

Аутосомно-доминантная умственная отсталость, связанная с геном *MED13L*

О.А. Левченко¹, Г.Е. Руденская¹, Т.В. Маркова¹, Л.А. Бессонова¹, А.В. Марахонов¹,
С.Э. Нагиева², О.А. Щагина¹, А.В. Лавров¹

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Autosomal dominant intellectual disability associated with the *MED13L* gene

O.A. Levchenko¹, G.E. Rudenskaya¹, T.V. Markova¹, L.A. Bessonova¹, A.V. Marakhonov¹,
S.E. Nagieva², O.A. Shchagina¹, A.V. Lavrov¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Умственная отсталость — широко распространенная группа заболеваний, встречающаяся у 1–3% населения. Более половины случаев умственной отсталости обусловлены различными генетическими причинами, в том числе моногенными. В статье описаны три клинических наблюдения *MED13L*-связанной умственной отсталости с аутосомно-доминантным типом наследования. Методами массового параллельного секвенирования у больных выявлены ранее не описанные, вероятно, патогенные варианты p.Cys118delinsTrpSer и p.Gln211fs, а также ранее описанная мутация p.Pro866Leu в гене *MED13L* (NM_015335). Особый интерес представил семейный случай с двумя больными детьми от разных браков матери. В данной семье мутация, обнаруженная у обоих детей, не была обнаружена у матери (исследовали клетки крови и буккальный эпителий). Мы предполагаем наличие материнского гонадного мозаицизма, что позволяет рекомендовать семьям с подтвержденными случаями *MED13L*-ассоциированной умственной отсталости планировать беременность с проведением пренатальной или преимплантационной диагностики. Показано, что заболевание имеет широкое клиническое разнообразие и различается по тяжести даже в пределах одной семьи.

Ключевые слова: дети, умственная отсталость, *MRFACD*, ген *MED13L*, массовое параллельное секвенирование, гонадный мозаицизм.

Для цитирования: Левченко О.А., Руденская Г.Е., Маркова Т.В., Бессонова Л.А., Марахонов А.В., Нагиева С.Э., Щагина О.А., Лавров А.В. Аутосомно-доминантная умственная отсталость, связанная с геном *MED13L*. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 101–107. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-101-107

Intellectual disability is a widespread group of diseases with population frequency 1–3%. More than half of intellectual disability cases are due to various genetic causes, including monogenic ones. The paper describes three clinical cases of *MED13L*-associated intellectual disability with an autosomal dominant inheritance. Novel probably pathogenic variants p.Cys118delinsTrpSer and p.Gln211fs, as well as the previously described p.Pro866Leu mutation in the *MED13L* gene (NM_015335), were detected in patients by massive parallel sequencing. A rare familial case with two affected maternal half-siblings was of particular interest since the mutation detected in both children was not found in the mother (blood cells and buccal epithelium were investigated). We assume the presence of gonadal mosaicism in the mother, which allows to recommend families with confirmed cases of *MED13L*-associated intellectual disability to plan pregnancies with prenatal or preimplantational diagnostics. The disease has been shown to have a wide clinical variability, even intrafamilial.

Key words: children, intellectual disability, *MRFACD*, *MED13L* gene, massive parallel sequencing, gonadal mosaicism.

For citation: Levchenko O.A., Rudenskaya G.E., Markova T.V., Bessonova L.A., Marakhonov A.V., Nagieva S.E., Shchagina O.A., Lavrov A.V. Autosomal dominant intellectual disability associated with the *MED13L* gene. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 101–107 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-101-107

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Левченко Ольга Александровна — науч. сотр. лаборатории редактирования генома Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0001-9465-4213 e-mail: olevchenko@med-gen.ru

Руденская Галина Евгеньевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. научно-консультативного отделения Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-8244-9367

Маркова Татьяна Владимировна — к.м.н., врач-генетик консультативного отделения Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-2672-6294

Бессонова Людмила Александровна — врач-генетик консультативного отделения Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-5946-4577

Марахонов Андрей Владимирович — к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории генетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-0972-5118

Щагина Ольга Анатольевна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории ДНК-диагностики, зав. лабораторией молекулярно-генетической диагностики №1 Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0003-4962-6947

Лавров Александр Вячеславович — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории редактирования генома Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0003-4962-6947

115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Нагиева Сабина Эльмановна — студентка Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-8837-4722

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2022; 67:(1)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2022; 67:(1)

Умственная отсталость характеризуется крайне высокой генетической гетерогенностью. Более тысячи генов ассоциированы с моногенными формами умственной отсталости, что значительно усложняет клиническую и молекулярно-генетическую диагностику [1]. Моногенная умственная отсталость имеет аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-сцепленные формы. В последнее время с развитием технологий массового параллельного секвенирования все чаще выявляют аутосомно-доминантные формы с однонуклеотидными вариантами, возникающими *de novo* [2].

