

Молекулярно-генетические основы variability клинических проявлений синдрома Марфана

Д.Ю. Грицевская, А.В. Смирнова, В.Ю. Воинова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Molecular and genetic basis of variability in clinical manifestations of Marfan syndrome

D.Yu. Gritsevskaya, A.V. Smirnova, V.Yu. Voinova

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Синдром Марфана — наследственное заболевание соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования. Заболевание отличается выраженной фенотипической variability, причиной которой, высоковероятно, служат генетические модификаторы. В обзоре дана информация о молекулярной характеристике фибриллина-1 — белкового продукта гена *FBN1*, связанного с возникновением синдрома Марфана. Представлены сведения об изученных к настоящему времени корреляциях генотип–фенотип, а также результаты поиска возможных генетических модификаторов.

Ключевые слова: дети, синдром Марфана, фибриллин-1, трансформирующий бета-фактор роста, корреляция генотип–фенотип, генетические модификаторы.

Для цитирования: Грицевская Д.Ю., Смирнова А.В., Воинова В.Ю. Молекулярно-генетические основы variability клинических проявлений синдрома Марфана. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 29–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-29-38

Marfan syndrome is an inherited connective tissue disease with autosomal dominant inheritance and pronounced phenotypic variability, which is highly likely to be caused by genetic modifiers. This review presents the molecular characterization of fibrillin-1, the protein product of the disease-associated *FBN1* gene, the genotype-phenotype correlations studied to date, and the results of the search for possible genetic modifiers.

Key words: children, Marfan syndrome, fibrillin-1, transforming growth factor-beta, genotype-phenotype correlations, genetic modifiers.

For citation: Gritsevskaya D.Yu., Smirnova A.V., Voinova V.Yu. Molecular and genetic basis of variability in clinical manifestations of Marfan syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(2): 29–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-29-38

Синдром Марфана (ОМIM№154700) — заболевание соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования и распространенностью 1 на 5000 человек в общей популяции [1]. В основе синдрома Марфана лежат мутации в гене *FBN1*, кодирующем фибриллин-1 — изоформу фибриллина, представляющего собой гликопротеин внеклеточного матрикса, структурный компонент микрофибрилл.

Фибриллин-1: доменная структура, основные взаимодействия

Фибриллины принадлежат к небольшому семейству структурно родственных гликопротеинов,

которое включает латентные белки, связывающие трансформирующий бета-фактор роста (TGF- β) — LTBP-ы и фибулины [2]. У человека идентифицированы 3 изоформы фибриллина [3]. Все 3 изоформы являются структурными компонентами микрофибрилл, однако фибриллин-2 и фибриллин-3 преимущественно экспрессируются на эмбриональных стадиях развития, а фибриллин-1 — во время гаструлы и на протяжении всей взрослой жизни [4].

Фибриллины, латентные белки, связывающие TGF- β , и фибулины имеют доменную организацию. Во всех трех перечисленных видах гликопротеинов имеются домены, подобные эпидермальному фактору роста (EGF). Помимо того, в фибриллинах и латентных белках, связывающих TGF- β , содержатся домены, подобные трансформирующему фактору роста [2]. Все 3 изоформы фибриллина различаются аминокислотной последовательностью между доменами EGF4 и TB1: в фибриллине-1 эта область богата пролином, в фибриллине-2 — глицином, в фибриллине-3 — глицином и пролином. Область, богатая пролином, в фибриллине-1 участвует в сборке эластического волокна [3].

Фибриллин-1 включает 47 доменов, подобных эпидермальному фактору роста, 43 из которых имеют кальцийсвязывающую консенсусную последовательность.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Грицевская Дарья Юрьевна — асп. Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4628-5086 e-mail: gritsevskaya.d@pedklin.ru

Смирнова Анна Викторовна — лаборант-исследователь лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9030-3192

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8491-0228

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

довательность (cbEGF). Ca^{2+} выполняет важную функцию в поддержании архитектуры фибриллина и микрофибрилл, делает фибриллин устойчивым к протеолизу. Важность Ca^{2+} иллюстрирует большое количество миссенс-мутаций, выявленных у пациентов с синдромом Марфана, которые приводят к замене кальцийсвязывающих остатков в пределах одного домена cbEGF [3]. Домены EGF имеют 6 консервативных остатков цистеина, образующих 3 внутридоменные дисульфидные связи, которые необходимы для стабилизации и сборки микрофибрилл (рис. 1) [4].

Фибриллин-1 включает 7 доменов, подобных трансформирующему фактору роста, также по-разному называемых в литературе модулями 8 цистеинов или модулями LTBP (латентный трансформирующий фактор роста). Благодаря им фибриллин-1 регулирует активность сигнального пути TGF- β . Каждый домен имеет 8 остатков цистеина, которые образуют 4 дисульфидные связи. Они необходимы для сборки микрофибрилл (см. рис. 1).

В фибриллине-1 есть два гибридных домена (hyb), богатых цистеином, имеющих сходство как с доменом cbEGF, так и с доменом трансформирующего фактора роста. Они опосредуют межмолекулярное дисульфидное связывание между мономерами фибриллина-1, что может играть важную роль на этапе сборки микрофибрилл [3, 4].

В фибриллине-1 содержится домен FUN, который состоит из 2 петель, стабилизированных дисульфидными связями 1–3 и 2–4, которые прилегают

к N-концевому сегменту. Эта область содержит как сайт распознавания C-конца фибриллина-1, так и сайт связывания протеогликанов гепарансульфата (HSPGs) [3]. Показано, что гепарансульфатный протеогликан ингибирует образование микрофибриллярных сетей; предположительно это выполняет регуляторную функцию в сборке микрофибрилл [4].

