

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Клинико-генетические аспекты и молекулярный патогенез остеопетроза

Д.Д. Надыршина¹✉, Р.И. Хусаинова^{1, 2}

¹ Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

✉ nadyrshinadina@gmail.com

Аннотация. Остеопетроз («мраморная кость», МКБ-10-78.2) включает группу наследственных нарушений костной системы, отличающихся клинической вариабельностью и генетической гетерогенностью. Название «остеопетроз» происходит от греческих слов: ὀστέον (остео) – кость, πέτρα (петросис) – камень, что характеризует основной признак заболевания – повышенную плотность костей, обусловленную нарушениями равновесия формирования и ремоделирования кости, приводящими к структурным изменениям в костной ткани, предрасположенности к переломам, деформациям скелета. Эти дефекты, в свою очередь, влияют на другие важные органы и ткани, особенно на костный мозг и нервную систему. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному типам, встречаются X-сцепленные формы заболевания, а также спорадические случаи. Частота аутосомно-доминантного остеопетроза составляет 1 на 20 тыс., а аутосомно-рецессивного – 1 на 250 тыс. новорожденных. На сегодняшний день описано 23 гена, структурные изменения в которых приводят к развитию остеопетроза. Клинические симптомы при остеопетрозах состояниях сильно различаются по проявлению и степени тяжести. Наиболее легкие скелетные нарушения наблюдаются во взрослом возрасте и встречаются при аутосомно-доминантной форме остеопетроза. Тяжелые формы, характеризующиеся переломами, умственной отсталостью, поражениями кожи, нарушениями иммунной системы, ацидозом почечных канальцев, наблюдаются при аутосомно-рецессивном типе остеопетроза, проявляющемся в раннем детском возрасте. Диагноз «остеопетроз» ставится на основании клинической и рентгенологической оценки, подтвержденной биопсией костей и генетическим тестированием. Для аутосомно-рецессивных форм остеопетроза важны ранняя диагностика и лечение заболевания с целью установления гематологических нарушений, а также для предотвращения прогрессирования заболевания до возникновения необратимых неврологических последствий. Большинство пациентов умирают в течение первого десятилетия из-за вторичных инфекций и/или кровотечений, а также угнетения функции костного мозга. В настоящей работе представлен обзор современного состояния изучения остеопетроза, клинико-генетических аспектов, молекулярного патогенеза заболевания.

Ключевые слова: остеопетроз; классификация; соединительная ткань.

Для цитирования: Надыршина Д.Д., Хусаинова Р.И. Клинико-генетические аспекты и молекулярный патогенез остеопетроза. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(4):383-392. DOI 10.18699/VJGB-23-46

Clinical, genetic aspects and molecular pathogenesis of osteopetrosis

D.D. Nadyrshina¹✉, R.I. Khusainova^{1, 2}

¹ Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

² Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

✉ nadyrshinadina@gmail.com

Abstract. Osteopetrosis ("marble bone", ICD-10-78.2) includes a group of hereditary bone disorders distinguished by clinical variability and genetic heterogeneity. The name "osteopetrosis" comes from the Greek language: 'osteo' means 'bone' and 'petrosis' means 'stone', which characterizes the main feature of the disease: increased bone density caused by imbalances in bone formation and remodeling, leading to structural changes in bone tissue, predisposition to fractures, skeletal deformities. These defects, in turn, affect other important organs and tissues, especially bone marrow and the nervous system. The disease can be autosomal recessive, autosomal dominant, X-linked or sporadic. Autosomal dominant osteopetrosis has an incidence of 1 in 20,000 newborns and autosomal recessive one has 1 in 250,000. To date, 23 genes have been described, structural changes in which lead to the development of osteopetrosis. Clinical symptoms in osteopetrosis vary greatly in their presentation and severity. The mildest skeletal abnormalities are observed in adulthood and occur in the autosomal dominant form of osteopetrosis. Severe forms, being autosomal recessive and manifesting in early childhood, are characterized by fractures, mental retardation, skin lesions, immune system disorders, renal tubular acidosis. Clinical examination and review of radiographs, bone biopsy and genetic testing provide the bases for clinical diagnosis. The early and accurate detection

and treatment of the disease are important to prevent hematologic abnormalities and disease progression to irreversible neurologic consequences. Most patients die within the first decade due to secondary infections, bone marrow suppression and/or bleeding. This article summarizes the current state of the art in this field, including clinical and genetic aspects, and the molecular pathogenesis of the osteopetrosis.

Key words: osteopetrosis; classification; connective tissue.

For citation: Nadyrshina D.D., Khusainova R.I. Clinical, genetic aspects and molecular pathogenesis of osteopetrosis. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(4):383-392. DOI 10.18699/VJGB-23-46

Введение

Кость представляет собой динамичную ткань, которая подвергается постоянному самообновлению. Гомеостаз костной ткани зависит от функционального равновесия между тремя типами клеток: остеокластами, необходимыми для резорбции кости, остеобластами, ответственными за формирование костного матрикса, и остеоцитами, участвующими в восприятии и передаче механических раздражителей и в регуляции дифференцировки и функции остеокластов/остеобластов. Баланс между костным синтезом и резорбцией тонко отрегулирован, любые нарушения этого баланса у взрослых вызывают заболевание костей (Coudert et al., 2015).

Остеопетроз – группа наследственных метаболических заболеваний костей, характеризующихся увеличением костной массы из-за дефектов функции или формирования остеокластов, приводящих к переломам, генерализованному остеосклерозу, панцитопении и в тяжелых случаях – черепным нейропатиям и гепатоспленомегалии. За развитие заболевания ответственны нарушения в структурной организации множества генов, которые приводят к выраженной клинической гетерогенности.

Классификация и клинические особенности остеопетрозных состояний

В 2006 г. группа нозологов Международного общества скелетной дисплазии (International Skeletal Dysplasia Society) представила классификацию состояний повышенной плотности костей на несколько отдельных нозологий на базе клинических признаков, типа наследования и лежащих в основе молекулярных и патогенетических механизмов (Stark, Savarirayan, 2009). Были выделены 13 клинических форм остеопетроза: тяжелые неонатальные или инфантильные формы, промежуточная форма остеопетроза с ацидозом почечных канальцев, поздняя форма (болезнь Альберс-Шёнберга), остеопетроз с эктодермальной дисплазией и иммунным дефектом (OLEDAID), синдром дефицита адгезии лейкоцитов (LAD-III) и остеопетроз, пикнодизостоз, остеопойкилоз, мелореостоз с остеопойкилозом, дизостеосклероз, остеомезопикноз, врожденная полосатая остеопатия с краниальным стенозом, остеосклероз типа Станеску (Stark, Savarirayan, 2009).

В последнее время благодаря созданию технологии секвенирования следующего поколения продолжается выявление новых молекулярных причин заболевания, что привело к расширению классификации. Мы провели систематизацию всех известных на сегодняшний день остеопетрозных состояний с описанием генетического дефекта и основных клинических характеристик (см. таблицу).