Среди генов, связанных с аутосомно-доминантной умственной отсталостью, *MED13L* (локус 12q24). Гетерозиготные мутации в нем как точковые, так и делеции/дупликации отдельных экзонов или даже целого гена, приводят к умственной отсталости с особенностями фенотипа и с/без врожденных пороков сердца (MRFACD: Mental Retardation and distinctive Facial features with or without Cardiac Defects, OMIM: 616789). Впервые данный ген был ассоциирован с умственной отсталостью и врожденным пороком сердца (транспозиция магистральных артерий) в 2003 г. N. Muncke и соавт. [3] Методом позиционного клонирования исследователи идентифицировали ген, расположенный в точке разрыва сбалансированной транслокации 46,XX,t(12,17)(q24.1;q21), определив его как причину заболевания [3]. К настоящему времени идентифицировано более 73 патогенных генетических вариантов в гене *MED13L* (HGMD v2020.3). P. Tørring и соавт. описали 8 новых больных и провели сравнительный анализ с ранее описанными, предположив, что *MED13L*-связанная умственная отсталость относится к синдромальной и в части случаев может быть диагностирована клинически [4]. Помимо отставания в психоречевом развитии, к общим чертам относятся негрубые черты дисморфогенеза: выступающий лоб, узкие глазные щели, утолщенный кончик носа (bulbous nasal tip), макроглоссия, макростомия или приоткрытый рот, короткая шея; характерна мышечная гипотония. По некоторым данным, *MED13L*-связанная форма составляет 0,5–1% аутосомно-доминантной умственной отсталости, являясь одной из наиболее частых [5, 6]. Болезнь встречается повсеместно.

Представлены три первых российских наблюдения *MED13L*-связанной умственной отсталости, диагностированных нами в ходе клинко-молекулярно-генетического исследования моногенной умственной отсталости с использованием методов массового параллельного секвенирования. Особый интерес представляет крайне редкий семейный случай: болезнь двух разнополых полусибсов по материнской линии.

Характеристика детей и методы исследования

Объектом исследования были три не связанные между собой неинбредные русские семьи из разных регионов России с 4 больными детьми 3,5–13 лет:

3 девочки (пробанды) и мальчик — полусибс одной из них. Пробанды клинически обследованы нами, о мальчике клинические сведения получены из медицинских документов и от матери.

Методы ДНК-диагностики. У 2 пробандов использовано полное секвенирование экзоза, у одного — секвенирование генома; верификация по Сэнгеру проведена у пробандов, в 2 семьях с изолированными случаями — у обоих родителей, в семье с двумя больными — у матери и больного полусибса (отцы полусибсов недоступны для обследования).

У обследуемых были взяты образцы крови, из которой выделена ДНК с помощью коммерческого набора Quick-DNA Miniprep Kit. Полное секвенирование экзоза пробанда в наблюдении №3 проведено с использованием набора TruSeq® ExomeKit (Illumina) и xGen® Exome Research Panel (IDT) на секвенаторе NextSeq (Illumina). Секвенирование генома больной в наблюдении №2 проведено на секвенаторе BGISEQ/MGISEQ методом парно-концевого чтения (2×150 п.н.) со средним покрытием 30×. Полноэкзомное секвенирование ДНК пробанда в наблюдении №1 проведено в лаборатории «Геномед». Варианты интерпретировали согласно российским рекомендациям [7]. Валидацию выявленных вариантов методом секвенирования по Сэнгеру провели с использованием пар праймеров из таблицы.

Условия полимеразной цепной реакции (ПЦР): 5 мин при температуре 95 °C, затем 38 циклов 95 °C в течение 20 с, 62 °C в течение 20 с и 72 °C в течение 20 с. Продукты ПЦР секвенировали с использованием набора для циклического секвенирования ABI PRISM Big Dye Terminator (v 3.1; Applied Biosystems) на генетическом анализаторе ABI3130xl (Applied Biosystems).

STR-анализ по генотипированию 16 полиморфных микросателлитных маркеров выполняли с использованием набора для прямой ПЦР-амплификации AmpFLSTR Identifier (Applied Biosystems).

До массового параллельного секвенирования больным проведен ряд генетических исследований, указанных в описаниях наблюдений. От родителей больных получено информированное согласие.