В настоящее время остается неизученной последовательность на аминокислотном уровне за пределами подобного эпидермальному фактору роста кальцийсвязывающего домена 43 (cbEGF43) на C-конце. Между cbEGF43 и пропептидом существует высококонсервативный мотив 2-Cys неизвестной функции, за ним следует другой сайт распознавания furin/PACE, расщепление которого имеет важное значение для сборки микрофибрилл на поверхности клетки. Мутация этого сайта расщепления предотвращает включение фибриллина в микрофибриллу. Важность этой области для функции фибриллина-1 можно увидеть по количеству нонсенс-мутаций, связанных с синдромом Марфана [3–5].

Процесс сборки микрофибрилл сложен. Фибриллиновые микрофибриллы имеют внешний вид «бусин на нитке» (рис. 2). Важную проблему составляет определение того, каким образом мономеры фибриллина, которые имеют длину 150 нм, организованы в микрофибриллы, в которых расстояние между бусинами всего 55 нм. Благодаря внутри- и межмолекулярным взаимодействиям между доменами в фибриллине-1 происходит сборка микрофибрилл, а также обеспечиваются их механические

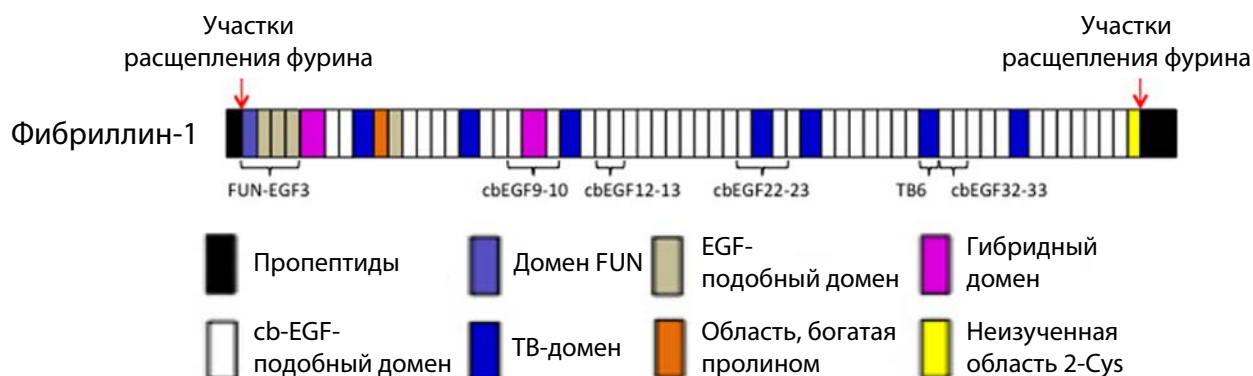


Рис. 1. Доменная организация фибриллина-1 [3 в модификации].

Fig. 1. Domain organization of fibrillin-1 [3 in modification].

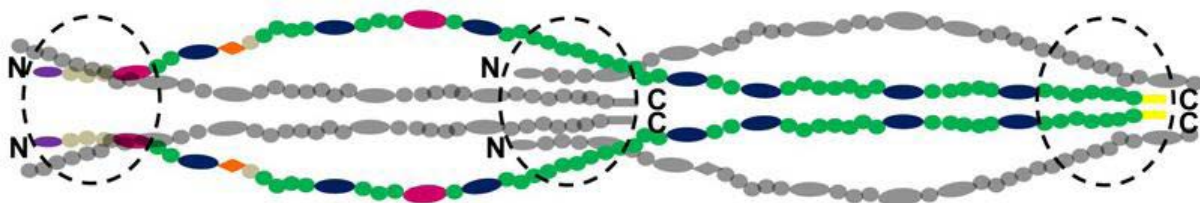


Рис. 2. Мономеры фибриллина, организованные таким образом, что N- и C-концы располагаются внутри «бусин». N-концевой участок перекрывает ядро, образованное C-концевыми доменами [3 в модификации].

Fig. 2. Fibrillin monomers are organized so that the N- and C-ends are located inside the “beads”. The N-terminal section overlaps the core formed by the C-terminal domains [3 in modification].

свойства, а именно способность к растяжению. Например, благодаря междоменным взаимодействиям EGF1–GF2 и TB6–cbEGF32 образуются гибкие области в молекуле белка. Домены трансформирующего фактора роста и гибридные домены прерывают тандемные повторы cbEGF и образуют небольшие «перегибы» в структуре в результате попарных взаимодействий. Богатая пролином область выполняет шарнироподобную функцию.

По данным последних исследований, мономеры фибриллина организованы так, что N- и C-концы располагаются внутри «бусинной» структуры микрофибрилл, перекрывают друг друга, при этом C-концы, вероятно, инициируют их сборку (см. рис. 2). Мономеры расположены в шахматном порядке так, что «неонатальная» область, в которой локализованы миссенс-мутации, приводящие к тяжелой неонатальной форме синдрома Марфана, также располагается рядом с «бусинами» [3].

В сборке микрофибрилл помимо внутри- и межмолекулярных взаимодействий важную роль играют связи фибриллина-1 с другими компонентами внеклеточного матрикса. Например, как уже ранее сообщалось, гепарансульфатный протеогликан может ингибировать сборку микрофибрилл.

Помимо сборки микрофибрилл, взаимодействия фибриллина-1 с другими компонентами внеклеточного матрикса могут иметь другие значения. Так, недавно доказано, что фибриллин-1 связывает членов суперсемейства внеклеточных протеаз и белков ADAMTS, что предполагает роль микрофибрилл в регуляции развития и ремоделирования тканей [2–6].

