

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

Молекулярно-генетическая характеристика гипогидротических эктодермальных дисплазий

В.А. Ковальская , Т.Б. Череватова, А.В. Поляков, О.П. Рыжкова

Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

 kovalskaya@med-gen.ru

Аннотация. Эктодермальные дисплазии – гетерогенная группа наследственных заболеваний кожи и ее придатков, которые характеризуются нарушением развития и/или гомеостаза двух и более производных эктодермы, включая: волосы, зубы, ногти, потовые железы и их модификации (например, молочные железы). Общая распространенность эктодермальных дисплазий остается точно неизвестной не только в России, но и в мире, так же как и вклад отдельных генов в ее структуру. Это затрудняет ДНК-диагностику данного заболевания ввиду отсутствия строгого алгоритма диагностики и универсального, экономически выгодного метода анализа. На сегодняшний день наиболее изученными генами, вовлеченными в развитие ангидротической или гипогидротической форм эктодермальной дисплазии являются *EDA*, *EDAR*, *EDARADD* и *WNT10A*. Ген эктодисплазина А (*EDA*) служит причиной самой частой X-сцепленной формы эктодермальной дисплазии, ген из семейства Wnt (*WNT10A*) отвечает за аутосомно-рецессивную форму заболевания, а два других гена (*EDAR* и *EDARADD*) могут быть причиной как аутосомно-рецессивных, так и аутосомно-доминантных форм. В настоящем литературном обзоре приведены характеристика генов, вовлеченных в эктодермальную дисплазию, спектры их мутаций, уровень их экспрессии в тканях человека, а также взаимосвязь вышеупомянутых генов друг с другом. Обсуждается также доменная структура соответствующих белков, рассмотрены молекулярно-генетические пути, в которые они преимущественно вовлечены, и описаны животные модели для изучения данной патологии. Ввиду межвидовой консервативности упомянутых генов, мутации в них вызывают нарушения развития производных эктодермы не только у человека, но и у мышей, коров, собак и даже рыб, что может быть использовано для лучшего понимания этиопатогенеза эктодермальных дисплазий. Более того, в статье поднимаются вопросы о возможных частых мутациях в генах *EDA* и *WNT10A*. Приведены также данные касаясь разрабатываемых перспективных подходов к внутриутробному лечению эктодермальной дисплазии.


Ключевые слова: эктодермальная дисплазия; *EDA*; агенезия зубов; семейство Wnt.

Для цитирования: Ковальская В.А., Череватова Т.Б., Поляков А.В., Рыжкова О.П. Молекулярно-генетическая характеристика гипогидротических эктодермальных дисплазий. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(6):676-683. DOI 10.18699/VJGB-23-78

Molecular basis and genetics of hypohidrotic ectodermal dysplasias

V.A. Kovalskaia , T.B. Cherevatova, A.V. Polyakov, O.P. Ryzhkova

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

 kovalskaya@med-gen.ru

Abstract. Ectodermal dysplasia (ED) is a heterogeneous group of hereditary diseases of the skin and its appendages, which are characterized by impaired development and/or homeostasis of two or more ectoderm derivatives, including: hair, teeth, nails, sweat glands and their modifications (mammary glands, for instance). The overall prevalence of ectodermal dysplasia remains precisely unknown not only in Russia, but also in the world, nor is known the contribution of individual genes to its structure. This complicates the DNA diagnosis establishment of this disease due to the lack of an accurate diagnostic algorithm and a universal cost-effective method of analysis. To date, the most highly-researched genes involved in the development of anhydrous or hypohidrotic forms of ED are *EDA*, *EDAR*, *EDARADD* and *WNT10A*. The ectodysplasin A (*EDA*) gene is the cause of the most common X-linked form of ED, a gene from the Wnt family (*WNT10A*) is responsible for the autosomal recessive form of the disease, and two other genes (*EDAR* and *EDARADD*) can cause both autosomal recessive and autosomal dominant forms. This review provides the characteristics of the genes involved in ED, their mutation spectra, the level of their expression in human tissues, as well as the interrelation of the aforementioned genes. The domain structures of the corresponding proteins are considered, as well as the molecular genetic pathways in which they are involved. Animal models for studying this disorder are also taken into consideration. Due to the cross-species genes conservation, their mutations cause the disruption of the development of ectoderm derivatives not only in humans, but also in mice, cows, dogs, and even fish. It can be exploited for a better understanding of the etiopathogenesis of ectodermal

dysplasias. Moreover, this article brings up the possibility of recurrent mutations in the *EDA* and *WNT10A* genes. The review also presents data on promising approaches for intrauterine ED treatment.

Key words: ectodermal dysplasia; *EDA*; tooth agenesis; Wnt family.

For citation: Kovalskaia V.A., Cherevatova T.B., Polyakov A.V., Ryzhkova O.P. Molecular basis and genetics of hypohidrotic ectodermal dysplasias. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023; 27(6):676-683. DOI 10.18699/VJGB-23-78

Введение

Эктодермальная дисплазия (ЭД) – собирательное название гетерогенной группы молекулярно-генетических патологий, характеризующихся аномалиями развития и/или гомеостазом двух и более эктодермальных структур (Wright et al., 2019). Несмотря на то что эктодерма определяет развитие многих органов и тканей, таких как центральная и периферическая нервная система, гипофиз, обонятельный нейроэпителий, меланоциты, зубная эмаль, эпидермис, включая потовые железы, волосы, ногти, при эктодермальных дисплазиях поражаются лишь последние из производных эктодермы.

Общая распространенность всех ЭД точно не известна ввиду ограниченного числа подобного рода исследований и отсутствия однозначной классификации в разных странах, однако, по некоторым оценкам, может достигать 70 случаев на 100 000 новорожденных (Itin, Fistarol, 2004). Отчетные же данные по датской популяции, собранные с 1995 по 2010 г., свидетельствуют о том, что на 100 000 человек приходится 21.9 случая эктодермальных дисплазий, а молекулярно-подтвержденной X-сцепленной эктодермальной дисплазии – 1.6 (Nguyen-Nielsen et al., 2013). Таким образом, хотя эктодермальные дисплазии и не относятся к наиболее частым наследственным заболеваниям, они встречаются повсеместно и вносят значимый вклад в структуру стоматологической, дерматологической и генетической патологии.