Результаты

Наблюдение №1. Родители обратились в консультативное отделение МГНЦ в связи с задержкой психомоторного развития у дочери 4 лет.

Таблица. Праймеры для валидации выявленных мутаций
Table. Primers for validating of identified mutations

Праймеры	Наблюдение
F: CAGGAAACTCTCGGTATCTAGCA R: GTGGAAGAAGGACTCTGGGAAAATG	№1
F: AGGGCTCTCCATCATGCCTA R: TTTTGGTGCCAAAGAGTGCG	№2
F: AGCGTAAATCACTCATTCCTTGC R: CCAGGGTGAGCGTCTTCTTT	№3

Семейный анамнез не отягощен. Девочка родилась от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии. Роды в срок, со стимуляцией, длительным безводным периодом. Масса тела при рождении 2700 г, длина 47 см; диагностирована морфофункциональная незрелость. Были выявлены открытое овальное окно, открытый аортальный проток и дефект межжелудочковой перегородки, не требовавшие хирургического лечения. Девочка выписана домой через 1 мес. Психомоторное развитие протекало с задержкой: сидит с 2 лет, ходит с 3,5 года неуверенно, речь слоговая, обращенную речь понимает на уровне очень простых привычных команд, на имя отзывается, эмоционально реагирует, интересуется игрушками, навыки опрятности и самообслуживания не сформированы, поведение обычное. Воспитывается дома. Судорог не было. Ребенок наблюдается неврологом, а также офтальмологом в связи с непрогрессирующей частичной атрофией зрительных нервов и кардиологом по поводу синдрома слабости синусного узла и малых аномалий развития сердца.

Данные инструментальных исследований: стимуляционная и игольчатая электронейромиография не выявила признаков нервно-мышечной патологии; при магнитно-резонансной томографии в 8 мес отмечены структурная незрелость, гипомиелинизация белого вещества височных долей, истончение зрительных нервов; аудиометрия обнаружила двустороннюю нейросенсорную тугоухость 1–2-й степени.

Ранее проведен ряд генетических исследований: при кариотипировании и хромосомном микроматричном анализе не найдено патологии; анализом ДНК не подтвержден синдром Фримена–Шелдона; при тандемной масс-спектрометрии выявлено умеренное повышение содержания лейцина и изолейцина в крови (диагностически незначимое); гликозаминоглики мочи в норме.

При осмотре отмечены отставание в росте (92 см, 3–10-й центиль) и масса тела (10 кг, <3-го центиля), некрупная голова (окружность головы 48 см, 3–10 центиль), неглубокие черты лицевого дисморфогенеза (эпикант, узкие глазные щели, гипоплазия ноздрей, умеренная микрогнатия), умеренная сгибательная контрактура коленных суставов, варусная косолапость, гиперрефлексия ног (рис. 1, а).

При полноэкзомном секвенировании выявлен вариант неизвестного клинического значения с.354delTinsGTCC, p.Cys118delinsTrpSer в гене *MED13L* (NM_015335). Анализ сегрегации методом секвенирования по Сэнгеру подтвердил *de novo* происхождение варианта. По совокупности критериев оценки патогенности (PM2, PM4, PM6) вариант расценен как вероятно патогенный.

Наблюдение №2. Причиной обращения семьи к генетику служила выраженная задержка психомоторного развития и костная патология у дочери

3 лет 8 мес. Наследственность не отягощена, сестра 2 лет здорова. Девочка родилась от 2-й беременности (1-я — замершая на 12-й неделе), протекавшей с фетоплацентарной недостаточностью в стадии субкомпенсации, гипоксией плода, маловодием. Роды в 38 нед путем экстренного кесарева сечения в связи с ягодичным предлежанием. Масса тела при рождении 2690 г, длина 49 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов; диагностирован синдром задержки развития плода 1–2-й степени, выписана домой на 5-е сутки. При нейросонографии в 1 мес выявлена вентрикуломегалия. В 2 мес диагностирована дисплазия тазобедренных суставов. Девочка держит голову с 3 мес, сидит с поддержкой, не стоит и не ходит; гулит с 5–6 мес, в 1,5 года появился лепет, но речи нет, узнает близких, интересуется игрушками, навыки опрятности и самообслуживания не сформированы; судорог не было. Прежний неврологический диагноз: детский церебральный паралич, микроцефалия, задержка психомоторного развития. Проводилось лечение дисплазии тазобедренных суставов: в 6 и 8 мес поэтапное вправление головок бедренных костей, в 2,5 года корригирующая остеотомия правой бедренной кости и реконструкция крыши вертлужной впадины справа. Наблюдается офтальмологом с диагнозом: птоз I степени, содружественное альтернирующее сходящееся косоглазие, миопический астигматизм, поражение зрительных путей.