Одно из наиболее важных взаимодействий фибриллина-1 с компонентами внеклеточного матрикса — регулирование активности TGF- β . Доказано, что при синдроме Марфана отмечается повышенная сигнализация сигнального пути TGF- β . TGF-изоформы экспрессируются эндотелиальными клетками, клетками гладкой мускулатуры сосудов, макрофагами и лимфоцитами различных типов и представляют собой растворимые цитокины, секретируемые в виде большого латентного комплекса (LLC), состоящего из гомодимера зрелых пептидов TGF- β , гомодимера неактивного расщепленного пептидного фрагмента TGF- β (латентно ассоциированный белок, LAP) и латентного белка, связывающего трансформирующий фактор роста, который имеет 4 изоформы у человека [7–10]. Латентный белок, связывающий трансформирующий фактор роста (LTBP-1, LTBP-2, LTBP-4), соединяется с фибриллином-1 через свою C-концевую область. Это взаимодействие может быть важным в регуляции активации латентного TGF- β во внеклеточном матриксе. Механизмы, с помощью которых мутации гена *FBN1* приводят к нарушениям регуляции пути TGF- β , предстоит выяснить.

Исходя из изложенного, фибриллин-1, помимо структурной функции, а именно образования фибриллиновых микрофибрилл, обеспечивающих структурную целостность органов и тканей, выполняет роль медиатора активности компонентов внеклеточного матрикса [7–10].

Мутации гена *FBN1*

Все каузативные варианты гена *FBN1*, кодирующего фибриллин-1, можно разделить на два класса. Первый, представляющий более 1/3 зарегистрированных генетических вариантов, включает те, которые приводят к снижению количеству фибриллина-1, в том числе нонсенс-варианты, варианты со сдвигом рамки считывания, варианты сайтов сплайсинга, крупные делеции и вставки. Эти патогенные варианты, как правило, приводят к нонсенс-опосредованному распаду РНК, приводящему к снижению уровня фибриллина-1.

На второй класс приходится чуть менее 2/3 каузативных вариантов, в него входят миссенс-варианты, в основном локализованные в cbEGF-подобных доменах. Эти варианты можно подразделить на следующие: 1) создающие или замещающие остатки цистеина, потенциально вовлеченные в дисульфидные связи и, следовательно, в правильное «сворачивание» мономера; 2) затрагивающие аминокислоты, вовлеченные в связывание кальция и, следовательно, в междоменные связи, структурную целостность затронутых доменов и, как следствие, ведущие к повышению чувствительности к протеазам; 3) другие, которые могут повлиять на конформацию затронутых доменов, междоменные связи или белок-белковые взаимодействия [11–15].

Генофенотипические корреляции при синдроме Марфана

Фибриллиновые микрофибриллы участвуют в формировании многих органов и систем. При синдроме Марфана повреждаются сердечно-сосудистая, скелетная, дыхательная, мочевыделительная системы, а также глаза, кожа, твердая мозговая оболочка и свертывающая система крови. При постановке диагноза синдрома Марфана используются Гентские критерии, которые учитывают поражения сердечно-сосудистой системы (аневризма аорты), глаз (подвывих хрусталика) и скелета (арахнодактилия, долихостеномелия, деформация грудной клетки, протрузия вертлужных впадин, плоско-вальгусная деформация стоп и т.д.).

Несмотря на то что синдром Марфана характеризуется мультисистемными нарушениями, до настоящего времени выявлено немного корреляций генотип–фенотип. Самыми значимыми корреляциями являются следующие: 1) зависимость тяжести фенотипа от локализации патогенного варианта в гене *FBN1*, а именно формирование наиболее тяжелого

Таблица 1. Анализ данных литературы о вариантах в генах кандидатах, ухудшающих течение синдрома Марфана, выявленных с помощью полноэкзомного секвенирования
 Table 1. Analysis of literature data on variants in candidate genes that worsen the course of Marfan syndrome identified by whole exome sequencing

Гены-кандидаты	Патофизиологическая роль гена	Геномные координаты	Генетический вариант	Тип варианта	ACMG-классификация
<i>PPARδ</i>	Кодирует белок-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом (PPAR). Является активатором транскрипции гена ацетил-CoA оксигеназы. Кроме того, он может ингибировать индуцированную лигандом транскрипционную активность альфа- и гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, хотя доказательства этого эффекта противоречивы. Исследования на модельных организмах показали роль этого белка в миелинизации мозолистого тела, метаболизме липидов, дифференцировке и пролиферации клеток эпидермиса. Альтернативный сплайсинг приводит к формированию нескольких транскриптов, кодирующих различные изоформы белка [22, 29, 30]	Chr6:35387913 G>A	NM_001171818.2:c.140G>A	Миссенс	Вероятно патогенный
<i>JAG1</i>	Белок jagged 1 является лигандом для рецептора notch 1, последний участвует в сигнальных процессах. Патогенные варианты в гене <i>JAG1</i> вызывают синдром Алагилия. Кроме того, показано, что передача сигналов jagged 1 через notch 1 играет роль в процессах кроветворения, и также в развитии сердечно-сосудистой системы [22, 29, 30]	Chr20:10620449 G>C Chr20:10620450 T>A	NM_000214.3:c.3355G>C NM_000214.3:c.3353T>A	Миссенс Миссенс	Вероятно патогенный Неизвестной значимости
<i>MAP3K1</i>	Белок, кодируемый этим геном, представляет собой серин/треонинкиназу и является участником некоторых сигнальных путей, включая пути ERK и JNK-киназы, а также путь NF- κ B. Кодируемый белок активируется путем аутофосфорилирования и требует наличия ионов магния Mg ²⁺ в качестве кофактора при фосфорилировании других белков. Этот белок обладает E3-лигазной активностью, обеспечиваемой гомодоменом (PHD) на его N-конце белка, и фосфокиназной активностью, обеспечиваемой киназным доменом на его C-конце белка [22, 29, 30]	Chr5:56111414 C>G Chr5:56177614 G>T Chr5:56111762 G>A Chr5:56168548–56168649	NM_005921.2:c.14C>G NM_005921.2:c.2587G>T NM_005921.2:c.362G>A NM_005921.2:c.1504_1505+101del	Миссенс Миссенс Миссенс Сдвиг рамки считывания	Неизвестной значимости Вероятно патогенный Неизвестной значимости Патогенный

Окончание таблицы 1.