Выделяют аутосомно-рецессивные, промежуточные формы остеопетроза, а также аутосомно-доминантный и X-сцепленный типы остеопетроза.

Аутосомно-доминантный остеопетроз (АДО, болезнь Альберс-Шёнберга) обычно называют доброкачественным остеопетрозом, частота встречаемости 1:20 тыс. новорожденных. Клинические и рентгенологические признаки АДО проявляются чаще всего поздно в детстве или в подростковом возрасте. Основные осложнения связаны со скелетом, включая переломы, сколиоз, остеоартрит тазобедренного сустава и остеомиелит, особенно затрагивающий нижнюю челюсть в сочетании с зубным абсцессом или кариесом. Около 70 % пациентов с АДО имеют мутации в гене *CLCN7*, а в ~30 % случаев мутаций в последовательностях этого гена не обнаружено, что позволяет предположить участие дополнительных генов в патогенезе данной формы остеопетроза (Coudert et al., 2015).

X-сцепленная форма остеопетроза возникает в результате мутаций в гене *IKBKG*. Пациенты с этим типом имеют специфический фенотип с эктодермальной дисплазией и иммунным дефектом.

Промежуточные формы остеопетроза обусловлены дефектами в генах *PLEKHM1* и *SNX10*. У больных с данным типом клинические проявления варьируют.

Наиболее тяжелые злокачественные состояния заболевания – **аутосомно-рецессивные формы остеопетроза (АРО)**, развитие их обусловлено дефектами различных генов, продукты которых вовлечены в формирование и функционирование остеокластов, а также их дифференцировку. Клинически пациенты с АРО характеризуются тяжелыми нарушениями со стороны опорно-двигательного аппарата, центральной нервной системы (ЦНС), проявляющимися в первые несколько месяцев жизни. Больные лечатся в детском или гематологическом отделении. У больных детей рецидивируют инфекции. Они также страдают от частых кровотечений, вторичных по отношению к костномозговой гиперплазии, вызванной костной инвазией костномозгового пространства. Сдавление черепных нервов может привести к слепоте и глухоте. Неврологические дефекты могут наблюдаться у некоторых пациентов, независимо от компрессии нерва. Рентгенологическое исследование выявляет плотные кости, отличающиеся крайней ломкостью.

В настоящее время нет универсальной схемы терапии остеопетроза, тактика лечения заболевания определяется его молекулярным патогенезом, поэтому необходимо идентифицировать генетическую причину заболевания в каждом конкретном случае. Наиболее эффективным методом лечения признана трансплантация гемопоэти-

Клиническая и генетическая классификация остеопетроза

Форма	Наследование	Ген	Белок	Клинические признаки
Остеопетроз, тяжелые неонатальные или инфантильные формы	AP*	<i>TCIRG1</i>	Субъединица большого белкового комплекса, известного как вакуолярная V-АТФаза	Напоминает АДО 2-го типа, рахит, остеомалиция. Задержка в развитии ЦНС
	AP	<i>CLCN7</i>	Хлоридный канал	Переломы, низкий рост, склероз основания с компрессией зрительного нерва, паралич лицевого нерва и потеря слуха, отсутствие костномозговой полости с тяжелой анемией и тромбоцитопенией, аномалии зубов, остеомиелит нижней челюсти, гипокальциемия и вторичный гиперпаратиреоз
	AP	<i>OSTM1</i>	Трансмембранный белок, ассоциированный с остеопетрозом	Поражение ЦНС. Аномалии головного мозга
	AP	<i>TNFSF11 (RANKL)</i>	Активатор рецептора лиганда ядерного фактора каппа-В (κB)	Дефект Т-клеток, гипогаммаглобулинемия, аналогичная вариабельному иммунодефициту
	AP	<i>TNFRSF11A (RANK)</i>	Активатор рецептора ядерного фактора каппа-В (NF-κB)	Нарушения зрения, неврологические дефекты, переломы, физическая и умственная отсталость
	AP	<i>SNX10</i>	Сортирующий нексин 10	Задержка роста, гипокальциемия, гидроцефалия, тяжелые нарушения зрения и кроветворения
AP	<i>PLEKHM1</i>	Домен гомологии плекстрина, содержащий семейство M1	Частые переломы, деформации различных отделов бедра, боли в костях	
Остеопетроз с ацидозом почечных канальцев	AP	<i>CAII</i>	Карбоангидраза II	Кальцификация головного мозга и ацидоз почечных канальцев
Остеопетроз, поздняя форма (болезнь Альберс-Шёнберга)	AD	<i>CLCN7</i>	Хлоридный канал	Переломы, сколиоз, остеоартрит тазобедренного сустава и остеомиелит нижней челюсти или септический остит, или остеоартрит в других местах. Компрессия черепно-мозговых нервов (редко)
Остеопетроз с эктодермальной дисплазией и иммунным дефектом (OLEDAID)	XL	<i>IKBKG (NEMO)</i>	Регуляторная субъединица комплекса ингибитора каппа-В-киназы	Гипогидротическая эктодермальная дисплазия, врожденные заболевания зубов, волос и внеклеточных желез, иммунодефицит, повышенная восприимчивость к грибковым инфекциям
Синдром дефицита адгезии лейкоцитов (LAD-III) и остеопетроз	AP	<i>FERMT3</i>	Киндлин-3	Рецидивирующие инфекции и геморрагический диатез, независимо от количества тромбоцитов или лейкоцитов, высокая плотность кости
	AP	<i>CalDAG-GEF1</i>	Фактор обмена гуаниновых нуклеотидов, регулируемых кальцием и диацилглицерином 1	Частые кровотечения и рецидивирующие инфекции
Пикнодизостоз	AP	<i>CTSK</i>	Катепсин К	Низкий рост, типичный внешний вид лица (выпуклая спинка носа и маленькая челюсть с тупым нижнечелюстным углом), остеосклероз с хрупкостью костей, акроостеолиз дистальных фаланг, замедленное закрытие черепных швов, дисплазия ключицы, аномалии зубов, гипермобильность суставов, церебральная демиелинизация и гепатоспленомегалия
Остеопойкилоз	AD	<i>LEMD3</i>	Белок 3, содержащий домен LEM	Склеротические затемнения седалищных, лобковых костей и эпиметафизарных областей коротких трубчатых костей