Данные инструментальных исследований. При магнитно-резонансной томографии выявлены вентрикуломегалия боковых желудочков без признаков повышения внутричерепного давления, постгипоксические перинатальные изменения головного мозга с признаками его атрофии; на электроэнцефалографии выраженные общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга, признаки дисфункции срединных структур, эпилептическая активность не зарегистрирована.

Предшествующее генетическое обследование не выявило хромосомной патологии (кариотип 46, XX) и патогенных вариантов при панельном массовом параллельном секвенировании «наследственные болезни с патологией скелета» (166 генов).

В фенотипе (рис. 1, б) отмечены отставание роста (100 см, 25-й центиль) и масса тела (12 кг, <3-го центиля), микроцефалия (окружность головы <3-го центиля), двусторонний птоз I степени, сходящееся косоглазие, широкий кончик носа, короткий фильтр, узкая верхняя губа, опущенные уголки губ, диспластичные, низко расположенные уши, широкие короткие концевые фаланги пальцев, кифосколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника, гиперподвижность суставов; диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия.

При полногеномном секвенировании выявлен описанный ранее как патогенный миссенс-вариант с.2597C>T (p.Pro866Leu) в гене *MED13L* (NM_015335) [8]. Анализ сегрегации методом

секвенирования по Сэнгеру подтвердил происхождение варианта *de novo*.

Наблюдение №3. Особый интерес представила семья с двумя больными детьми общей матери и разных отцов (родословная на рис. 2).

Пробанд — девочка 7 лет (II-2). Мать обратилась в консультативное отделение МГНЦ в связи с отставанием дочери в психоречевом развитии, утомляемостью, двигательной неловкостью, падениях при ходьбе. Семейный анамнез: умственная отсталость у полусибса 13 лет (II-1); описание — см. ниже. Пробанд родилась от 3-й беременности, протекавшей с кровотечением на 5-й неделе, выраженным токсикозом на 8–10-й неделях; на 30-й неделе в связи с раскрытием шейки матки установлен акушерский пессарий до 38-й недели. Роды самостоятельные, срочные. Масса тела при рождении 2690 г, рост 50 см, оценка по шкале Апгар 5/7 баллов. Получала антибактериальную терапию в связи с подозрением на внутриутробную пневмонию. Диагностированы внутриутробная асфиксия, внутриутробная гипотрофия 2-й степени. Выписана домой на 7-е сутки. Отмечены мышечная гипотония, врожденное косоглазие.

С рождения девочка развивалась с задержкой. Стоит с 2 лет, пошла после 3 лет неустойчиво. Начала гулить в срок, но речь не сформировалась, девочка произносит единичные слоги, ограниченно понимает обращенную речь, выполняет доступные инструкции;

навыки опрятности сформированы частично, отмечался период стереотипных движений (сейчас отсутствуют), эпилептических приступов не было. Посещает 1-й класс коррекционной школы, формально. Поведение адекватное.

Ранее проведенные генетические исследования: кариотип 46,XX; при хромосомном микроматричном анализе, ДНК-диагностике синдромов Прадера–Вилли и Ретта (поиск точковых мутаций и крупных делеций гена *MECP2*) патологических изменений не выявлено.

При осмотре: масса тела 30 кг (97-й центиль), рост 130 см (97-й центиль), окружность головы 53 см (90-й центиль), высокий лоб, глазные щели D>S, альтернирующее сходящееся косоглазие широкий кончик носа, диастема, кариес, аномалия прикуса, длинные пальцы, мышечная дистония, моторная неловкость (рис. 1, в).

Брат 13 лет (II-1 на рис. 2) родился от 1 беременности с массой тела 4000 г и длиной 57 см, были перинатальные осложнения, из родильного дома переведен в стационар. Моторное развитие с небольшим отставанием, пошел после года. Речи нет. Навыки опрятности не сформированы, самостоятельно ест. Судорог не было. Мальчик необучаем, имеются аутистиподобные поведенческие особенности, с 9 лет воспитывается в интернате из-за появившегося агрессивного поведения (мать посещает сына,