<i>RTPRJ</i>	Белок, кодируемый этим геном, является членом семейства белковых тирозинфосфатаз (РТР). Известно, что белковые тирозинфосфатазы являются сигнальными молекулами, которые регулируют различные клеточные процессы, включая рост и дифференцировку клеток, митотическое деление и онкогенную трансформацию. Данный белок подразделен на внеклеточный домен, содержащий пять повторов фибронектина III типа, один трансмембранный домен и цитоплазматический каталитический домен. Этот белок присутствует во всех гемопоэтических линиях и, как было показано, регулирует передачу сигналов рецепторов Т-клеток, возможно, путем регуляции фосфорилирования фосфолипазы С гамма 1 для активации Т-клеток. Этот белок также может дефосфорилировать бета-рецептор PDGFR и может быть вовлечен в передачу сигнала, индуцированного УФ-излучением. Для этого гена было обнаружено несколько транскриптов, кодирующих различные изоформы белка [22, 29, 30]	Chr11:48166437–48166511	NM_002843.4:c.2786_2786+73del	Сдвиг рамки считывания	Вероятно патогенный
		Chr11:48002530–48002532	NM_002843.4:c.66_68del	Делеция внутри рамки считывания	Неизвестной значимости
		Chr11:48161067 G>A	NM_002843.4:c.2182G>A	Миссенс	Неизвестной значимости
<i>SMAD3</i>	SMAD3 участвует в сигнальном пути трансформирующего фактора роста-бета и передает сигналы от поверхности клетки к ядру, регулируя активность генов и клеточную пролиферацию. Этот белок образует комплекс с другими белками SMAD и, взаимодействуя с ДНК, функционирует одновременно как фактор транскрипции и супрессор опухоли. Мутации в этом гене связаны с аневризмами, синдромом остеопороза и синдромом Лойса—Дитца 3 [22, 29–31]	Chr15: 67164992 G > A	NM_005902.4 c.304 G > A (Glu102Lys)	Миссенс	Неизвестной значимости
<i>COL4A1</i>	Этот ген кодирует альфа-белок коллагена IV типа. Коллагеновые белки IV типа являются неотъемлемыми компонентами базальных мембран. Этот ген имеет общий двунаправленный промотор с геном-паралогом на противоположной цепи. Белок состоит из N-концевого 7S-домена, коллагенового домена, образующего тройную спираль, и C-концевого неколлагенного домена. Он функционирует как часть гетеротримера и взаимодействует с другими компонентами внеклеточного матрикса, такими как перлекан, протеогликаны и ламинины. Кроме того, протолитическое расщепление неколлагенного C-концевого домена приводит к образованию биологически активного фрагмента, известного как аррестин, обладающий свойствами ингибитора ангиогенеза и свойствами супрессора опухолей. Мутации в этом гене вызывают порцефалию, цереброваскулярные заболевания, а также почечные и мышечные дефекты. Альтернативный сплайсинг приводит к появлению множества вариантов транскрипта [22, 29, 30]	Chr13: 110839625 C>T	NM_001845.6 c.1588C>T (p.Pro530Ser)	Миссенс	Неизвестной значимости
		Chr 13: 110212475 T>C	NM_001845.6 c.329T>C (p.Ile110Thr)	Миссенс	Неизвестной значимости
		Chr 13: 110175252 C>T	NM_001845.6 c.3164C>T (p.Pro1055Leu)	Миссенс	Неизвестной значимости

Таблица 2. Варианты в генах-кандидатах, смягчающие течение синдрома Марфана, выявленные с помощью полноэкзомного секвенирования [30]
Table 2. Variants in candidate genes that mitigate the course of Marfan syndrome identified by whole exome sequencing

Ген-кандидат	Геномные координаты	Вариант	Тип варианта	Патофизиологическая роль гена	АСМГ-классификация
JCAD	Chr10:30316501–30316503	NM_001350022.2:c.2574_2576del	Сдвиг рамки считывания	Этот ген кодирует белок межклеточного соединения эндотелия. Встречающиеся в природе мутации в этом гене связаны с ишемической болезнью сердца, поздним началом болезни Альцгеймера и распространением эмфиземы	Неизвестной значимости
	Chr10:30316499–30316500	NM_020848.4:c.2577_2578insACTGCTGCT	Вставка внутри рамки считывания		Неизвестной значимости
	Chr10:30318653 C>T	NM_020848.4:c.424C>T	Миссенс		Вероятно, патогенный
TNFRSF18	Chr17:173010746 G>A	NM_005092.4:c.361G>A	Миссенс	Цитокин, который связывается с TNFRSF18/AIR/GITR. Регулирует реакции Т-клеток. Может действовать как костимулирующее средство и снижать порог активации Т-клеток и пролиферации Т-клеток. Важен для взаимодействия между активированными Т-лимфоцитами и эндотелиальными клетками.	Неизвестной значимости
	Chr17:173010656 A>G	NM_005092.4:c.451A>G	Миссенс		Неизвестной значимости
	Chr17:173010651–173010652	NM_005092.4:c.455_456insTTG	Вставка внутри рамки считывания		Неизвестной значимости
TGFB3L	Chr19:7981648–7981650	NM_001195259.2:c.418_420del	Делеция внутри рамки считывания	Трансмембранный гликопротеин, по ряду данных обеспечивает активность связывания гликозаминогликанов, β-активированного рецептора трансформирующего фактора роста. А также участвует в ряде процессов, включая морфогенез кровеносных сосудов	Неизвестной значимости