Окончание таблицы

Форма	Наследование	Ген	Белок	Клинические признаки
Мелореостоз с остеопойкилозом	АД	<i>LEMD3</i>	Белок 3, содержащий домен LEM	Боли и скованность в конечностях, деформации скелета
Дизостеосклероз	АР	<i>SLC29A3</i> <i>TNFRSF11A</i>	Трансмембранный гликопротеин Активатор рецептора ядерного фактора каппа-В	Красно-фиолетовая макулярная атрофия, платиспондилит, метафизарный остеосклероз
Остеомезопикноз	АД	Неизвестен	Неизвестен	Боли в спине, аксиальный склероз
Врожденная полосатая остеопатия с краниальным стенозом	Х-сцепленное	<i>WTX (AMER1)</i>	Ген опухоли Вильмса на X-хромосоме	Продольная исчерченность метафизов длинных костей, макроцефалия, расщепление неба и потеря слуха, умственная отсталость
Остеосклероз типа Станеску	АД	Неизвестен	Неизвестен	Низкий рост, склероз длинных костей, пороки развития костей черепа
СОММАД-синдром	АР	<i>MITF</i>	Фактор транскрипции, индуцирующий меланоциты	Колобома, остеопетроз, микрофтальмия, макроцефалия, альбинизм, глухота
Пойкилодермия и нейтропения	АР	<i>C16orf57</i>	Фосфодиэстераза	Остеопетроз, нейтропения
Генерализованный остеопетроз с тяжелой мальформацией головного мозга	АР	<i>CSF1R</i>	Кодирует рецептор MCSF (макрофагальный колоние-стимулирующий фактор)	Структурные аномалии головного мозга и первичный нейродегенеративный фенотип, платиспондилия
Тяжелый комбинированный иммунодефицит, ТКИН	АР	<i>RAG1, RAG2, TRAF6</i>	Белок, участвующий в инициации рекомбинации 1 и 2. Фактор 6, ассоциированный с рецептором TNF	Гипокальциемия, атрофия зрительного нерва, повышенная плотность костей таза и рахитические изменения коленей и запястий
Остеосклеротическая метафизарная дисплазия	АР	<i>LRRK1</i>	Лейцин-богатая повторная киназа 1	Остеопетроз, в основном поражающий метафизы длинных костей, концевые пластинки позвонков, реберные концы и края плоских костей
Остеопетроз, вызванный RelA	АР	<i>RELA</i>	Субъединица транскрипционного ядерного фактора каппа-В (NF-κB)	Врожденная форма остеопетроза, остеосклероз

* Тип наследования: АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный.

ческих стволовых клеток (ТГСК), что позволяет восстановить резорбцию кости клетками донорского происхождения. Эта терапия подходит пациентам с мутациями в генах *TCIRG1*, *TNFRSF11A (RANK)*, *SNX10*, *CAII*, *IKBKG*, *FERMT3*, *CalDAG-GEF1*. Для пациентов с тяжелыми неврологическими расстройствами, обусловленными мутациями в генах *RANKL* и *OSTM1*, существует только симптоматическое лечение. При легких формах заболевания, например ассоциированных с мутациями в генах *PLEKHM1*, *SLC29A3*, *CTSK* или *CLCN7*, не показаны рискованные и инвазивные процедуры, связанные с трансплантацией. В отношении недавно обнаруженных форм заболевания в настоящее время недостаточно знаний для определения конкретной тактики лечения.

Таким образом, остеопетроз – клинически варибельное заболевание с широким спектром клинических проявлений и различной тяжестью симптомов. Необходимо понимать молекулярный патогенез заболевания, чтобы правильно диагностировать и определить тактику лечения заболевания.

Молекулярный патогенез различных форм остеопетроза

Для заболевания характерен сложный молекулярный патогенез, обусловленный мутациями в 23 генах (см. таблицу), ответственных за развитие соответствующих клинических остеопетрозных состояний (*TCIRG1*, *CLCN7*, *OSTM1*, *PLEKHM1*, *SNX10*, *TNFSF11 (RANKL)*, *TNFRSF11A (RANK)*, *IKBKG (NEMO)*, *RAG1*, *RAG2*, *TRAF6*, *FERMT3*, *LRRK1*, *MITF*, *C16orf57*, *CSF1R*, *CAII*, *SLC29A3*, *CalDAG-GEF1*, *CTSK*, *WTX*, *LEMD3*, *RELA*).

Аутосомно-рецессивные формы остеопетроза возникают из-за мутаций в генах, участвующих в функциях остеокластов (остеокласт-богатые), или дифференцировки (остеокласт-бедные формы остеопетроза).

Остеокласт-богатые формы остеопетроза вызываются мутациями в генах, ответственных за закисление лагун, резорбцию и регуляцию pH (*TCIRG1*, *CLCN7*, *OSTM1* и *CAII*), везикулярный транспорт и сортировку белковых комплексов к мембране (*SNX10* и *PLEKHM1*), перенос лизосомных нуклеозидов (*SLC29A3*), перестройку цитоске-

лета для образования «гофрированных краев» (*KINDLIN3*, интегрин- β и *LRRK1*) и лизосомальное протеолитическое расщепление для ремоделирования и резорбции кости (*CSK*), передачу сигнала и функционирование остеокластов (*MITF*, *TRAF6*, *RELA* и *NEMO*) (De Cuypere et al., 2021; Penna et al., 2021).

При остеопетрозе с недостатком остеокластов дифференцировка остеокластов нарушена из-за мутаций в генах *TNFSF11* и *TNFRSF11A*, кодирующих RANKL и его рецептор RANK соответственно, или в гене *CSF1R*, кодирующем M-CSF. Как следствие, предшественники остеокластов не способны сливаться и дифференцироваться в многоядерные резорбирующие остеокласты.

Около 50 % пациентов с АРО имеют мутации в гене *TCIRG1* (Т-клеточный иммунорегулятор 1). Этот ген кодирует субъединицу большого белкового комплекса, известного как вакуолярная H⁺-АТФаза (V-АТФаза), в основном экспрессируемого остеокластами и париетальными клетками желудка на апикальной мембране. Белковый комплекс действует как насос для перемещения протонов через мембрану. Насос V-АТФазы подкисляет лауну резорбции в кости для растворения кристаллов гидроксиапатита, которые образуют фракцию минералов кости, и деградации матрикса.

Субъединица $\alpha 3$ V-АТФаза также вовлечена во взаимодействие между актиновым цитоскелетом и микротрубочками, необходимыми для формирования особенной структуры краев остеокластов (в виде гофрированной бумаги). Соответственно, *TCIRG1* мутантные остеокласты имеют дефектную границу и заметно сниженную резорбтивную активность. Кроме того, V-АТФаза поддерживает низкий уровень pH в желудке для поглощения Ca²⁺ из пищи, и поскольку закисление желудка также имеет значение для поглощения кальция, эта форма остеопетроза характеризуется рахитом или остеомалацией (Penna et al., 2019).

К настоящему времени описано более 120 различных мутаций в гене *TCIRG1*, включая миссенс-, нонсенс-мутации, небольшие вставки/делеции, крупные геномные делеции и дефекты сплайсинга, что демонстрирует высокую генетическую гетерогенность когорты АРО с дефицитом *TCIRG1* (Palagano et al., 2018).

Мутации в гене *CLCN7* (хлоридный потенциал-зависимый канал 7) ответственны за 17 % случаев аутосомно-рецессивного остеопетроза и за большинство случаев аутосомно-доминантного остеопетроза (70 %) (Penna et al., 2021). Биаллельные мутации вызывают очень тяжелую форму заболевания, при которой костные дефекты и гематологическая недостаточность сочетаются у некоторых больных с первичной нейродегенерацией, напоминающей лизосомную болезнь накопления, церебральной атрофией, спастичностью, аксиальной гипотонией и периферической гипертонией. И наоборот, одноаллельные мутации *CLCN7* приводят к аутосомно-доминантному остеопетрозу и связаны с более легкими симптомами и поздним началом заболевания.