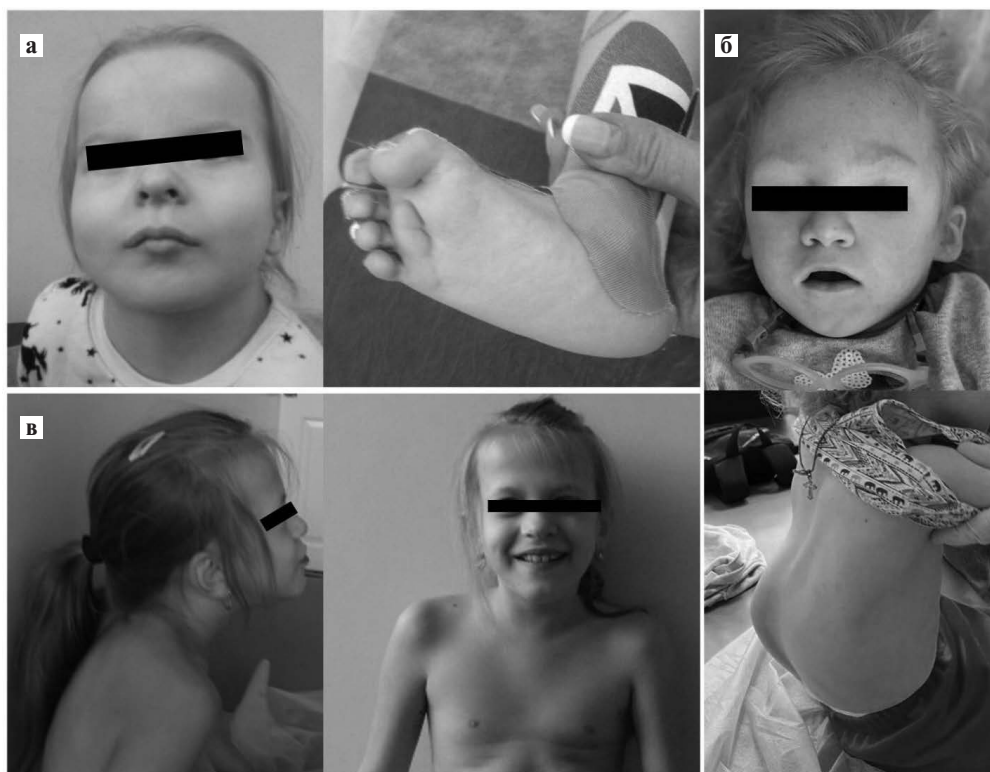


Рис. 1. Фото больных девочек.

а, б, в — наблюдения №1, №2 и №3 соответственно.

Fig. 1. Photos of patients.

а, б, в — cases 1, 2 and 3 respectively.

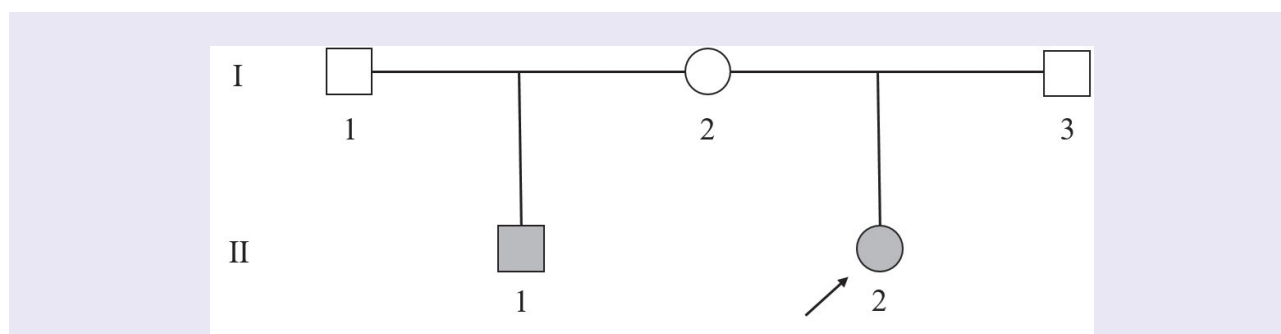


Рис. 2. Родословная семьи в наблюдении №3.

Fig. 2. Pedigree of case 3.

но из-за поведения не могла привезти его для осмотра). Наблюдается с диагнозом атонически-астатической формы детского церебрального паралича. При магнитно-резонансной томографии выявлены очаги демиелинизации. По фото: рост выше среднего, худощавого телосложения, страбизм; черты семейного сходства с сестрой; со слов матери, половые органы крупные, как у отца.

Проведенный ранее анализ метилирования промоторной области гена *FMR1* не выявил изменений, характерных для синдрома Мартина–Белл.