Таблица 3. Гены-кандидаты, влияющие на тяжесть клинических проявлений фенотипа синдрома Марфана, выявленные с помощью перекрестного картирования [8, 12]
Table 3. Candidate genes affecting the severity of clinical manifestations of the phenotype of Marfan syndrome identified by cross-mapping [8, 12]

Ген-кандидат	Основание для идентификации в качестве гена кандидата	Патофизиологическая роль гена
PRKG1	Перекрестное сопоставление трех анализов или двух анализов и сильные аргументы в литературе [8, 33–34]	Кодирует цГМФ-зависимую протеинкиназу I типа, которая активируется посредством связывания с цГМФ и контролирует расслабление гладкомышечных клеток.
MAG12	Самое низкое значение <i>p</i> по данным исследования ассоциаций [8]	Кодирует белок, который служит каркасом для сборки синаптических белковых комплексов

Окончание таблицы 3.

<i>HSPG2</i>	Выявлен с помощью анализа фенотипов мышцей с использованием микрочипов SNP [8]	Кодирует перлекан, гепарансульфатный протеогликан. Перлекан участвует в поддержании сосудистого гомеостаза путем его взаимодействия с несколькими компонентами внеклеточного матрикса (ЕСМ), включая фибриллин-1. Это взаимодействие имеет важное значение для позиционирования мультимеров фибриллина-1 в перичеселлярном пространстве и, следовательно, для сборки микрофибрилл
<i>ECE1</i>	Перекрестное сопоставление трех анализов или двух анализов и сильные аргументы в литературе [8]	Кодирует эндотелинпревращающий фермент из подсемейства металлопротеаз
<i>MMPs</i>	Перекрестное сопоставление трех анализов или двух анализов и сильные аргументы в литературе [8]	Матриксные металлопротеиназы — семейство внеклеточных протеиназ. Свое название получили за способность специфически гидролизовать основные белки внеклеточного матрикса. Относятся к семейству цинковых металлопротеиназ, так как содержат в активном центре ионы цинка Zn^{2+}
<i>COL16A1</i>	Отличные гены-кандидаты в регионе, найденном только в одном анализе [8]	Этот ген кодирует альфа-цепь коллагена XVI типа, члена семейства коллагенов FACIT (коллагены, связанные с фибриллами, с прерывистыми тройными спиралями). Члены этого семейства коллагенов находятся в ассоциации с фибриллообразующими коллагенами, такими как типы I и II, и служат для поддержания целостности внеклеточного матрикса. Коллаген XVI типа обнаружен в фибробластах и кератиноцитах, а также в гладкой мускулатуре и амнионе
<i>SMAD6</i>	Отличные гены-кандидаты в регионе, найденном только в одном анализе [8]	Передача сигналов рецепторам суперсемейства трансформирующего фактора роста бета происходит через семейство внутриклеточных медиаторов Smad. SMAD6 представляет собой ингибирующий Smad (i-Smad), который отрицательно регулирует передачу сигналов ниже по потоку трансформирующего фактора роста первого типа. Действует как медиатор противовоспалительной активности TGF- β и BMP. Подавляет передачу сигналов IL1R-TLR посредством его прямого взаимодействия с PEI 1, предотвращая активацию NF- κ B, ядерный транспорт и NF- κ B-опосредованную экспрессию провоспалительных генов
<i>MEF2C</i>	Отличные гены-кандидаты в регионе, найденном только в одном анализе [8]	Активатор транскрипции, который специфически связывается с элементом MEF2, находящимся в регуляторных областях многих специфичных для мышц генов. Контролирует морфогенез сердца и миогенез, а также участвует в развитии сосудов. Усиливает активацию транскрипции, опосредованную SOX18. Играет важную роль в гипоксмпозависимом обучении и памяти, подавляя количество возбуждающих синапсов и таким образом регулируя базальную и вызванную синаптическую передачу. Имеет решающее значение для нормального развития нейронов, распределения и электрической активности в неокортексе. Необходим для правильного развития метакриотитов и тромбоцитов, а также для В-лимфопоэза костного мозга. Необходим для выживания и пролиферации В-клеток в ответ на стимуляцию BCR, эффективных ответов антител IgG1 на Т-клеточно-зависимые антигены и для нормальной индукции В-клеток зародышевого центра. Может также участвовать в нейрогенезе и в развитии кортикальной архитектуры
<i>SLN</i>	Выявлен в результате перекрестного картирования, а также является значимым результатом исследования eQTL [8]	Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума представляют собой трансмембранные белки, которые катализируют АТФ-зависимый транспорт Ca^{2+} из цитозоля в просвет саркоплазматического ретикулума в мышечных клетках. Этот ген кодирует небольшой протеолипид, который регулирует несколько Ca^{2+} -АТФаз саркоплазматического ретикулума. Трансмембранный белок взаимодействует с Ca^{2+} -АТФазами и уменьшает накопление Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме, не влияя на скорость гидролиза АТФ

фенотипа у пациентов с каузативной мутацией в 25–33 экзонах; 2) более тяжелый кардиофенотип пациентов с вариантами потери функции (loss of function); 3) тяжелый глазной фенотип (наиболее часто — эктопия хрусталика) пациентов с миссенс-вариантами; 4) сочетание тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы и глаз у пациентов с миссенс-вариантами, затрагивающими остатки цистеина, а именно замещающими их на другие аминокислоты либо замещающими другую аминокислоту на цистеин, что создает «лишние» дисульфидные связи [11–15].