Ген *CLCN7* кодирует 2Cl⁻/H⁺-антипортеры, регулируемые потенциал-зависимым механизмом, экспрессируемым на «гофрированных краях» остеокластов и на мембранах поздних эндосом и лизосом. Белки семейства

CLC переносят ионы хлора через клеточные мембраны для поддержания мембранного потенциала, регулируют трансэпителиальный транспорт Cl⁻ и контролируют внутрипузырный pH между различными органеллами.

Нейропатическая форма аутосомно-рецессивного остеопетроза обусловлена мутациями в генах *OSTM1* или *CLCN7*. Мутации *OSTM1* (в трансмембранном белке 1, ассоциированном с остеопетрозом) регистрируются в 5 % случаев заболевания и неизменно вызывают остеопетроз и тяжелую первичную нейродегенерацию с ожидаемой продолжительностью жизни менее двух лет. Белок *OSTM1* служит вспомогательной β -субъединицей *CLC-7* для поддержки резорбции костей и лизосомальной функции.

Практически все установленные мутации в этом гене приводят к укорочению белка. Показано, что секретлируемая форма укороченного *OSTM1* ингибирует образование остеокластов *in vitro* посредством подавления оси *BLIMP1-NFATc1*, тем самым обеспечивая предполагаемый дополнительный патогенетический механизм *OSTM1*-дефицитного АРО. Более того, с помощью специально разработанной стратегии количественной ПЦР обнаружены две разные гомозиготные микроделеции, охватывающие ~110 и ~10 т. п. н. соответственно и влияющие на N-концевую часть гена *OSTM1*, зарегистрированные в двух неродственных семьях арабского и индийского происхождения, состоящих из пяти тяжелобольных пациентов. Анализ последовательности соответствующего геномного региона выявил *AluSx*-опосредованную комбинацию и нерекуррентную перестройку с последующим негомологичным концевым соединением в качестве соответствующего молекулярного механизма (Palagano et al., 2018; Zhang et al., 2020).

У одного пациента был описан остеопетроз с ранним началом нейродегенерации и накоплением железа в определенных областях мозга, что является очень необычным открытием. Полноэкзомное секвенирование показало наличие новой мутации с.783+5G>T в гене *OSTM1*, вызывающей пропуск экзона 4, и варианта со сдвигом рамки считывания с.446dup в гомозиготном состоянии в гене *MANEAL*. Этот ген кодирует эндо-альфа-подобный белок маннозидазы, который, вероятно, локализуется в комплексе Гольджи и потенциально участвует в метаболизме гликопротеинов. Действительно, было обнаружено увеличение молекул тетрасахаридов маннозы в моче и спинномозговой жидкости пациента. Как это может быть связано с накоплением железа в мозге и каков вклад мутации в гене *MANEAL* в формирование фенотипа остеопетроза – задачи для дальнейших исследований.

Остеопетроз с ацидозом почечных канальцев и кальцинозом головного мозга вызывается мутациями в гене *CAII*. Карбоангидраза (*CAII*) представляет собой металлофермент, содержащий цинк, он ответственен за катализ обратимого взаимопревращения углекислого газа (CO₂) и воды (H₂O) в бикарбонат (HCO₃⁻) и протоны (H⁺). Карбоангидраза помогает в поддержании гомеостаза в организме. Субстраты и продукты реакции (CO₂, HCO₃⁻ и H⁺) необходимы для регуляции биологических процессов, таких как дыхание, образование спинномозговой жидкости и резорбция костей (Sanyanga et al., 2019).

В гене *CAII* было идентифицировано около 30 различных мутаций: миссенс-, нонсенс-мутации и мутации сайта сплайсинга. Большинство пациентов были с данной мутацией арабского происхождения.

Описаны промежуточные формы АРО, вызванные мутациями в генах *PLEKHM1* (член 1 семейства М, содержащий домен гомологии плекстрина) и *SNX10* (сортирующий нексин 10) (Coudert et al., 2015). Ген *PLEKHM1* кодирует цитозольный белок, участвующий в путях переноса в эндосомы посредством взаимодействия с малыми GTP-азами RAB7 и ARL8. Кроме того, он участвует в слиянии аутофагосом и лизосом, необходимых для клиренса разнообразных белковых агрегатов. Соответственно, разрушение специфических доменов *PLEKHM1* или потеря его ухудшает распределение пузырьков, секрецию и образование «гофрированных краев», тем самым подрывая резорбтивную функцию остеокластов. *PLEKHM1* представляет собой большой белок, содержащий различные функциональные домены: домен RUN, в котором была локализована мутация с.296+1G>A, первоначально идентифицированная у двух братьев и сестер с АРО; два домена гомологии плекстрина (PH), отделенных друг от друга LC3-взаимодействующей областью (LIR); домен гомологии Рубикона (RH) и цинковый палец C1 на С-конце.

Две различные, предположительно, доминантные мутации в гене *PLEKHM1* были зарегистрированы у двух неродственных пациентов: с.2140C>T (p.Arg714Cys), явно не связанная с остеопетрозом, обнаружена во втором домене PH, и недавно найденная мутация с.3051_3052delCA, расположенная в RH-доме, по прогнозам, устраняет цинковый пальцеобразный мотив. Домен RH необходим для взаимодействия *PLEKHM1* с RAB7, он вызывает снижение взаимодействия мутантного белка с RAB7, что приводит к аномальной внутриклеточной локализации и повышению уровня аутофагии.

Менее 5 % случаев АРО вызваны мутациями в гене *SNX10* (sorting nexin 10), который кодирует белок семейства цитоплазматических и мембраносвязанных белков, характеризующихся наличием домена, связывающего фосфоинозитид, называемого доменом PX (Zhou et al., 2017). Белки *SNX* принимают участие в сортировке белков и транспортировке через мембраны путем установления белок-белковых и белок-липидных взаимодействий. В частности, *SNX10* взаимодействует с V-АТФазой и регулирует ее внутриклеточный перенос. Соответственно, *SNX10*-дефицитная аутосомно-рецессивная форма остеопетроза возникает в результате измененного переноса V-АТФазы к «гофрированным краям» остеокластов и, как следствие, дефектной их функции. Предполагается, что *SNX10* играет роль в доставке и секреции матриксной металлопротеазы 9, участвующей в деградации внеклеточного матрикса (Palagano et al., 2018).

Мутации в гене *SNX10* приводят к Вестерботтенскому остеопетрозу (по названию шведского округа), где мутация с.212+1G>T гена *SNX10*, вызывающая активацию скрытого сайта сплайсинга в интроне 4, ведущая к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона (p.S66Nfs*15), встречается с частотой 1:93 в популяции этого региона. Генеалогические исследования и анализ гаплотипов установили происхождение этой мутации от

общего предка, жившего в начале 19-го века, а возраст мутации оценивается примерно в 950 лет (Pangrazio et al., 2013; Stattin et al., 2017).

