, kinetic properties and biological function of mechanosensitive Piezo channels. *Cell Biosci* 2021;11(1):13. PMID: 33422128. DOI: 10.1186/s13578-020-00522-z.
- McMillin M.J., Beck A.E., Chong J.X. et al. Mutations in *PIEZO2* cause Gordon syndrome, Marden–Walker syndrome, and distal arthrogryposis type 5. *Am J Hum Genet* 2014;94(5):734–44. PMID: 24726473. DOI:10.1016/j.ajhg.2014.03.015.
- Mahmud A.A., Nahid N.A., Nassif C. et al. Loss of the proprioception and touch sensation channel *PIEZO2* in siblings with a progressive form of contractures. *Clin Genet* 2017;91:470–5. PMID: 27607563. DOI: 10.1111/cge.12850.
- Nonomura K., Woo S-H., Chang R.B. et al. Piezo2 senses airway stretch and mediates lung inflation-induced apnoea. *Nature* 2017;541:176–18. PMID: 28002412. DOI: 10.1038/nature20793.
- Ma Y., Zhao Y., Cai Z., Hao X. Mutations in *PIEZO2* contribute to Gordon syndrome, Marden–Walker syndrome and distal arthrogryposis: A bioinformatics analysis of mechanisms. *Exp Ther Med* 2019;17:3518–24. PMID: 30988732. DOI: 10.3892/etm.2019.7381.
- Haliloglu G., Becker K., Temucin C. et al. Recessive *PIEZO2* stop mutation causes distal arthrogryposis with distal muscle weakness, scoliosis and proprioception defects. *J Hum Genet* 2016;15:1–5. PMID: 27974811. DOI: 10.1038/jhg.2016.153.

Вклад авторов

Е.Л. Дадали, С.С. Никитин: обсуждение полученных данных, написание статьи;
 И.В. Канивец, О.Л. Миронович: получение данных для анализа;
 Т.В. Маркова: сбор клинико-генетических данных больных, написание статьи;
 А.Ф. Муртазина: редактирование статьи.

Authors' contributions

E.L. Dadali, S.S. Nikitin: discussing the data received, writing the article;
 I.V. Kanivets, O.L. Mironovich: obtaining data for analysis;

T.V. Markova: collecting clinical and genetic data of the patients, writing the article;
A.F. Murtazina: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>

О.Л. Миронович / O.L. Mironovich: <https://orcid.org/0000-0003-0351-1271>

А.Ф. Муртазина / A.F. Murtazina: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>

И.В. Канивец / I.V. Kanivets: <http://orcid.org/0000-0001-5821-9783>

С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки в рамках государственного задания Министерства науки и образования РФ.
Financing. The work was performed without external funding, within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Education of the Russian Federation.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентов подписали информированное согласие на проведение исследований и публикацию полученных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The parents of the patients signed an informed consent to conduct the studies and publish the data obtained.