Выявлена зависимость тяжести проявлений заболевания от пола. У мужчин наблюдалось наиболее выраженное поражение сердечно-сосудистой системы: ранняя манифестация аневризмы аорты, высокий риск оперативного вмешательства; в то же время выявлена высокая частота наследования тяжелых сердечно-сосудистых повреждений по женской линии. Так, у ребенка с синдромом Марфана повреждения сердечно-сосудистой системы будут более тяжелыми, если каузативный вариант гена *FBN1* он унаследовал от матери с тяжелым кардиофенотипом [15–20].

Изучена наследуемость признаков поражения ключевых систем организма, вовлеченных в синдром Марфана. Наследуемость эктопии хрусталика составляет более 60%, наследуемость патологии скелета — от 40 до 60%, а дилатации аорты — 46%. При оценке корреляции между признаками внутри каждой системы органов и между разными пораженными системами выявлено, что внутри каждой системы признаки коррелируют между собой, но между системами установлена лишь одна статистически значимая корреляция, а именно арахнодактилия — дилатация аорты. Это свидетельствует, что собственно мутантный локус *FBN1* не определяет тяжесть отдельных симптомов, несмотря на то что патогенный генетический вариант в гене *FBN1* — необходимое условие для возникновения синдрома Марфана. Результаты исследований демонстрируют, что важная часть фенотипической изменчивости при синдроме Марфана находится под контролем унаследованных генетических модификаторов. Эти модификаторы, по-видимому, влияют на одну и ту же систему органов, но не на разные, что наталкивает на идею о прицельном изучении влияния генетических модификаторов на отдельные системы органов при синдроме Марфана [21–25].

На существование генетических модификаторов указывает выраженная внутрисемейная вариабельность при синдроме Марфана. Первые исследования генетических основ вариабельности фенотипа проводились на модельных животных. Была создана линия мышей *mgDloxPneo*, которые повторяют фенотип пациентов с синдромом Марфана: имеют поражения скелета, дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Авторы исследований применяли генотипирование модельных животных и анализ однонуклеотидных полиморфных вариантов (методология, которая применяется в изучении полигенных болезней и признаков, в данном случае применялась к моногенному заболеванию), что позволило выявить отдельные гены-кандидаты, которые могут участвовать в контроле степени выраженности признаков синдрома Марфана. Был подробно изучен ген *HSPG2* в контексте его влияния на экспрессию гена *FBN1*. В результате исследования была обнаружена связь между более низкой экспрессией *HSPG2* и более тяжелыми сосудистым и скелетным фенотипами, что подтверждает гипотезу о *HSPG2* как о потенциальном генетическом модификаторе при синдроме Марфана [26–28].

В дальнейшем подобные наблюдения были распространены на синдром Марфана у человека. В поиске генетических модификаторов в настоящее время используются полноэкзомное и полногеномное секвенирование. Так, в 2022 г. опубликовано исследование, в котором для поиска генетических модификаторов, использовано полноэкзомное секвенирование членов нескольких семей. К настоящему времени опубликованы единичные исследования, в которых выявлены гены — кандидаты на роль генетических модификаторов, представленные в табл. 1–3 [8, 22, 29, 30].

В поиске генетических модификаторов проведены два исследования, в рамках которых в набранной группе у большинства пациентов с синдромом Марфана выявлен полиморфный вариант аллеля *bala* в первом экзоне гена *TGFBR1*, который представляет собой тринуклеотид GCG, соответствующий аланину (Ала), повторяющийся 6 раз [35, 36]. При исследовании его влияния на тяжесть фенотипа показано, что наличие у пациентов с синдромом Марфана данного аллеля не связано с фенотипическими различиями. Тем не менее этот результат следует интерпретировать с осторожностью, так как на него мог повлиять небольшой размер выборки. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить дополнительные доказательства роли гена *TGFBR1* [35, 36].

Кроме того, в качестве возможного модификатора рассматривался уровень экспрессии мРНК аллеля дикого типа (WT) у пациентов с синдромом Марфана с вариантами потери функции. Было выявлено, что низкий уровень мРНК WT-*FBN1* служит важным фактором, определяющим риск развития эктопии хрусталика и деформации грудной клетки, а также увеличивающим риск дилатации аорты [37–41].

Заключение

Представленные в настоящем обзоре данные литературы позволяют сделать следующие основные заключения:

1. Продукт гена *FBN1* — фибриллин-1 — сложный многодоменный гликопротеин, который выполняет

множество функций: структурную, органообразующую, медиаторную. Каузативные варианты гена *FBN1* у пациентов с синдромом Марфана способны вызвать повреждения многих систем организма, тяжесть которых зависит от типа варианта, локализации в гене, а также затрагиваемого домена белка.

2. У пациентов с синдромом Марфана наблюдается выраженная клиническая variability,

которая, по-видимому, объясняется наличием генетических модификаторов.