Данная группа патологических состояний могла быть известна еще с конца XVIII века, тем не менее первый задокументированный случай эктодермальной дисплазии датирован 1838 г., когда Wedderburn в письме к Charles Darwin описал 10 мужчин из индийской семьи, страдающих от частичного отсутствия зубов, облысения и чрезмерной сухости кожных покровов (Felsner, 1944). В 1848 г. Thurman зафиксировал два подобных случая, а в 1883 г. Guilford задокументировал еще один. Но только в 1929 г. исследователем по имени A. Weech было введено понятие «наследственная эктодермальная дисплазия», а также предложен термин «ангидротическая», позднее измененный на «гипогидротическая», описывающий индивидуумов с эктодермальной дисплазией со сниженной способностью к потоотделению (Weech, 1929). В 1937 г. H.W. Siemens, проанализировав 19 пораженных семей, сделал вывод, что генетическая природа эктодермальной дисплазии не может быть объяснена одним геном и одним типом наследования. К тому моменту уже сложилось понимание, что существуют как доминантные и рецессивные, так и сцепленные с полом формы заболевания, перекрывающиеся по фенотипу, но не полностью дублирующие его (Siemens, 1937). Спустя два года H. Clouston заметил, что несмотря на сходные клинические данные, пациенты с проявлениями эктодермальной дисплазии

могут принципиально отличаться друг от друга по степени развития потовых желез. Он выделил две большие группы: гипогидротическую, обнаружив всего четыре случая, и гидротическую эктодермальную дисплазию, описав более 50 пациентов (Clouston, 1939).

Дальнейшее изучение данной нозологической единицы породило первую клиническую классификацию N. Freire-Maia и M. Pinheiro (Freire-Maia, 1971; Freire-Maia, Pinheiro, 1988), долгие годы использовавшуюся в повседневной практике. Эта классификация базировалась на принципе вовлечения в патологический процесс тех или иных эктодермальных структур. К группе «А» исследователи отнесли все состояния, в которых наблюдалось поражение не менее двух классических производных эктодермы, таких как: волосы, зубы, ногти и потовые железы. Заболевания, отнесенные к группе «В», включали нарушения только в одной из четырех вышеупомянутых структур и один дополнительный эктодермальный дефект, например аномалии ушей, губ или ладонный и подошвенный гиперкератоз. Состояние, которое характеризовалось наличием только эктодермальных признаков, они назвали подлинной эктодермальной дисплазией (pure ectodermal dysplasia), а сочетание эктодермальных признаков с другими аномалиями – синдромом эктодермальной дисплазии. Помимо этого, все классические структуры эктодермы получили нумерацию (где 1 – волосы, 2 – зубы, 3 – ногти, 4 – потовые железы) с целью дальнейшего выделения основных групп ЭД: ЭД1 – триходисплазия, ЭД2 – дентальная дисплазия, ЭД3 – ониходисплазия, ЭД4 – дисгидроз (Deshmukh, Prashanth, 2012). Следует отметить, что классификация N. Freire-Maia и M. Pinheiro не учитывала молекулярно-генетическую составляющую эктодермальных дисплазий и потребовала пересмотра с появлением технологий массового параллельного секвенирования и развитием геномной медицины.

В конце 2019 г. в *American Journal of Medical Genetics* международной экспертной группой из NFED (National Foundation for Ectodermal Dysplasias) была опубликована новая классификация, основанная на молекулярных путях, вовлеченных в процесс развития ЭД. Более того, был уточнен список патологий, достигающий 102 синдромов, попадающих под определение «эктодермальная дисплазия» (Wright et al., 2019). В него, помимо несиндромальных эктодермальных дисплазий, вошли такие разнородные синдромы, как Коффина–Сириса, Дубовица, Халлермана–Штрайфа, Горлина–Гольца, Йохансона–Близзарда и другие, что не отвечает критериям, заданным отечественной терминологией. В Российской Федерации под термином «эктодермальная дисплазия» принято рассматривать только ее несиндромальные (изолированные) формы: ангидротическую (гипогидротическую) и гидротическую (Козлова, Демикова, 2007), которые, тем не менее,