При секвенировании экзона у пробанда выявлен не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 29 гена *MED13L* (chr12:116403943 G>del), приводящий к сдвигу рамки

считывания (с.6331delC, p.Gln2111fs, NM_015335), в гетерозиготном состоянии. Данный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD. По совокупности критериев оценки патогенности (PVS1, PM2) вариант расценен как вероятно патогенный.

Методом секвенирования по Сэнгеру данный вариант был выявлен у обоих детей; у матери он отсутствовал как в ДНК, выделенной из клеток крови, так и в дополнительно исследованной ДНК буккального эпителия (рис. 3).

Проведен анализ степени родства с помощью STR-маркеров. Вероятность того, что пробанды являются полными сибсами, составила 50%, полусибсами — также 50%. Однако, учитывая патогенность

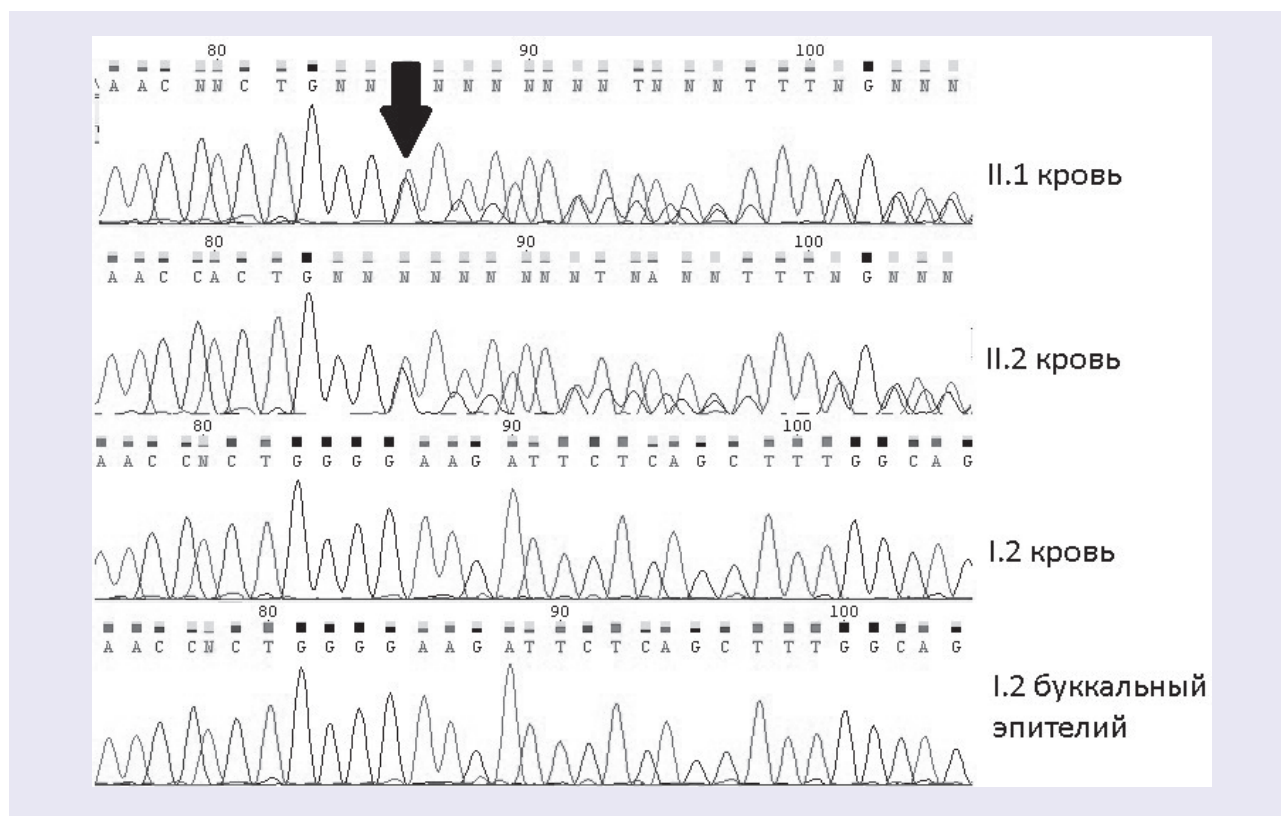


Рис. 3. Сиквенограммы больных и матери в наблюдении №3. Стрелкой обозначено начало сдвига рамки считывания.

Fig. 3. Sequenograms of patients and mothers in case 3. The arrow indicates the beginning of the reading frame shift.