3. Для каждой затронутой при синдроме Марфана системы организма существуют свои отдельные модификаторы, что подразумевает проведение исследований с целью поиска генетических модификаторов для каждой системы в отдельности, будь то глаза, скелет или сердечно-сосудистая система.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dietz H.C., Saraiva J.M., Pyeritz R.E., Cutting G.R., Franco-mano C.A. Clustering of fibrillin (FBN1) missense mutations in Marfan syndrome patients at cysteine residues in EGF-like domains. *Hum Mutat* 1992; 1(5): 366–374. DOI: 10.1002/humu.1380010504
2. Ramirez F., Dietz H.C. Fibrillin-rich microfibrils: Structural determinants of morphogenetic and homeostatic events. *J Cell Physiol*. 2007; 213(2): 326–330. DOI: 10.1002/jcp.21189
3. Jensen S.A., Handford P.A. New insights into the structure, assembly and biological roles of 10–12 nm connective tissue microfibrils from fibrillin-1 studies. *Biochem J* 2016; 473(7): 827–838. DOI: 10.1042/BJ20151108
4. Robinson P.N., Arteaga-Solis E., Baldock C., Collod-Bérout G., Booms P., De Paep A. et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet* 2006; 43(10): 769–787. DOI: 10.1136/jmg.2005.039669
5. Yin X., Wang S., Fellows A.L., Barallobre-Barreiro J., Lu R., Davaapil H. et al. Glycoproteomic Analysis of the Aortic Extracellular Matrix in Marfan Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39(9): 1859–1873. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.312175
6. Halper J., Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *Adv Exp Med Biol* 2014; 802: 31–47. DOI: 10.1007/978-94-007-7893-1
7. Bobik A. Transforming growth factor-betas and vascular disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(8): 1712–1720. DOI: 10.1161/01
8. Aubart M., Gazal S., Arnaud P., Benarroch L., Gross M.S., Buratti J. et al. Association of modifiers and other genetic factors explain Marfan syndrome clinical variability. *Eur J Hum Genet* 2018; 26(12): 1759–1772. DOI: 10.1038/s41431-018-0164-9
9. Wahl S.M., Allen J.B., Weeks B.S., Wong H.L., Klotman P.E. Transforming growth factor beta enhances integrin expression and type IV collagenase secretion in human monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(10): 4577–4581. DOI: 10.1073/pnas.90.10.4577
10. Wheeler J.B., Ikonomidis J.S., Jones J.A. Connective tissue disorders and cardiovascular complications: the indomitable role of transforming growth factor-beta signaling. *Adv Exp Med Biol* 2014; 802: 107–127. DOI: 10.1007/978-94-007-7893-1_8
11. Lima B.L., Santos E.J., Fernandes G.R., Merkel C., Mello M.R., Gomes J.P. et al. A new mouse model for marfan syndrome presents phenotypic variability associated with the genetic background and overall levels of Fbn1 expression. *PLoS One* 2010; 5(11): e14136. DOI: 10.1371/journal.pone.0014136
12. Faivre L., Collod-Bérout G., Loeys B.L., Child A., Binquet C., Gautier E. et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007; 81(3): 454–466. DOI: 10.1086/520125
13. Franken R., Groenink M., de Waard V., Feenstra H.M., Scholte A.J., van den Berg M.P. et al. Genotype impacts survival in Marfan syndrome. *Eur Heart J* 2016; 37(43): 3285–3290. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv739
14. Arnaud P., Hanna N., Aubart M., Leheup B., Dupuis-Girod S., Naudion S. et al. Homozygous and compound heterozygous mutations in the FBN1 gene: unexpected findings in molecular diagnosis of Marfan syndrome. *J Med Genet* 2017; 54(2): 100–103. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-103996
15. Baudhuin L.M., Kotzer K.E., Lagerstedt S.A. Increased frequency of FBN1 truncating and splicing variants in Marfan syndrome patients with aortic events. *Genet Med* 2015; 17(3): 177–187. DOI: 10.1038/gim.2014.91
16. Mátyás G., Alonso S., Patrignani A., Marti M., Arnold E., Magyar I. et al. Large genomic fibrillin-1 (FBN1) gene deletions provide evidence for true haploinsufficiency in Marfan syndrome. *Hum Genet* 2007; 122(1): 23–32. DOI: 10.1007/s00439-007-0371-x
17. Robinson P.N., Booms P., Katzke S., Ladewig M., Neumann L., Palz M. et al. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies. *Hum Mutat* 2002; 20(3): 153–161. DOI: 10.1002/humu.10113
18. Garcia-Gonzalez M.A., Jones J.G., Allen S.K., Palatucci C.M., Batish S.D., Seltzer W.K. et al. Evaluating the clinical utility of a molecular genetic test for polycystic kidney disease. *Mol Genet Metab* 2007; 92(1–2): 160–167. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.05.004
19. Gentilini D., Oliveri A., Fazia T., Pini A., Marelli S., Bernardinelli L., Di Blasio A.M. NGS analysis in Marfan syndrome spectrum: Combination of rare and common genetic variants to improve genotype-phenotype correlation analysis. *PLoS One* 2019; 14(9): e0222506. DOI: 10.1371/journal.pone.0222506
20. McGrory J., Cole W.G. Alternative splicing of exon 37 of FBN1 deletes part of an 'eight-cysteine' domain resulting in the Marfan syndrome. *Clin Genet* 1999; 55(2): 118–121. DOI: 10.1034/j.1399-0004.1999.550208.x
21. Devereux R.B., Hilhorst-Hofstee Y., Jondeau G., Faivre L., Milewicz D.M., Pyeritz R.E. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47(7): 476–85. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785
22. Grange T., Aubart M., Langeois M., Benarroch L., Arnaud P., Milleron O. et al. Quantifying the Genetic Basis of Marfan Syndrome Clinical Variability. *Genes (Basel)* 2020; 11(5): 574. DOI: 10.3390/genes11050574
23. Arnaud P., Milleron O., Hanna N., Ropers J., Ould Ouali N., Affoune A. et al. Clinical relevance of genotype-phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with FBN1 pathogenic variants. *Genet Med* 2021; 23(7): 1296–1304. DOI: 10.1038/s41436-021-01132-x