У 2 % пациентов с АРО отмечается недостаток цитокина RANKL (рецептор-активатор ядерного лиганда каппа-В) и у 4.5 % – его рецептора RANK. Ген *TNFSF11* кодирует RANKL, а связывание с его рецептором RANK, кодируемым геном *TNFRSF11A*, определяет активацию нижестоящего пути, который управляет дифференцировкой и активацией остеокластов. Сигнальные пути RANK/RANKL регулируют формирование зрелых остеокластов из их предшественников, а также их активность в костном ремоделировании. Нарушение этого пути приводит к полному отсутствию зрелых остеокластов в костных биоптатах. У пациентов с дефицитом RANKL наблюдается тяжелый остеопетроз с более медленным прогрессированием заболевания по сравнению с классическим АРО (Penna et al., 2021).

В кости RANKL продуцируется в основном стромальным компартментом в физиологических условиях, в то время как другие источники клеток более важны в патологических процессах. Недавние данные свидетельствуют о том, что RANKL также играет остеогенную роль через аутокринную петлю в мезенхимальных стволовых клетках и через обратную передачу сигналов от остеокластов к остеобластам. Кроме того, у пациентов отсутствие RANKL приводит к частичному нарушению пролиферации Т-клеток и продукции цитокинов, в то время как дефицит RANK нарушает субпопуляцию памяти В-клеток и продукцию иммуноглобулинов (Penna et al., 2021).

Важно отметить, что, в отличие от дефицита *TNFSF11*, пациентам с дефицитом *TNFRSF11A* может быть назначена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

X-сцепленный остеопетроз обусловлен мутациями в гене *IKBKG*. Ген *IKBKG* кодирует NEMO, – регуляторную субъединицу комплекса ИКК (ингибитора киназ κВ), фундаментальную для активации фактора транскрипции NF-κВ (ядерного фактора κВ) для индукции остеокластогенеза. Передача сигналов NF-κВ включает ряд молекул (в основном киназы и факторы транскрипции), которые играют решающую роль в регуляции экспрессии генов во многих органах и при физиопатологических состояниях. Это подтверждается тем, что гипоморфные мутации в гене *IKBKG*, кодирующем компонент киназного комплекса IκВ, необходимый для ингибирования IκВ-α и последующей ядерной транслокации высвобожденного гетеродимера p65/p50, ответственны за X-связанный остеопетроз с эктодермальной дисплазией и иммунодефицитом. Эти мутации в основном локализуются в домене белка с цинковыми пальцами и приводят к остеопетрозу за счет изменения сигнального пути RANKL/RANK (Frost et al., 2019; Jimi, Katagari, 2022).

Недавно описан случай, когда у новорожденного, внезапно умершего по неизвестным причинам, при патологоанатомическом обследовании было обнаружено патологическое увеличение плотности кости, связанное с усилением функции остеобластов, вызванное мутацией *de novo* (с.1534_1535delinsAG (p.Asp512Ser)) в гене *RELA* (11q13.1). Показано, что эта мутация нарушает передачу сигналов NF-κВ в фибробластах пациента, что подтверж-

дает гипотезу о возможных изменениях различных жизненно важных функций (Frederiksen et al., 2016).

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН) вызван крупной делецией на хромосоме 11, охватывающей гены *RAG1* и *RAG2* и 5'-область *TRAF6* (Weisz Hubshman et al., 2017).

Среди различных адаптерных молекул, рекрутируемых посредством связывания *RANKL/RANK*, *TRAF6* (фактор 6, ассоциированный с рецептором TNF), по-видимому, является наиболее важным. Фактор *TRAF6* также действует ниже рецептора Т- и В-клеток, приводя к активации NF-κB.

Несколько лет назад было показано, что инактивация гена *TRAF6* у мышей вызывает тяжелый остеопетроз, а совсем недавно аналогичные доказательства получены у людей. Фактически гомозиготная геномная делеция размером 2064 т. п. н. на хромосоме 11, охватывающая 5'-область генов *TRAF6*, *RAG1* и *RAG2* (белки *RAG* необходимы для рекомбинации рецепторов В- и Т-клеток, а также для выживания и дифференцировки этих клеток), была идентифицирована у двух больных братьев и сестер с остеопетрозом и тяжелым комбинированным иммунодефицитом с помощью хромосомного микрочипового анализа. Эта геномная делеция охватывает область выше экзона 1 и часть некодирующих последовательностей экзона 1. Вероятно, что эти области являются регуляторными, фактически на уровне белка их делеция полностью отменяет продукцию *TRAF6*. Данная мутация описана в единственной семье, при этом остеопетроз был не генерализованным, а выраженным в области таза и ног. Поскольку оба пациента, брат и сестра, умерли в очень молодом возрасте из-за серьезного иммунологического дефекта, в настоящее время трудно предсказать эволюцию заболевания в этом конкретном случае (Weisz Hubshman et al., 2017).

Мутации в генах *FERMT3* и *CALDAGGEF1* вызывают остеопетроз в сочетании с дефицитом адгезии лейкоцитов типа III (LAD III).

Ген *CALDAGGEF1* лежит на дистальной границе области хромосомы 11q13.1, активируется посредством связывания диацилглицерола и Ca^{2+} , является фактором замены гуанина для Rap1, GTPазы, которая играет существенную роль в активации интегринов. Ген кодирует два белка в результате альтернативного сплайсинга, цитозольную форму 68-kDa и форму 72-kDa, локализованную в мембране, благодаря дополнительному аминоконцевому миристоилированному и пальмитоилированному домену (Svensson et al., 2009).

Ген *FERMT3* (хромосома 11: 63,73–63,75 Mb) расположен в 0.5 Mb от *CALDAGGEF1* на хромосоме 11q13.1. Ген *FERMT3* (домен FERM, содержащий киндлин-3) экспрессируется в гемопоэтических клетках и кодирует белок киндлин-3, член семейства кинделинов, который включает три различных белка фокальной адгезии, участвующих в активации интегрина. Это процесс, необходимый для клеточной адгезии, распространения и миграции, организации внеклеточного матрикса, выживания клеток, пролиферации и дифференцировки.

Киндлин-3 представляет собой внутриклеточный белок, связанный с актиновым цитоскелетом. Он взаимодей-

ствует с несколькими классами интегринов и опосредует их адгезивную функцию и передачу сигналов изнутри наружу, что в костях необходимо для резорбтивной активности остеокластов. Соответственно, дефицит киндлина-3 вызывает серьезное морфологическое изменение остеокластов и ухудшает их способность прикрепляться к поверхности костей. Описаны в основном мутации с преждевременно-терминирующим кодоном: нонсенс-мутации, дефекты сплайсинга, сдвиги рамки считывания и, крайне редко, миссенс-мутации. К сожалению, поскольку количество случаев, опубликованных в литературе, очень ограничено, в настоящее время невозможно провести гено-фенотипическую корреляцию (Svensson et al., 2009).