выявленного варианта в гене *MED13L*, вероятность того, что он был унаследован от одного или обоих отцов, крайне мала. Таким образом, в данной семье наиболее вероятен гонадный мозаицизм матери.

Обсуждение

Несмотря на то что *MED13L*-связанная умственная отсталость описана сравнительно недавно, количество и разнообразие клинических случаев велико. Т. Smol и соавт. [8] в 2018 г. проанализировали группу 66 больных, 36 из которых были участниками их собственного исследования. Согласно полученным данным умственную отсталость/задержку психомоторного развития имели 100% больных. Наиболее типичным неврологическим симптомом оказалась мышечная гипотония (68%), частыми внешними признаками — приоткрытый рот (78%) и широкий кончик носа (79%), нередко — антимонголоидный разрез глаз. К менее частым, но клинически важным симптомам относятся атаксия, аутистические черты, судороги, микроцефалия. Врожденные пороки сердца имелись в 17% случаев. Нередко выявляют неспецифические изменения при магнитно-резонансной томографии. В единичных случаях отмечены такие признаки, как микропенис, крипторхизм, гирсутизм, крупные резцы, косолапость, раздвоенный большой палец рук, синдактилия II–III пальцев ног, ожирение и др. У всех описанных нами пациентов имелся страбизм, тогда как в литературе этот признак не назван как частый, в одном случае не описанная ранее двусторонняя нейросенсорная тугоухость и дисплазия тазобедренных суставов. Лицевой фенотип оказался достаточно разнообразным. Несмотря на общие особенности девочек, *MED13L*-связанную умственную отсталость нельзя назвать узнаваемым синдромом. R. Asadollahi и соавт. [9] предлагают проводить дифференциальную диагностику с генетически гетерогенным синдромом Kleefstra (OMIM 610253, 617768), делециями 1p36 и 22q11.2. У двоих пациентов, фенотипически схожих с синдромом Корнелии де Ланге, был описан *de novo* вариант в гене *MED13L* [10]. По нашим неопубликованным данным, в выборке пациентов с несиндромальной умственной отсталостью мутации в гене *MED13L* являются наиболее частыми, наравне с мутациями в генах *ADNP* и *PTEN*. Среди всей выявленной патологии *MED13L*-связанная умственная отсталость составила 5%, среди аутосомно-доминантных форм — 7%.

Мутационный спектр гена *MED13L* разнообразен, большая часть описанных патогенных вариантов приводит к прекращению синтеза белка — это нонсенс-варианты, олигонуклеотидные инсерции и делеции, изменения в канонических сайтах сплайсинга, а также крупные делеции нескольких экзонов

или даже целого гена. Миссенс-замены в данном гене встречаются реже, но отнюдь не исключены. К. Utami и соавт. [11] показали важность гена *MED13L* в миграции клеток краниального нервного гребня на ранних этапах эмбриогенеза, нарушение которой вносит вклад в краниофациальные дефекты, наблюдаемые у больных.

Большая часть патогенных вариантов относится к вновь возникшим (*de novo*), однако описаны два семейных случая. Т. Yamamoto и соавт. [12] описали двух девочек с гетерозиготной делецией на хромосоме 12 размером 125 000 п.н., включающей 3–14 экзоны гена *MED13L*. Данная делеция не привела к сдвигу рамки считывания. Методом секвенирования по Сэнгеру у матери девочек был выявлен низкоуровневый соматический мозаицизм, не приводящий к клиническим проявлениям. Фенотип сестер в значительной мере различался: в отличие от младшей сестры у старшей девочки были выявлены микроцефалия, краниосиностоз метопического и сагиттальных швов, а также дефицит гормона роста. В описанном нами семейном случае также есть отличия в течении заболевания: у мальчика отсутствуют речь, навыки опрятности и самообслуживания, наблюдаются аутистические черты, периодически агрессивность, тогда как девочка имеет относительно лучшее умственное развитие без особенностей поведения. Еще один случай описали Т. Smol и соавт. [8] у разнополых сибсов был выявлен патогенный вариант с.5588+1G>A в каноническом сайте сплайсинга гена *MED13L*, при этом у родителей данный вариант не обнаружен. В отличие от наблюдения Т. Yamamoto и соавт. [12] в этом случае вероятен гонадный мозаицизм одного из родителей, как и в нашем наблюдении с предполагаемым гонадным мозаицизмом матери. Феномен гонадного мозаицизма изучен не при всех наследственных болезнях и в большинстве случаев является редким, однако, например, при миодистрофии Дюшенна/Беккера его частота достигает 15% [13]. При *MED13L*-связанной умственной отсталости доля случаев с мозаицизмом не так высока, но, по нашим примерным расчетам, превышает 2%, что позволяет рекомендовать проведение пренатальной диагностики родителям, имеющим больного ребенка.