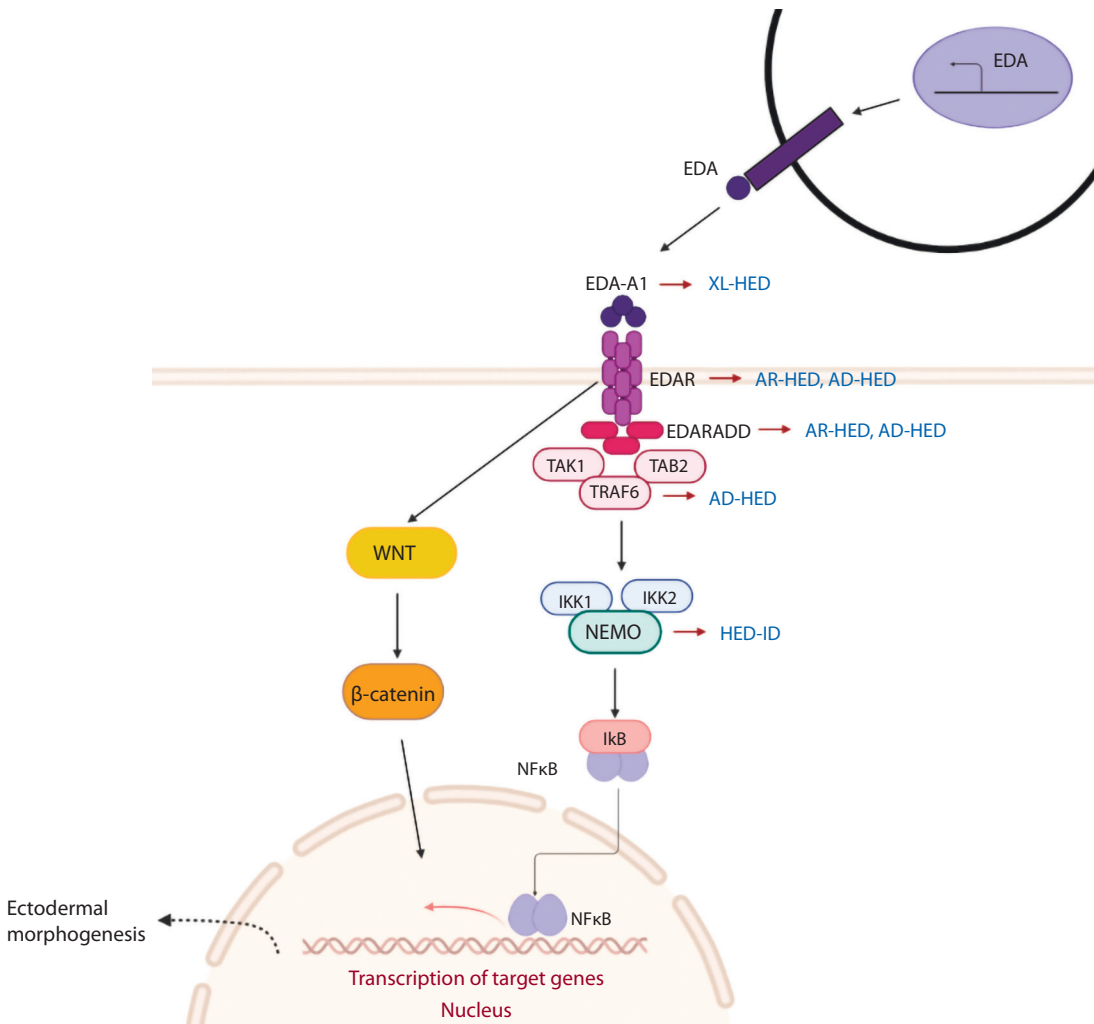


Рис. 1. Основные белки, вовлеченные в развитие эктодермальных структур.

EDA экспрессируется на поверхности клеток, однако его внеклеточный домен может быть протеолитически расщеплен с образованием растворимой сигнальной молекулы, которая связывается с рецептором эктодисплазина (EDAR). EDAR взаимодействует с белком EDARADD, и дальнейшая передача сигналов в нисходящем направлении через активацию NFκB-пути приводит к экспрессии генов, специфичных для эпидермиса, волос, зубов и ногтей. XL-HED – X-сцепленная гипогидротическая эктодермальная дисплазия, AD-HED – аутосомно-доминантная гипогидротическая эктодермальная дисплазия, AR-HED – аутосомно-рецессивная гипогидротическая эктодермальная дисплазия, HED-ID – гипогидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом.

полностью укладываются в молекулярную этиологию, предложенную специалистами NFED.

На сегодняшний день описано четыре основных сигнальных пути ЭД: EDA-опосредованный путь, WNT-путь, NF-κB-путь и TR63-опосредованный путь, но только первые три (рис. 1) вовлечены в развитие ангидротических эктодермальных дисплазий (Mikkola, 2009; Sadier et al., 2015; Wright et al., 2019).

Основные гены, вовлеченные в развитие эктодермальных дисплазий

Ген *EDA* человека (также известный как *ED1*, *HED*, *EDA1*, *EDA2*, *HED1*, *ODT1*, *XHED*, *ECTD1*) является белок-кодирующим геном, ответственным за синтез эктодисплазина А – трансмембранного белка второго типа, принадлежащего к семейству факторов некроза опухоли (TNF), который участвует в передаче эпителиально-

мезенхимальных сигналов во время морфогенеза эктодермальных структур у человека (Bayés et al., 1998; Mikkola, Thesleff, 2003).

Ген *EDA* (эктодисплазина А) картирован на X-хромосоме в локусе Xq13.1. Согласно основному транскрипту (NM_001399.5), содержит восемь экзонов со стар- и стоп-кодонами в первом и последнем экзонах соответственно. Всего описано восемь белок-кодирующих изоформ, различных по длине и функции, между тем именно изоформа 1 (*EDA-A1*), состоящая из 391 аминокислоты, является основной и представляет собой лиганд для рецептора EDAR. Другая изоформа, известная как *EDA-2*, отличается отсутствием Val307 и Glu308 в TNF-домене и связывается только с *EDA2R*, обеспечивая последующее корректное постэмбриональное функционирование различных структур и тканей (Kere et al., 1996). Обе изоформы, *EDA1* и *EDA2*, через рецепторы EDAR и *EDA2R*

активируют сигнальный путь NFκB, но только взаимодействии EDA1/EDAR имеет значение в развитии производных эктодермы и, соответственно, заболевания (Newton et al., 2004). Доподлинно неизвестно, почему нарушение взаимодействия EDA-A2/XEDAR не приводит к фенотипу эктодермальных дисплазий, однако исследования показали, что EDA-A2 экспрессируется в основном в стареющих жировых тканях, артериях, сердце, легких, мышцах и коже, а также может регулировать метаболизм глюкозы и служить предиктором аггравации стеатоза у больных с неалкогольной жировой дистрофией печени (Yang et al., 2015; Cai et al., 2021).

Помимо C-концевого TNF-домена (249–383 аминокислоты (ак)), эктодисплазин А содержит коллагеновый домен (180–229 ак), сайт расщепления фурином (153–160 ак) и трансмембранный N-концевой домен (42–62 ак) (Chen et al., 2001; www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd/wrpsb.cgi; www.uniprot.org/uniprot/Q92838) (рис. 2). Эктодисплазин А, как член TNF-лигандного семейства, может функционировать локально через прямые межклеточные контакты в виде полной мембранной формы и все же в основном осуществляет работу в виде секретируемой формы, когда при протеолитическом процессинге в консенсусном сайте фурина C-концевая часть белка высвобождается в виде растворимого тримерного лиганда и активирует нижележащие белки (Elomaa, 2001) (см. рис. 1).

EDAR – еще один ключевой белок в данном молекулярно-генетическом пути, кодируемый одноименным геном в локусе chr2q12.3. Рецептор эктодисплазина А с точки зрения топологии имеет экстрацеллюлярную часть, включающую лиганд-связывающий домен (LBD) (13–148 ак), кодируемый экзонами 2–5, и цитоплазматическую часть, представленную доменом смерти, кодируемым экзон 12 (354–428 ак) для взаимодействия с β-изоформой EDARADD (Sadier et al., 2015; Zhang et al., 2020; www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd/cdd.shtml). Последняя, в свою очередь, через EDAR-ассоциированный домен смерти (124–189 ак) и сайт связывания с TRAF6 (27–31 ак) приводит к последующей активации NF-κB-пути (Morlon et al., 2005; Asano et al., 2021) (см. рис. 1).