Мутации гена *LRRK1* (лейцин-богатая повторная киназа 1) ответственны за остеосклеротическую метафизарную дисплазию. Ген *LRRK1* состоит из 34 экзонов, охватывающих около 150 т. п. н. на хромосоме 15q26.3. Ген *LRRK1* кодирует мультидоменный белок из 2015 аминокислот, содержащий анкириновые повторы, повторы, богатые лейцином, С-концевой домен Roc (COR) и домен серин-треонинкиназы, а также семь дипептидов триптофан-аспарагиновой кислоты (WD) 40 доменов на С-конце.

Мутации гена *LRRK1* описаны только у пяти пациентов; у одного из них недавно идентифицирована гомозиготная делеция семи нуклеотидов в последнем экзоне гена (c.5938_5944delGAGTGGT, p.Glu1980Alafs*66), которая, по прогнозам, вызывает сдвиг рамки считывания и преждевременную терминацию с потерей седьмого домена триптофан-аспарагиновой кислоты (WD) 40. Домен WD40, как и другие функциональные домены в белке *LRRK1*, опосредует белок-белковые взаимодействия. В частности, предположено, что *LRRK1* взаимодействует с компонентами пути передачи сигналов c-Src для достижения перестройки цитоскелета и «гофрированных краев» и сборки подосом. Соответственно, *LRRK1*-дефицитные остеокласты – плоские и большие, так как они не способны должным образом реорганизовывать цитоскелет и резорбировать кость (Iida et al., 2016; Xing et al., 2017).

Еще один ген, связанный с остеопетрозом, – *MITF* (микрофтальм-ассоциированный фактор роста), он кодирует транскрипционный фактор, действующий ниже по течению пути *RANK/RANKL*. Дефицит *MITF* ответственен за *COMMAD*-синдром (Coloboma, Osteopetrosis, Microphthalmia, Macrocephaly, Albinism, Deafness – колобома, остеопетроз, микрофтальмия, макроцефалия, альбинизм и глухота).

Фактор транскрипции, ассоциированный с микрофтальмом (*MITF*), представляет собой основной фактор транскрипции спираль-петля-спираль-молния, который образует гомо/гетеродимеры, регулирующие экспрессию генов в различных тканях, поэтому при его мутации можно разумно ожидать диапазон фенотипов. Предполагается, что в костях *MITF* действует вдоль сигнального пути *RANKL/RANK* ниже *NFATc1*, чтобы усилить *NFATc1*-зависимые остеокластогенные сигналы.

Сложные гетерозиготные мутации в гене *MITF* совсем недавно обнаружены у двух неродственных пациентов с синдромом *COMMAD*, проявляющимся колоболом, остеопетрозом, микрофтальмией, макроцефалией, альбинизмом и глухотой. Обнаруженные мутации (c.952_954delAGA

(p.Arg318del) и с.921G>C (p.Lys307Asn) у пробанда I; с.952A>G (p.Arg318Gly) и с.938-1G>A (p.Leu312fs*) у пробанда II) изменяют не димеризацию MITF, а, скорее, его ядерную миграцию и свойства связывания ДНК. Это открытие расширяет спектр фенотипов, определяемых MITF; фактически, в отличие от рецессивных мутаций, доминантные мутации связаны с синдромом Ваарденбурга типа 2А и синдромом Титца, которые имеют общие признаки глухоты и дефицита пигментации. В целом эти данные подтверждают существенную роль MITF в процессах развития, а также в дифференцировке и выживании клеток (George et al., 2016).

Пойкилодермия и нейтропения – аутосомно-рецессивный генодерматоз, вызванный мутациями в гене *C16orf57*, расположен на хромосоме 16q21. На сегодняшний день обнаружено 17 мутаций (делеции, нонсенс-мутации и мутации сайта сплайсинга) у 31 пациента с пойкилодермией. Ген *C16orf57*, кодирующий фосфодиэстеразу, отвечает за модификацию и стабилизацию малой ядерной РНК U6 (USB1), которая является важным элементом механизма сплайсинга (Colombo et al., 2012; Larizza et al., 2013).

Генерализованный остеопетроз с тяжелой мальформацией головного мозга зарегистрирован у кровнородственных пациентов с мутациями в гене *CSF1R*, у которых был остеопетроз и пороки развития головного мозга. Ген *CSF1R* кодирует рецептор M-CSF (макрофагальный колониестимулирующий фактор) – ключевой трансмембранный рецептор тирозинкиназы, модулирующий микроглиальный гомеостаз, нейрогенез и выживаемость нейронов в ЦНС. Это белок, который может быть протеолитически расщеплен на растворимый эктодомен и фрагмент внутриклеточного белка, поддерживает выживание миелоидных клеток при активации двумя лигандами, колониестимулирующим фактором 1 и интерлейкином 34 (Hu et al., 2021).

Вместе с RANKL M-CSF является важной остеокластогенной молекулой, что хорошо показано остеопетрозом с недостатком остеокластов у мышей, лишенных этого цитокина. Мыши с дефицитом рецептора M-CSF (*CSF1R*) демонстрируют сходный остеопетротический фенотип; кроме того, обе модели имеют дефекты врожденного иммунитета, фертильности и неврологической функции. Интересно, что доминантные мутации в гене *CSF1R* вызывают взрослую форму энцефаломиопатии, в то время как совсем недавно предполагалось, что рецессивная мутация в этом гене ответственна за летальный сложный фенотип у двух больных сибсов с генерализованным остеопетрозом и тяжелой мальформацией головного мозга. Секвенирование экзома у кровнородственных родителей умерших детей выявило гетерозиготную мутацию (с.1620C>T (p.Tyr540*)) в гене *CSF1R*, которая, по прогнозам, приводит к белку, лишенному внутриклеточного домена, необходимого для лиганд-зависимой димеризации и аутофосфорилирования. В отсутствие образца ДНК пациентов гомозиготность по мутации *CSF1R* не обнаружена у больных пациентов, следовательно, эти выводы неокончательные. Однако было бы интересно проанализировать ген у других пациентов со сходным фенотипом, чтобы попытаться выявить дополнительные мутации в качестве подтверждения.

Редкая форма остеопетроза с низким содержанием остеокластов, называемая дизостеосклерозом, сопровождающаяся красно-фиолетовой макулярной атрофией, платиспондилитом и метафизарным остеосклерозом, вызывается мутациями гена *SLC29A3* (член 3 семейства 29 растворенных переносчиков), кодирующего высокоэкспрессируемый переносчик лизосомальных нуклеозидов в миелоидных клетках. Описанные мутации с.607T>C (p.Ser203Pro), с.1157G>A (p.Arg386Gln), с.1346C>G (p.Thr449Arg), с.303_320dup (p.102_107dup), обнаруженные в гене *SLC29A3*, влияют на функцию и дифференцировку остеокластов, о чем свидетельствует снижение числа остеокластов после дифференцировки *in vitro* из мононуклеарных клеток периферической крови пациентов и в образцах костной биопсии пациентов (Palagano et al., 2018). Совсем недавно у одного пациента описана новая мутация сайта сплайсинга в интроне 6 гена *TNFRSF11A*, указывающая на то, что *TNFRSF11A* – дополнительный ген, ответственный за диостеосклероз.