24. Du Q., Zhang D., Zhuang Y., Xia Q., Wen T., Jia H. The Molecular Genetics of Marfan Syndrome. *Int J Med Sci* 2021; 18(13): 2752–2766. DOI: 10.7150/ijms.60685
25. Najafi A., Caspar S.M., Meienberg J., Rohrbach M., Steinmann B., Matyas G. Variant filtering, digenic variants, and other challenges in clinical sequencing: a lesson from fibrillinopathies. *Clin Genet* 2020; 97(2): 235–245. DOI: 10.1111/cge.13640
26. Gerdes Gyuricza I., Barbosa de Souza R., Farinha-Arcieri L.E., Ribeiro Fernandes G., Veiga Pereira L. Is HSPG2 a modifier gene for Marfan syndrome? *Eur J Hum Genet* 2020; 28(9): 1292–1296. DOI: 10.1038/s41431-020-0666-0
27. Tiedemann K., Sasaki T., Gustafsson E., Göhring W., Bätge B., Notbohm H. et al. Microfibrils at basement membrane zones interact with perlecan via fibrillin-1. *J Biol Chem* 2005; 280(12): 11404–11412. DOI: 10.1074/jbc.M409882200
28. Zoeller J.J., McQuillan A., Whitelock J., Ho S.Y., Iozzo R.V. A central function for perlecan in skeletal muscle and cardiovascular development. *J Cell Biol* 2008; 181(2): 381–394. DOI: 10.1083/jcb.200708022
29. Wu Y., Sun H., Wang J., Wang X., Gong M., Han L. et al. Marfan syndrome: whole-exome sequencing reveals de novo mutations, second gene and genotype-phenotype correlations in the Chinese population. *Biosci Rep* 2020; 40(12): BSR20203356. DOI: 10.1042/BSR20203356
30. Jimenez Y., Paulsen C., Turner E., Iturra S., Cuevas O., Layson G. et al. Exome Sequencing Identifies Genetic Variants Associated with Extreme Manifestations of the Cardiovascular Phenotype in Marfan Syndrome. *Genes (Basel)* 2022; 13(6): 1027. DOI: 10.3390/genes13061027
31. Chesneau B., Edouard T., Dulac Y., Colineaux H., Langeois M., Hanna N. et al. Clinical and genetic data of 22 new patients with SMAD3 pathogenic variants and review of the literature. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8(5): e1132. DOI: 10.1002/mgg3.1132
32. Fouillade C., Monet-Leprêtre M., Baron-Menguy C., Joutel A. Notch signalling in smooth muscle cells during development and disease. *Cardiovasc Res* 2012; 95(2): 138–146. DOI: 10.1093/cvr/cvs019
33. Guo D.C., Regalado E., Casteel D.E., Santos-Cortez R.L., Gong L., Kim J.J., et al; GenTAC Registry Consortium; National Heart, Lung, and Blood Institute Grand Opportunity Exome Sequencing Project; Kim C., Milewicz D.M. Recurrent gain-of-function mutation in *PRKG1* causes thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections. *Am J Hum Genet* 2013; 93(2): 398–404. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.06.019
34. Lucarini L., Evangelisti L., Attanasio M., Lapini I., Chiarini F., Porciani M.C. et al. May TGFBR1 act also as low penetrance allele in Marfan syndrome? *Int J Cardiol* 2009; 131(2): 281–284. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.07.048
35. Somers A.E., Hinton R.B., Pilipenko V., Miller E., Ware S.M. Analysis of TGFBR1*6A variant in individuals evaluated for Marfan syndrome. *Am J Med Genet A* 2016; 170(7): 1786–1790. DOI: 10.1002/ajmg.a.37668
36. De Backer J., Loeys B., Leroy B., Coucke P., Dietz H., De Paepe A. Utility of molecular analyses in the exploration of extreme intrafamilial variability in the Marfan syndrome. *Clin Genet* 2007; 72(3): 188–198. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00845.x
37. Lima B.L., Santos E.J., Fernandes G.R., Merkel C., Mello M.R., Gomes J.P. et al. A new mouse model for marfan syndrome presents phenotypic variability associated with the genetic background and overall levels of Fbn1 expression. *PLoS One* 2010; 5(11): e14136. DOI: 10.1371/journal.pone.0014136
38. Carta L., Wagenseil J.E., Knutsen R.H., Mariko B., Faury G., Davis E.C. et al. Discrete contributions of elastic fiber components to arterial development and mechanical compliance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(12): 2083–2089. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.193227
39. Aubart M., Gross M.S., Hanna N., Zabol M.T., Sznajder M., Detaint D. et al. The clinical presentation of Marfan syndrome is modulated by expression of wild-type FBN1 allele. *Hum Mol Genet* 2015; 24(10): 2764–2770. DOI: 10.1093/hmg/ddv037
40. Hutchinson S., Furger A., Halliday D., Judge D.P., Jefferson A., Dietz H.C. et al. Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: a potential modifier of phenotype? *Hum Mol Genet* 2003; 12(18): 2269–2276. DOI: 10.1093/hmg/ddg241
41. Fernandes G.R., Massironi S.M., Pereira L.V. Identification of Loci Modulating the Cardiovascular and Skeletal Phenotypes of Marfan Syndrome in Mice. *Sci Rep* 2016; 6: 22426. DOI: 10.1038/srep22426

Поступила: 26.01.23

Received on: 2023.01.26

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.