Благодаря высокой степени гомологии данных генов у человека и мыши, в 1990-х гг. было получено несколько мутантных мышинных линий (Headon, Overbeek, 1999; Trzeciak, Koczogowski, 2015). EDA2R(XEDAR)-дефицитные особи закономерно не демонстрировали признаков эктодермальной дисплазии (Newton et al., 2004), а особи, несущие рецессивную (*downless*) и доминантную (*Sleek*) мутацию в гене EDAR, имели выраженное нарушение развития эктодермальных структур: редкую шерсть, отсутствие покрова в заушной области, наличие аномальных зубов, особенно резцов (Crocker, Cattanch, 1979). Самцы, мутантные по *Tabby* (аналог EDA человека), имели в фенотипе очаговую алопецию за ушами, алопецию хвоста, отсутствие некоторых вибрисс, аномальную текстуру шерсти из-за отсутствия зигзагообразных и защитных волосков, а также отсутствие потовых желез, в норме обнаруживаемых на подушечках лап (Ferguson et al., 1997; Srivastava et al., 1997). У мышей *crinkled* и *swh/swh* вследствие гомозиготных вариантов в гене EDARADD наблюдался аналогичный фенотип эктодермальной дис-

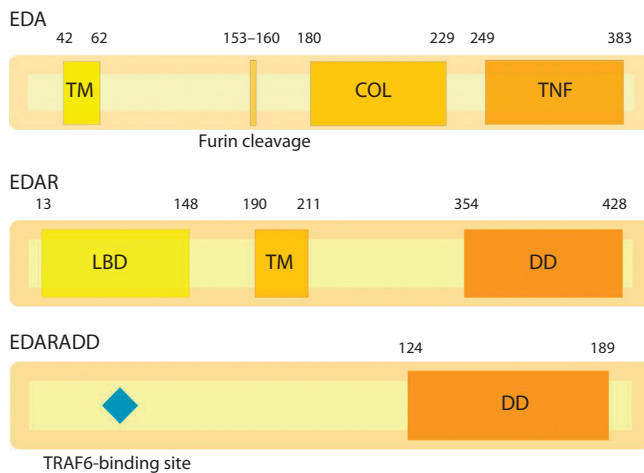


Рис. 2. Доменная структура основных белков, вовлеченных в EDA-опосредованный путь.

TM – трансмембранный домен; Furin cleavage – сайт узнавания фурин-протеазой; COL – коллагеновый домен; TNF – домен фактора некроза опухоли; LBD – лиганд-связывающий домен; DD – домен смерти; TRAF6-binding site – TRAF6-связывающий сайт.

плазии, а женские особи были не способны выкормить потомство из-за недоразвития молочных желез (Yan et al., 2002; Kuramoto et al., 2005, 2011).

Консервативность всего EDA-опосредованного пути позволяет наблюдать схожий фенотип и у других представителей позвоночных, имеющих мутации в генах интереса (Pantalacci et al., 2008). У четырех телят мужского пола с протяженной делецией, захватывающей экзон 3 гена EDA, количество волосяного покрова на голове, ушных раковинах, шее, спине и хвосте было заметно снижено, немногочисленные волосы на этих частях тела были короткими и тонкими, а аномалии со стороны зубов проявлялись преимущественно в виде частичной адентии и наличия зубов аномальной конической формы (Drögemüller et al., 2001, 2002). У кобелей с гемизиготной мутацией в акцепторном сайте сплайсинга экзона 8 гена EDA отсутствовали все потовые железы; животные были полностью лишены шерсти в лобной части и в области таза на спине. Большинство премоляров и некоторые резцы отсутствовали, а имеющиеся зубы в основном имели коническую форму. Более того, у пораженных собак наблюдались повышенная заболеваемость и смертность от легочных инфекционных заболеваний по сравнению с другими собаками в той же среде (Casal et al., 2005). У мутантных особей зебрафиш и медака с нарушениями в EDA-сигналинге (гены EDA и EDAR) отмечалась потеря плавников и чешуи, отсутствие зубов или аномальная форма зубов (Harris et al., 2008; Atukorala et al., 2010). Аналогичным образом ситуация обстоит с морскими и пресноводными колюшками: морские представители *Gasterosteus aculeatus*, у которых экспрессия гена EDA значительно выше, демонстрировали более развитый покров с 32 боковыми пластинками, пресноводные же особи ограничивались 0–9 латеральными пластинками (O’Brown et al., 2015). Исходя из этих данных, EDA-путь, вероятно, контролирует развитие производных эктодермы у всех позвоночных (Sadier et al., 2014).

Экспрессируется *EDA* наибольшим образом в эндокринных органах (надпочечники, щитовидная железа, яичники), различных отделах головного мозга и сердца, наименьший уровень экспрессии наблюдается в клетках крови (TPM 0.18). Для культивируемых фибробластов данный показатель составляет 0.89, что делает их наиболее доступным объектом для изучения *EDA*-транскриптов (www.gtexportal.org). Экспрессия *EDAR* и *EDARADD* преимущественно происходит в мочевом пузыре, слизистой пищевода и коже. В то же время исследование паттернов экспрессии *EDARADD* также эффективнее проводить на культуре фибробластов, тогда как изучение структуры мРНК и нарушений сплайсинга *EDAR*-транскриптов возможно преимущественно при использовании лейкоцитов крови (www.gtexportal.org).

Согласно базе HGMD, мутации в *EDA*, *EDAR* и *EDARADD* относительно равномерно распределены по всему гену и затрагивают все значимые домены (www.hgmd.cf.ac.uk). К настоящему моменту в гене *EDA* описан 371 патогенный вариант, в *EDAR* – 83, а в *EDARADD* – 19, включая миссенс- и нонсенс-мутации, составляющие мажорную часть, делеции и инсерции, в том числе протяженные, а также сплайс-варианты, затрагивающие канонические сайты сплайсинга, а также приводящие к активации криптических (www.hgmd.cf.ac.uk).

Классических частых мутаций для генов *EDA*-опосредованного пути не описано ни в одной популяции, однако, согласно оценкам некоторых авторов, варианты в *EDA*, затрагивающие аминокислоты R155 и R156 в перекрывающихся сайтах расщепления фурина, могут составлять от 7 до 30 % (Vincent et al., 2001; Chaudhary et al., 2022). Данное явление может быть, в частности, объяснено наличием CrG-богатой последовательности в экзоне 3 в кодонах аргинина 155, 156, которая в замаскированном состоянии обуславливает так называемую C-T транзицию (Chen et al., 2001).