Остеопойкилоз, синдром Бушке–Оллендорфа и мелореостоз – доброкачественные и в основном бессимптомные состояния остеопетроза, диагностируемые чаще рентгенологически, вызванные мутациями в гене *LEMD3*. *LEMD3* – интегральный белок внутренней ядерной мембраны. Он содержит нуклеоплазматический N- и C-концевой домены и два трансмембранных сегмента. N-концевой сегмент разделяет консервативный глобулярный домен примерно из 40 аминокислот с другими белками внутренней ядерной мембраны, такими как ламина-ассоциированный полипептид 2 (lamina-associated polypeptide 2, LAP2) и эмерин (emerin). Кодируемый белок функционирует, чтобы противодействовать передаче сигналов трансформирующего фактора роста бета на внутренней ядерной мембране (Hellemans et al., 2004).

Ген, ответственный за пикнодизостоз, – *CTSK*, расположен на хромосоме 1 (1q21), кодирует катепсин К, цистеинпротеиназу суперсемейства папаина, используемую остеокластами для деградации костного матрикса и наделенную уникальной способностью расщеплять молекулы коллагена в нескольких местах. Кроме того, продемонстрировано, что катепсин К расщепляет и активирует матриксную металлопротеиназу 9 *in vitro*, что указывает на присутствие протеазной сигнальной сети, вероятно, значимой при различных физиопатологических состояниях. Катепсин К способствует регуляции моделирования кости путем деградации периостина, матрицеллюлярного белка кортикального компартмента, необходимого для образования надкостницы, опосредованного Wnt-β-катениновым путем (Pangrazio et al., 2014; Amr et al., 2021).

На сегодняшний день в литературе описано около 60 различных мутаций у пациентов разного географического происхождения. Миссенс-варианты – наиболее частые мутации; также были идентифицированы сдвиги рамки считывания, нонсенс-мутации и дефекты сплайсинга. Мутации в основном происходят в зрелом белке *CTSK*, где экзоны 5 и 6 – «горячие точки». Кроме того, около 6 % мутаций картируются в пре-области и 25 % – в про-области, которые представляют собой короткие N-концевые домены, необходимые для правильной локализации белка, фолдинга белка и внутриклеточного переноса соответ-

ственно; про-область также необходима для поддержания фермента в неактивном состоянии и отщепляется при низком pH. Тем не менее корреляции генотип-фенотип, которые, возможно, также объясняют атипичные проявления, специально не исследованы (Pangrazio et al., 2014).

Полосатая остеопатия со склерозом черепа обусловлена мутациями в гене *WTX* (*AMER1*). Ген расположен на хромосоме Xq11.2, содержит два экзона. Белок, кодируемый этим геном, усиливает активацию транскрипции белком опухоли Вильмса и взаимодействует со многими другими белками. Распространенность данной формы остеопетроза составляет 0.1 : 1 000 000 человек (Jeoung et al., 2015). Описаны более 100 пациентов по всему миру с данным синдромом, около одной трети из них – спорадические. Черепно-мозговой склероз, в частности, представляет собой клинически гетерогенное состояние, варьирующееся от легких скелетных проявлений до мультисистемного поражения органов даже в пределах одной семьи.

Заключение

Таким образом, остеопетроз – клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний, диагностика которых затруднена наличием различных клинических форм и типов наследования и отсутствием четкой корреляции между генотипом и фенотипом. Более того, выявленные на сегодняшний день мутации объясняют только 70 % случаев остеопетроза. Поиск молекулярных дефектов, ответственных за оставшиеся 30 % заболеваний, продолжается.

Изучение остеопетроза необходимо для ДНК-диагностики, назначения лечения и определения прогноза течения заболевания. Исследование остеопетроза позволило пролить свет на малоизвестные аспекты клеточной биологии костной ткани и идентифицировать новые механизмы дифференцировки и функционирования остеокластов.