Заключение

MED13L-связанная форма вносит значимый вклад в молекулярно-генетическую структуру моногенной несиндромальной умственной отсталости. В данной работе подтверждено клиническое разнообразие данной нозологии. Найдены две ранее не описанные мутации в гене *MED13L*. Описан третий в мире семейный случай болезни, вероятно, обусловленный гонадным мозаицизмом матери по мутации *MED13L*.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лавров А.В., Банников А.В., Чаушева А.И., Дадали Е.Л. Генетика умственной отсталости. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(6): 13–20. [Lavrov A.V., Bannikov A.V., Chausheva A.I., Dadali E.L. Genetics of mental retardation. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii 2016; 61(6): 13–20. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–13–20
2. Vissers L., de Ligt J., Gilissen C., Janssen I., Stehouwer M., de Vries P. et al. A de novo paradigm for mental retardation. Nat Publ Gr 2010; 42(12): 1109–1112. DOI: 10.1038/ng.712
3. Muncke N., Jung C., Rüdiger H., Ulmer H., Roeth R., Hubert A. et al. Missense Mutations and Gene Interruption in PROS-IT240, a Novel TRAP240-Like Gene, in Patients with Congenital Heart Defect (Transposition of the Great Arteries). Circulation 2003; 108(23): 2843–2850. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103684.77636.CD
4. Tørring P.M., Larsen M.J., Brasch-Andersen C., Krogh L.N., Kibæk M., Laulund L. et al. Is MED13L-related intellectual disability a recognizable syndrome? Eur J Med Genet 2019; 62(2): 129–136. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.06.014
5. Wieczorek D. Autosomal dominant intellectual disability. Medgen 2018; 30(3): 318–322. DOI: 10.1007/s11825–018–0206–2
6. The Deciphering Developmental Disorders Study., Fitzgerald T., Gerety S., Jones W., Van Kogelenberg M., King D. et al. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. Nature 2015; 519(7542): 223–228. DOI: 10.1038/nature14135
7. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности днк человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (mps) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика 2019; 18(2): 3–23. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). Meditsinskaya genetika 2019; 18(2): 3–23. (in Russ.)] DOI: 10.25557/2073–7998.2019.02.3–23
8. Smol T., Petit F., Piton A., Keren B., Sanlaville D., Afejar A. et al. MED13L-related intellectual disability: involvement of missense variants and delineation of the phenotype. Neurogenetics 2018; 19(2): 93–103. DOI: 10.1007/s10048–018–0541–0
9. Asadollahi R., Zweier M., Gogoll L., Schiffmann R., Sticht H., Steindl K. et al. Genotype-phenotype evaluation of MED13L defects in the light of a novel truncating and a recurrent missense mutation. Eur J Med Genet 2017; 60(9): 451–464. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.06.004
10. Aoi H., Mizuguchi T., Ceroni J.R., Kim V.E.H., Furquim I., Honjo R.S. et al. Comprehensive genetic analysis of 57 families with clinically suspected Cornelia de Lange syndrome. J Hum Genet 2019; 64(10): 967–978. DOI: 10.1038/s10038–019–0643–z
11. Utami K.H., Winata C.L., Hillmer A.M., Aksoy I., Long H.T., Liany H. et al. Impaired development of neural-crest cell-derived organs and intellectual disability caused by MED13L haploinsufficiency. Hum Mutat 2014; 35(11): 1311–1320. DOI: 10.1002/humu.22636
12. Yamamoto T., Shimojima K., Ondo Y., Shimakawa S., Okamoto N. MED13L haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism. Am J Med Genet Part A 2017; 173(5): 1264–1269. DOI: 10.1002/ajmg.a.38168
13. Helderma-van Den Enden A.T., de Jong R., den Dunnen J.T., Houwing-Duistermaat J.J., Kneppers A.L., Ginjaar H.B. et al. Recurrence risk due to germ line mosaicism: Duchenne and Becker muscular dystrophy. Clin Genet 2009; 75(4): 465–472. DOI: 10.1111/j.1399–0004.2009.01173.x

Поступила: 16.07.21

Received on: 2021.07.16

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ МГНЦ с применением оборудования Центра коллективного пользования «Геном» ФГБНУ МГНЦ.

The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for RCMG with usage of RCMG “Genome” NGS Core Unit.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.