Интересен также тот факт, что большинство мутаций в гене *EDA* приводит к картине X-сцепленной гипогидротической эктодермальной дисплазии (OMIM 305100) с классическими проявлениями в виде гипотрихоза волосяной части головы, олигодонтии с коническими резцами, дистрофии ногтей и гипогидроза (www.omim.org). Пациенты мужского пола закономерно имеют более тяжелый фенотип, тем не менее у женщин, даже при отсутствии неравного паттерна инактивации X-хромосомы, могут наблюдаться клинические проявления (Vincent et al., 2001). До 70 % гетерозиготных носительниц патогенных вариантов в гене *EDA* демонстрируют одно или несколько нарушений: та или иная степень гипотрихоза, сниженное потоотделение, отсутствие закладки одного или нескольких зубов, недоразвитие молочных желез или проблемы с кормлением грудью – последние между тем могут быть полноценно оценены только после наступления пубертата или беременности соответственно (Wahlbuhl-Becker et al., 2017; Wohlfart et al., 2020). Более того, даже в рамках одной семьи наблюдается определенная вариабельность фенотипа (Cañueto et al., 2011; Han et al., 2020). Известны случаи селективной агенезии зубов (OMIM 313500) X-сцепленного типа наследования, причиной которых тоже были патогенные варианты в гене *EDA*. Несмотря на

то что мутации, приводящие к такому фенотипу, описаны в разных белковых доменах эктодисплазина А, ключевым фактором, вероятно, является наличие резидуальной активности белка и возможность связывания его с рецептором EDAR (Mues et al., 2010).

Для генов *EDAR* и *EDARADD* показаны как аутосомно-доминантные, так и аутосомно-рецессивные формы ангидротической эктодермальной дисплазии. Некоторые авторы полагают, что доминантные мутации в основном локализованы в доменах межбелковых взаимодействий, что приводит к нарушению олигомеризации и доминантному отрицательному эффекту (Sadier et al., 2014). Тем не менее данное предположение не полностью оправдано. Так, при проведении функционального анализа миссенс-мутаций p.D120Y, p.L122R, p.D123N, расположенных около домена смерти EDARADD, была доказана не только их доминантная природа, но и способность значительно снижать взаимодействие с TRAF6 и подавлять последующую активацию NF-κB. А мутация p.E152K в гетерозиготном состоянии, расположенная непосредственно в EDAR-ассоциированном домене смерти, напротив, была рецессивной природы и показывала лишь небольшое снижение сродства к TRAF6 (Asano et al., 2021).

Вариант V370A – консервативная аминокислотная замена в гене *EDAR*, идентифицированная в азиатских и латиноамериканской популяциях при полногеномном секвенировании (Park et al., 2012). Она считается мутацией с усилением функции (gain-of-function), приводит к двукратному увеличению активации работы NF-κB-пути (Kataoka et al., 2021) и, соответственно, коррелирует с увеличенной толщиной волос и особой морфологией зубов у представителей Азии и коренных народов Америки (Bryk et al., 2008). Интересный факт: данный вариант отобрался предположительно в Центральном Китае около 30 тыс. лет назад, и его наличие в генотипе уменьшает тяжесть клинических проявлений X-сцепленной ангидротической эктодермальной дисплазии (Cluzeau et al., 2011).

NEMO – еще один белок, вовлеченный в патогенетический каскад. Ввиду того, что NF-κB контролирует в том числе иммунный ответ и апоптоз, клинические проявления при мутациях в гене *NEMO* не только ограничены поражением эктодермальных структур, но и включают нарушения иммунной системы с развитием, в частности, ангидротической эктодермальной дисплазии с иммунодефицитом 1 (OMIM 300291) (Smahi et al., 2002).

Мутации в гене *WNT10A* являются самой частой причиной несиндромальной селективной агенезии зубов (Xu et al., 2017; Yu et al., 2019). К тому же они ассоциированы с развитием гипогидротической эктодермальной дисплазии, одонто-ониho-дермальной дисплазии и синдромом Шёпфа–Шульца–Пассаржа. Ген *WNT10A* кодирует одноименный белок – компонент канонического сигнального пути Wnt/β-катенина, который играет важную роль на нескольких стадиях морфогенеза зубов, включая активацию мезенхимального одонтогенного потенциала во время раннего развития зубов, а также индукцию и поддержание первичных и вторичных эмалевых узлов (Xu et al., 2017). Ведутся также обсуждения касательно роли Wnt-сигналинга в морфогенезе волосяных фолликулов и кожных структур (Adaimy et al., 2007). Семейство генов *Wnt* человека вклю-

чает гены, демонстрирующие значительное сходство с последовательностями wingless-генов мыши, в связи с чем у *WNT10A*-дефицитных мышинных особей (*WNT10A*^{-/-}) закономерно наблюдается алопеция, помимо задержки физического развития, кифоза и нарушения репродуктивной функции (Wang et al., 2018).

В настоящее время в базе HGMD описано 94 варианта для *WNT10A*, но лишь для p.Cys107Ter (rs121908119) и p.Phe228Ile (rs121908120) было высказано предположение о расположении в горячих точках. Данные мутации наиболее часто встречались среди больных польского и итальянского происхождения с *WNT10A*-обусловленной эктодермальной дисплазией (Castori et al., 2011; Mostowska et al., 2012).

Подходы к лечению эктодермальных дисплазий

Текущие варианты лечения ЭД ограничены симптоматической терапией с целью предотвращения осложнений. Эффективное таргетное лечение остается не разработанным. Тем не менее на сегодняшний день ведется набор на клинические испытания второй фазы препарата ER004 с целью его интраамниотического введения плодам мужского пола с подтвержденной X-сцепленной эктодермальной дисплазией (NCT04980638). ER004 представляет собой первую в своем классе молекулу-замениватель сигнального белка, предназначенную для специфического высокоаффинного связывания с эндогенным рецептором EDAR. Предполагаемый механизм действия ER004 заключается в замене отсутствующего белка – эктодисплазина А – у пациентов с патогенными вариантами в гене *EDA* с целью активации нормального развития ключевых эктодермальных структур. Предлагаемая доза, путь и интервал введения – внутриаамниотически, 100 мг/кг расчетной массы плода на инъекцию, в общей сложности три инъекции с интервалом 3 недели, начиная с 26-й недели беременности. По итогу предполагается 5-летнее наблюдение за пролеченными индивидуумами. Окончание испытаний запланировано на апрель 2029 г. (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04980638).