Список литературы / References

- Amr K.S., El-Bassyouni H.T., Abdel Hady S., Mostafa M.I., Mehrez M.I., Coviello D., El-Kamah G.Y. Genetic and molecular evaluation: Reporting three novel mutations and creating awareness of rycnodysostosis disease. *Genes*. 2021;12(10):1552. DOI 10.3390/genes12101552.
- Colombo E.A., Bazan J.F., Negri G., Gervasini C., Elcioglu N.H., Yucelten D., Altunay I., Cetincelik U., Teti A., Del Fattore A., Luciani M., Sullivan S.K., Yan A.C., Volpi L., Larizza L. Novel *C16orf57* mutations in patients with Poikiloderma with Neutropenia: bioinformatic analysis of the protein and predicted effects of all reported mutations. *Orphanet J. Rare Dis*. 2012;7:7. DOI 10.1186/1750-1172-7-7.
- Coudert A.E., de Vernejoul M.C., Muraca M., Del Fattore A. Osteopetrosis and its relevance for the discovery of new functions associated with the skeleton. *Int. J. Endocrinol*. 2015;2015:372156. DOI 10.1155/2015/372156.
- De Cuyper E., De Cuyper C., Willems L., Casselman J., Dhooge I., Van Hoecke H. Hearing loss in malignant infantile osteopetrosis: A case-based review. *J. Int. Adv. Otol*. 2021;17(6):551-558. DOI 10.5152/iao.2021.21266.
- Frederiksen A.L., Larsen M.J., Brusgaard K., Novack D.V., Knudsen P.J., Schröder H.D., Qiu W., Eckhardt C., McAlister W.H., Kassem M., Mumm S., Frost M., Whyte M.P. Neonatal high bone mass with first mutation of the NF- κ B complex: Heterozygous *de novo* missense (p.Asp512Ser) *RELA* (Rela/p65). *J. Bone Miner. Res*. 2016;31(1):163-172. DOI 10.1002/jbmr.2590.
- Frost M., Tencerova M., Andreasen C.M., Andersen T.L., Ejersted C., Svaneby D., Qui W., Kassem M., Zarei A., McAlister W.H., Veis D.J., Whyte M.P., Frederiksen A.L. Absence of an osteopetrosis phenotype in *IKBKG* (NEMO) mutation-positive women: A case-control study. *Bone*. 2019;121:243-254. DOI 10.1016/j.bone.2019.01.014.
- George A., Zand D.J., Hufnagel R.B., Sharma R., Sergeev Y.V., Legare J.M., Rice G.M., Scott Schwoerer J.A., Rius M., Tetri L., Gamm D.M., Bharti K., Brooks B.P. Biallelic mutations in *MITF* cause coloboma, osteopetrosis, microphthalmia, macrocephaly, albinism, and deafness. *Am. J. Hum. Genet*. 2016;99(6):1388-1394. DOI 10.1016/j.ajhg.2016.11.004.
- Hellemans J., Preobrazhenska O., Willaert A., Debeer P., Verdonk P.C., Costa T., Janssens K., Menten B., Van Roy N., Vermeulen S.J., Savarirayan R., Van Hul W., Vanhoenacker F., Huylebroeck D., De Paepe A., Naeyaert J.M., Vandesompele J., Speleman F., Verschueren K., Coucke P.J., Mortier G.R. Loss-of-function mutations in *LEMD3* result in osteopoiikilosis, Buschke–Ollendorff syndrome and melorheostosis. *Nat. Genet*. 2004;36(11):1213-1218. DOI 10.1038/ng1453.
- Hu B., Duan S., Wang Z., Li X., Zhou Y., Zhang X., Zhang Y.W., Xu H., Zheng H. Insights into the role of CSF1R in the central nervous system and neurological disorders. *Front. Aging Neurosci*. 2021;13:789834. DOI 10.3389/fnagi.2021.789834.
- Iida A., Xing W., Docx M.K., Nakashima T., Wang Z., Kimizuka M., Van Hul W., Rating D., Spranger J., Ohashi H., Miyake N., Matsumoto N., Mohan S., Nishimura G., Mortier G., Ikegawa S. Identification of biallelic *LRRK1* mutations in osteosclerotic metaphyseal dysplasia and evidence for locus heterogeneity. *J. Med. Genet*. 2016;53(8):568-574. DOI 10.1136/jmedgenet-2016-103756.
- Jeoung B.N., Kim J.M., Kang G.E., Lim J.H., Kim E.H., Seo H.A. A first case of osteomesopyknosis in Korea. *J. Bone Metab*. 2015;22(2):83-86. DOI 10.11005/jbm.2015.22.2.83.
- Jimi E., Katagiri T. Critical roles of NF- κ B signaling molecules in bone metabolism revealed by genetic mutations in osteopetrosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(14):7995. DOI 10.3390/ijms23147995.
- Larizza L., Negri G., Colombo E.A., Volpi L., Szajnjer Y. Clinical utility gene card for: poikiloderma with neutropenia. *Eur. J. Hum. Genet*. 2013;21(10). DOI 10.1038/ejhg.2012.298.
- Palagano E., Menale C., Sobacchi C., Villa A. Genetics of osteopetrosis. *Curr. Osteoporos. Rep*. 2018;16(1):13-25. DOI 10.1007/s11914-018-0415-2.
- Pangrazio A., Fasth A., Sbardellati A., Orchard P.J., Kasow K.A., Raza J., Albayrak C., Albayrak D., Vanakker O.M., De Moerloose B., Vellodi A., Notarangelo L.D., Schlack C., Strauss G., Kühl J.S., Caldana E., Lo Iacono N., Susani L., Kornak U., Schulz A., Vezzoni P., Villa A., Sobacchi C. *SNX10* mutations define a subgroup of human autosomal recessive osteopetrosis with variable clinical severity. *J. Bone Miner. Res*. 2013;28(5):1041-1049. DOI 10.1002/jbmr.1849.
- Pangrazio A., Puddu A., Oppo M., Valentini M., Zammataro L., Vello-di A., Gener B., Llano-Rivas I., Raza J., Atta I., Vezzoni P., Superti-Furga A., Villa A., Sobacchi C. Exome sequencing identifies *CTSK* mutations in patients originally diagnosed as intermediate osteopetrosis. *Bone*. 2014;59:122-126. DOI 10.1016/j.bone.2013.11.014.
- Penna S., Capo V., Palagano E., Sobacchi C., Villa A. One disease, many genes: Implications for the treatment of osteopetroses. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:85. DOI 10.3389/fendo.2019.00085.
- Penna S., Villa A., Capo V. Autosomal recessive osteopetrosis: mechanisms and treatments. *Dis. Model. Mech*. 2021;14(5):dmm048940. DOI 10.1242/dmm.048940.
- Sanyanga T.A., Nizami B., Bishop Ö.T. Mechanism of action of non-synonymous single nucleotide variations associated with α -carbonic anhydrase II deficiency. *Molecules*. 2019;24(21):3987. DOI 10.3390/molecules24213987.
- Stark Z., Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J. Rare Dis*. 2009;4:5. DOI 10.1186/1750-1172-4-5.
- Stattin E.L., Henning P., Klar J., McDermott E., Steckslen-Blicks C., Sandström P.E., Kellgren T.G., Ryden P., Hallmans G., Lönner-

- holm T., Ameer A., Helfrich M.H., Coxon F.P., Dahl N., Wikström J., Lerner U.H. *SNX10* gene mutation leading to osteopetrosis with dysfunctional osteoclasts. *Sci. Rep.* 2017;7(1):3012. DOI 10.1038/s41598-017-02533-2.
- Svensson L., Howarth K., McDowall A., Patzak I., Evans R., Ussar S., Moser M., Metin A., Fried M., Tomlinson I., Hogg N. Leukocyte adhesion deficiency-III is caused by mutations in *KINDLIN3* affecting integrin activation. *Nat. Med.* 2009;15(3):306-312. DOI 10.1038/nm.1931.
- Weisz Hubshman M., Basel-Vanagaite L., Krauss A., Konen O., Levy Y., Garty B.Z., Smirin-Yosef P., Maya I., Lagovsky I., Taub E., Marom D., Gaash D., Shichrur K., Avigad S., Hayman-Manzur L., Villa A., Sobacchi C., Shohat M., Yaniv I., Stein J. Homozygous deletion of RAG1, RAG2 and 5' region TRAF6 causes severe immune suppression and atypical osteopetrosis. *Clin. Genet.* 2017;91(6):902-907. DOI 10.1111/cge.12916.
- Xing W., Goodluck H., Zeng C., Mohan S. Role and mechanism of action of leucine-rich repeat kinase 1 in bone. *Bone Res.* 2017;5:17003. DOI 10.1038/boneres.2017.3.
- Zhang S., Liu Y., Zhang B., Zhou J., Li T., Liu Z., Li Y., Yang M. Molecular insights into the human CLC-7/Ostm1 transporter. *Sci. Adv.* 2020;12(6(33)):eabb4747. DOI 10.1126/sciadv.abb4747.
- Zhou C., Wang Y., Peng J., Li C., Liu P., Shen X. *SNX10* plays a critical role in MMP9 secretion via JNK-p38-ERK signaling pathway. *J. Cell. Biochem.* 2017;118(12):4664-4671. DOI 10.1002/jcb.26132.

ORCID ID

D.D. Nadyrshina orcid.org/0000-0001-8981-688X
R.I. Khusainova orcid.org/0000-0002-8643-850X

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 122041400169-2), при частичной поддержке мегагранта Правительства Российской Федерации (соглашение № 075-15-2021-595), а также проекта Санкт-Петербургского государственного университета (№ 94034528).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 08.11.2022. После доработки 23.12.2022. Принята к публикации 24.12.2022.