Идут разработки и другого препарата – EDI200, введение которого предполагается постнатально между 2-м и 14-м днем жизни больных мужского пола с X-сцепленной эктодермальной дисплазией, в общей сложности пять инъекций 3 мг/кг. EDI200 представляет собой молекулу человеческого эктодисплазина А и также нацелен на активацию EDA-опосредованного пути. Эксперименты, проведенные *in vivo* на животных, пораженных XLHED, показали, что дефицит EDA корректируется однократным курсом терапии EDI200, вводимой либо пренатально (мыши), либо постнатально (новорожденные мыши и собаки). На сегодняшний день осуществляется долгосрочное наблюдение за пациентами, получавшими лечение EDI200, до достижения ими 10-летнего возраста (до марта 2025 г.) (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01992289).

Заключение

В России молекулярно-генетических исследований эктодермальных дисплазий до настоящего времени не проводилось, вклад мутаций различных генов в развитие той

или иной формы ЭД остается неизвестным. Изучение полного спектра мутаций в генах ЭД позволит разработать алгоритм молекулярно-генетической диагностики эктодермальной дисплазии.

Список литературы / References

- Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник. М.: Т-во науч. изданий КМК; Авторская академия, 2007.
[Kozlova S.I., Demikova N.S. Hereditary Disorders and Genetic Counseling: Guide Atlas. Moscow: KMK–Avtorskaya Akademiya Publ., 2007. (in Russian)]
- Adaimy L., Chouery E., Megarbane H., Mroueh S., Delague V., Nicolas E., Belguith H., de Mazancourt P., Megarbane A. Mutation in *WNT10A* is associated with an autosomal recessive ectodermal dysplasia: the odonto-onycho-dermal dysplasia. *Am. J. Hum. Genet.* 2007;81(4):821-828. DOI 10.1086/520064.
- Asano N., Yasuno S., Hayashi R., Shimomura Y. Characterization of *EDARADD* gene mutations responsible for hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J. Dermatol.* 2021;48(10):1533-1541. DOI 10.1111/1346-8138.16044.
- Atukorala A., Inohaya K., Baba O., Tabata M., Ratnayake R., Abduweli D., Kasugai S., Mitani H., Takano Y. Scale and tooth phenotypes in medaka with a mutated ectodysplasin-A receptor: implications for the evolutionary origin of oral and pharyngeal teeth. *Arch. Histol. Cytol.* 2010;73(3):139-148. DOI 10.1679/aohc.73.139.
- Bayés M., Hartung A., Ezer S., Pispis J., Thesleff I., Srivastava A., Kere J. The anhidrotic ectodermal dysplasia gene (*EDA*) undergoes alternative splicing and encodes ectodysplasin-A with deletion mutations in collagenous repeats. *Hum. Mol. Genet.* 1998;7(11):1661-1669. DOI 10.1093/hmg/7.11.1661.
- Bryk J., Hardouin E., Pugach I., Hughes D., Strotmann R., Stoneking M., Myles S. Positive selection in East Asians for an *EDAR* allele that enhances NF-κB activation. *PLoS One.* 2008;3(5):e2209. DOI 10.1371/journal.pone.0002209.
- Cai Z., Deng X., Jia J., Wang D., Yuan G. Ectodysplasin A/ectodysplasin A receptor system and their roles in multiple diseases. *Front. Physiol.* 2021;12:788411. DOI 10.3389/fphys.2021.788411.
- Cañueto J., Zafra-Cobo M., Ciria S., Unamuno P., González-Sarmiento R. A novel *EDA* gene mutation in a Spanish family with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102(9):722-725. DOI 10.1016/j.adengl.2011.11.012.
- Casal M., Scheidt J., Rhodes J., Henthorn P., Werner P. Mutation identification in a canine model of X-linked ectodermal dysplasia. *Mamm. Genome.* 2005;16(7):524-531. DOI 10.1007/s00335-004-2463-4.
- Castori M., Castiglia D., Brancati F., Foglio M., Heath S., Florida G., Madonna S., Fischer J., Zambruno G. Two families confirm Schöpf-Schulz-Passarge syndrome as a discrete entity within the *WNT10A* phenotypic spectrum. *Clin. Genet.* 2011;79(1):92-95. DOI 10.1111/j.1399-0004.2010.01513.x.
- Chaudhary A.K., Ghose A., Nagarajaram H.A., Dalal A.B., Gupta N., Dutta A.K., Danda S., Gupta R., Sankar H.V., Bhavani G.S., Girisha K.M., Phadke S.R., Ranganath P., Bashyam M.D. Ectodysplasin pathogenic variants affecting the furin-cleavage site and unusual clinical features define X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia in India. *Am. J. Med. Genet. A.* 2022;188(3):788-805. DOI 10.1002/ajmg.a.62579.
- Chen Y., Molloy S., Thomas L., Gambiae J., Bächinger H., Ferguson B., Zonana J., Thomas G., Morris N. Mutations within a furin consensus sequence block proteolytic release of ectodysplasin-A and cause X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001;98(13):7218-7223. DOI 10.1073/pnas.131076098.
- Clouston H. The major forms of hereditary ectodermal dysplasia. (With an autopsy and biopsies on the anhidrotic type). *Can. Med. Assoc. J.* 1939;40(1):1-7.
- Cluzeau C., Hadj-Rabia S., Bal E., Clauss F., Munnich A., Bodemer C., Headon D., Smahi A. The EDAR370A allele attenuates the severity

- of hypohidrotic ectodermal dysplasia caused by EDA gene mutation. *Br. J. Dermatol.* 2012;166(3):678-681. DOI 10.1111/j.1365-2133.2011.10620.x. Epub 2011 Dec. 5.
- Crocker M., Cattanach B.M. The genetics of Sleek: a possible regulatory mutation of the tabby-crinkled-downless syndrome. *Genet. Res.* 1979;34(3):231. DOI 10.1017/s0016672300019479.
- Deshmukh S., Prashanth S. Ectodermal dysplasia: a genetic review. *Int. J. Clin. Pediatr. Dent.* 2012;5(3):197-202. DOI 10.5005/jp-journals-10005-1165.
- Drögemüller C., Distl O., Leeb T. Partial deletion of the bovine *EDA* gene causes anhidrotic ectodermal dysplasia in cattle. *Genome Res.* 2001;11(10):1699-1705. DOI 10.1101/gr.182501.
- Drögemüller C., Kuiper H., Peters M., Guionaud S., Distl O., Leeb T. Congenital hypotrichosis with anodontia in cattle: a genetic, clinical and histological analysis. *Vet. Dermatol.* 2002;13(6):307-313. DOI 10.1046/j.1365-3164.2002.00313.x.
- Elomaa O. Ectodysplasin is released by proteolytic shedding and binds to the *EDAR* protein. *Hum. Mol. Genet.* 2001;10(9):953-962. DOI 10.1093/hmg/10.9.953.
- Felsher Z. Hereditary ectodermal dysplasia: report of a case, with experimental study. *Arch. Derm. Syphilol.* 1944;49(6):410-414. DOI 10.1001/archderm.1944.01510120024005.
- Ferguson B., Brockdorff N., Formstone E., Ngyuen T., Kronmiller J., Zonana J. Cloning of *Tabby*, the murine homolog of the human *EDA* gene: evidence for a membrane-associated protein with a short collagenous domain. *Hum. Mol. Genet.* 1997;6(9):1589-1594. DOI 10.1093/hmg/6.9.1589.
- Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias. *Hum. Hered.* 1971;21(4):309-312. DOI 10.1159/000152419.
- Freire-Maia N., Pinheiro M. Ectodermal dysplasias – some recollections and a classification. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* 1988;24:3-14.
- Han Y., Wang X., Zheng L., Zhu T., Li Y., Hong J., Xu C., Wang P., Gao M. Pathogenic *EDA* mutations in Chinese Han families with hypohidrotic ectodermal dysplasia and genotype-phenotype: a correlation analysis. *Front. Genet.* 2020;11:21. DOI 10.3389/fgene.2020.00021.
- Harris M., Rohner N., Schwarz H., Perathoner S., Konstantinidis P., Nüsslein-Volhard C. Zebrafish *eda* and *edar* mutants reveal conserved and ancestral roles of ectodysplasin signaling in vertebrates. *PLoS Genet.* 2008;4(10):e1000206. DOI 10.1371/journal.pgen.1000206.
- Headon D., Overbeek P. Involvement of a novel Tnf receptor homologue in hair follicle induction. *Nat. Genet.* 1999;22(4):370-374. DOI 10.1038/11943.
- Itin P., Fistarol S. Ectodermal dysplasias. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2004;131C(1):45-51. DOI 10.1002/ajmg.c.30033.
- Kataoka K., Fujita H., Isa M., Gotoh S., Arasaki A., Ishida H., Kimura R. The human *EDAR* 370V/A polymorphism affects tooth root morphology potentially through the modification of a reaction-diffusion system. *Sci. Rep.* 2021;11(1):5143. DOI 10.1038/s41598-021-84653-4.
- Kere J., Srivastava A.K., Montonen O., Zonana J., Thomas N., Ferguson B., Munoz F., Morgan D., Clarke A., Baybayan P., Chen E.Y., Ezer S., Saarialho-Kere U., de la Chapelle A., Schlessinger D. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat. Genet.* 1996;13(4):409-416. DOI 10.1038/ng0895-409.
- Kuramoto T., Morimura K., Nomoto T., Namiki C., Hamada S., Fukushima S., Sugimura T., Serikawa T., Ushijima T. Sparse and wavy hair: a new model for hypoplasia of hair follicle and mammary glands on rat chromosome 17. *J. Hered.* 2005;96(4):339-345. DOI 10.1093/jhered/esi053.
- Kuramoto T., Yokoe M., Hashimoto R., Hiai H., Serikawa T. A rat model of hypohidrotic ectodermal dysplasia carries a missense mutation in the *Edaradd* gene. *BMC Genet.* 2011;12(1):91. DOI 10.1186/1471-2156-12-91.
- Mikkola M. Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am. J. Med. Genet. A.* 2009;149A(9):2031-2036. DOI 10.1002/ajmg.a.32855.
- Mikkola M., Thesleff I. Ectodysplasin signaling in development. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14(3-4):211-224. DOI 10.1016/s1359-6101(03)00020-0.
- Morlon A., Munnich A., Smahi A. TAB2, TRAF6 and TAK1 are involved in NF- κ B activation induced by the TNF-receptor, Edar and its adaptor Edaradd. *Hum. Mol. Genet.* 2005;14(23):3751-3757. DOI 10.1093/hmg/ddi405.
- Mostowska A., Biedziak B., Zadurska M., Dunin-Wilczynska I., Lianeri M., Jagodzinski P. Nucleotide variants of genes encoding components of the Wnt signalling pathway and the risk of non-syndromic tooth agenesis. *Clin. Genet.* 2012;84(5):429-440. DOI 10.1111/cge.12061.
- Mues G., Tardivel A., Willen L., Kapadia H., Seaman R., Frazier-Bowers S., Schneider P., D'Souza R. Functional analysis of Ectodysplasin-A mutations causing selective tooth agenesis. *Eur. J. Hum. Genet.* 2010;18(1):19-25. DOI 10.1038/ejhg.2009.127.
- Newton K., French D., Yan M., Frantz G., Dixit V. Myodegeneration in *EDA-A2* transgenic mice is prevented by *XEDAR* deficiency. *Mol. Cell. Biol.* 2004;24(4):1608-1613. DOI 10.1128/MCB.24.4.1608-1613.2004.
- Nguyen-Nielsen M., Skovbo S., Svaneby D., Pedersen L., Fryzek J. The prevalence of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED) in Denmark, 1995–2010. *Eur. J. Med. Genet.* 2013;56(5):236-242. DOI 10.1016/j.ejmg.2013.01.012.
- O'Brown N., Summers B., Jones F., Brady S., Kingsley D. A recurrent regulatory change underlying altered expression and Wnt response of the stickleback armor plates gene *EDA*. *eLife.* 2015;4:e05290. DOI 10.7554/eLife.05290.
- Pantalacci S., Chaumont A., Benoît G., Sadier A., Delsuc F., Douzery E., Laudet V. Conserved features and evolutionary shifts of the *EDA* signaling pathway involved in vertebrate skin appendage development. *Mol. Biol. Evol.* 2008;25(5):912-928. DOI 10.1093/molbev/msn038.
- Park J.H., Yamaguchi T., Watanabe C., Kawaguchi A., Haneji K., Takeda M., Kim Y.L., Tomoyasu Y., Watanabe M., Oota H., Hanihara T., Ishida H., Maki K., Park S.B., Kimura R. Effects of an Asian-specific nonsynonymous *EDAR* variant on multiple dental traits. *J. Hum. Genet.* 2012;57(8):508-514. DOI 10.1038/jhg.2012.60.
- Sadier A., Viriot L., Pantalacci S., Laudet V. The ectodysplasin pathway: from diseases to adaptations. *Trends Genet.* 2014;30(1):24-31. DOI 10.1016/j.tig.2013.08.006.
- Sadier A., Lambert E., Chevret P., Décimo D., Sémon M., Tohmé M., Ruggiero F., Ohlmann T., Pantalacci S., Laudet V. Tinkering signaling pathways by gain and loss of protein isoforms: the case of the *EDA* pathway regulator *EDARADD*. *BMC Evol. Biol.* 2015;15:129. DOI 10.1186/s12862-015-0395-0.
- Siemens H.W. Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. XII. Anhidrosis hypotrichotica. *Arch. Dermat. Syph.* 1937;175:565-577. DOI 10.1007/BF02058385.
- Smahi A., Courtois G., Rabia S., Döffinger R., Bodemer C., Munnich A., Casanova J., Israël A. The NF- κ B signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Hum. Mol. Genet.* 2002;11(20):2371-2375. DOI 10.1093/hmg/11.20.2371.
- Srivastava A., Pispis J., Hartung A., Du Y., Ezer S., Jenks T., Shimada T., Pekkanen M., Mikkola M., Ko M., Thesleff I., Kere J., Schlessinger D. The Tabby phenotype is caused by mutation in a mouse homologue of the *EDA* gene that reveals novel mouse and human exons and encodes a protein (ectodysplasin-A) with collagenous domains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997;94(24):13069-13074. DOI 10.1073/pnas.94.24.13069.
- Trzeciak W., Koczorowski R. Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an update. *J. Appl. Genet.* 2015;57(1):51-61. DOI 10.1007/s13353-015-0307-4.

- Vincent M., Biancalana V., Ginisty D., Mandel J., Calvas P. Mutational spectrum of the ED1 gene in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Eur. J. Hum. Genet.* 2001;9(5):355-363. DOI 10.1038/sj.ejhg.5200635.
- Wahlbuhl-Becker M., Faschingbauer F., Beckmann M., Schneider H. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: breastfeeding complications due to impaired breast development. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017;77(4):377-382. DOI 10.1055/s-0043-100106.
- Wang K., Yamada S., Izumi H., Tsukamoto M., Nakashima T., Tasaki T., Guo X., Uramoto H., Sasaguri Y., Kohno K. Critical *in vivo* roles of WNT10A in wound healing by regulating collagen expression/synthesis in WNT10A-deficient mice. *PLoS One.* 2018;13(3): e0195156. DOI 10.1371/journal.pone.0195156.
- Weech A. Hereditary ectodermal dysplasia (congenital ectodermal defect): a report of two cases. *Am. J. Dis. Child.* 1929;37(4):766-790. DOI 10.1001/archpedi.1929.01930040075005.
- Wohlfart S., Meiller R., Hammersen J., Park J., Menzel-Severing J., Melichar V., Huttner K., Johnson R., Porte F., Schneider H. Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: a 5-year follow-up study. *Orphanet J. Rare Dis.* 2020;15(1):7. DOI 10.1186/s13023-019-1288-x.
- Wright J.T., Fete M., Schneider H., Zinser M., Koster M.I., Clarke A.J., Hadj-Rabia S., Tadini G., Pagnan N., Visinoni A.F., Bergendal B., Abbott B., Fete T., Stanford C., Butcher C., D'Souza R.N., Sybert V.P., Morasso M.I. Ectodermal dysplasias: classification and organization by phenotype, genotype and molecular pathway. *Am. J. Med. Genet. A.* 2019;179(3):442-447. DOI 10.1002/ajmg.a.61045.
- Xu M., Horrell J., Snitow M., Cui J., Gochbauer H., Syrett C.M., Kallish S., Seykora J.T., Liu F., Gaillard D., Katz J.P., Kaestner K.H., Levin B., Mansfield C., Douglas J.E., Cowart B.J., Tordoff M., Liu F., Zhu X., Barlow L.A., Rubin A.I., McGrath J.A., Morrissey E.E., Chu E.Y., Millar S.E. WNT10A mutation causes ectodermal dysplasia by impairing progenitor cell proliferation and KLF4-mediated differentiation. *Nat. Commun.* 2017;8:15397. DOI 10.1038/ncomms15397.
- Yan M., Zhang Z., Brady J., Schilbach S., Fairbrother W., Dixit V. Identification of a novel death domain-containing adaptor molecule for ectodysplasin-A receptor that is mutated in crinkled mice. *Curr. Biol.* 2002;12(5):409-413. DOI 10.1016/s0960-9822(02)00687-5.
- Yang J., Huang T., Petralia F., Long Q., Zhang B., Argmann C., Zhao Y., Mobbs C., Schadt E., Zhu J., Tu Z., GTEX Consortium. Synchronized age-related gene expression changes across multiple tissues in human and the link to complex diseases. *Sci. Rep.* 2015;5:15145. DOI 10.1038/srep15145. Erratum in: *Sci. Rep.* 2016;6:19384. [corrected to Goldmann J.].
- Yu M., Wong S., Han D., Cai T. Genetic analysis: Wnt and other pathways in nonsyndromic tooth agenesis. *Oral Dis.* 2019;25(3):646-651. DOI 10.1111/odi.12931.
- Zhang L., Yu M., Wong S.W., Qu H., Cai T., Liu Y., Liu H., Fan Z., Zheng J., Zhou Y., Feng H., Han D. Comparative analysis of rare EDAR mutations and tooth agenesis pattern in EDAR- and EDA-associated nonsyndromic oligodontia. *Hum. Mutat.* 2020;41(11): 1957-1966. DOI 10.1002/humu.24104.

ORCID ID

V.A. Kovalskaia orcid.org/0000-0002-8728-8574
O.P. Ryzkova orcid.org/0000-0003-1285-9093

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 19.08.2022. После доработки 06.02.2023. Принята к публикации 24.03.2023.