

2. Ferrari S. Diabetes and osteoporosis. *Rev Med Suisse*. 2013;9(390):1258-9.

3. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. Worldwide projections for hip fracture. *Osteoporosis Int*. 1997;7:407-13.

4. Hita-Contreras F, Martínez-Amat A, Cruz-Díaz D, Pérez-López FR. Osteosarcopenic obesity and fall prevention strategies. *Maturitas*. 2015;80(2):126-32.

5. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Cao X, Wan C, Chen D, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts

regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*. 2010;142(2):309-19.

6. Ferron M, McKee MD, Levine RL, Ducy P, Karsenty G. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. *Bone*. 2012;50(2):568-75.

7. Wei J, Ferron M, Clarke CJ, Hannun YA, Jiang H, Blaner WS, et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *J Clin Invest*. 2014;124(4):1-13.

## ПРИНЦИПЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СКЕЛЕТНЫХ ДИСПАЗИЙ

**А. Ю. АСАНОВ**

*заведующий кафедрой медицинской генетики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор*



Скелетные дисплазии (СД) представляют собой большую, гетерогенную группу заболеваний, для которых характерны нарушения роста, развития, дифференциации и поддержания структуры костной и хрящевой ткани. Несмотря на редкость отдельных форм, минимальная оценка общей частоты СД составляет примерно как 1: 5000 живорожденных, или 5% от всех новорожденных с врожденными аномалиями развития. Ведущим клиническим проявлением СД является нарушение опорно-двигательного аппарата, наиболее часто проявляющееся низкорослостью. Однако тяжесть и выраженность клинических проявлений может варьировать от субклинических, стертых форм со средними показателями роста до выраженной низкорослости (карликовости) с летальным исходом заболевания в антенатальный и перинатальный периоды.

В структуре СД ведущее место занимают наследственные моногенные формы. В настоящее время в каталоге В. МакКьюсика (OMIM) приведено более 450 моногенных нозологических форм различных скелетных дисплазий. Большое число патогенных мутаций и фенотипов, обусловленных ими, делает актуальной проблему долабораторной диагностики СД. Очевидно, что формирование узкого дифференциально-диагностического ряда патологических состояний со скелетными нарушениями позволит существенно сократить время верификации диагноза, значительно снизить затратную часть диагностики и повысить эффективность медико-генетического консультирования при СД. В этой связи можно выделить три составляющие алгоритма генетической диагностики скелетных дисплазий: клинико-антропометрический анализ фенотипа; генеалогический анализ истории заболевания; лабораторные методы верификации клинического диагноза.

Клинико-антропометрический анализ включает подробную клиническую оценку развития и особенностей опорно-двигательной системы, данные рентгенологического исследования, анализ фенотипических особенностей больного (дизморфии, малые аномалии развития, морфогенетические варианты), что необходимо для проведения синдромологического анализа. Основой для выявления наследственного характера заболевания и его типа наследования служит генеалогический метод, что особенно важно для группы СД, которые отличаются выраженной генетической гетерогенностью при сходных фенотипических проявлениях. Окончательная верификация диагноза осуществляется лабораторными, в частности молекулярно-генетическими методами. Однако правильный выбор метода (полногеномное, полноэкзомное, таргетное секвенирование и др.) определяется детальным предварительным клинико-генеалогическим анализом.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Sangiorgi L, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Superti-Furga A,

2. Warman M, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet Part A* 9999A:1–24.

3. McCarthy EF. Genetic diseases of bones and joints. *Semin Diagn Pathol*. 2011;28(1):26-36.

4. D. Krakow, MD, and D. L. Rimoin, MD, PhD. The skeletal dysplasias. *Genet Med*. 2010;12(6):327–341.

5. Sheila Unger, MD. A Genetic Approach to the Diagnosis of Skeletal Dysplasia. *Clinical orthopaedics and related research*, 2002, 401, pp. 32–38

## WNT СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ В ИССЛЕДОВАНИЯХ КОСТНОЙ ТКАНИ

**Ж. Е. БЕЛАЯ**

*д.м.н., зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ*



В 1982 году Roel Nusse и Harold Varmus впервые описали ген *Int1* на моделях мышей, его избыточная активация приводила к развитию рака молочной железы. Практически параллельно энтомологи описали отсутствие крыльев у дрозофилы с удаленным геном *wng* (*wingless*) [1,2]. Объединение названий этих генов привело к появлению современного названия WNT.

Довольно быстро было показано, что гены *Wnt* полностью отсутствуют у одноклеточных организмов, и их зачатки впервые появляются у колониальных многоклеточных, и в дальнейшем структура *wnt*-сигнала прогрессивно усложняется [3]. Наиболее вероятно *Wnt*-сигнальный путь играет ключевую роль в дифференцировке тканей и органов многоклеточного организма, обеспечивая возможность самовоспроизведения полипотентной стволо-

вой клетки и последующую терминальную дифференцировку. По механизмам активации транскрипции выделяются канонический и неканонический wnt сигнальные пути. В ходе активации канонического Wnt сигнального пути транскрипция генов реализуется через увеличение уровня  $\beta$ -catenin и воздействия на факторы транскрипции Lef/Tcf [4].

Структура Wnt белков напоминает кисть руки [5]. Роль большого пальца в этой структуре выполняет аминоконцевой домен состоящий, от его структуры зависит функция белка. Роль указательного пальца выполняет карбоксиконцевой домен. Участок между большим и указательным пальцем – «ладонь» – обладает высокой степенью гибкости. К аминоконцевому домену – «большому пальцу» ковалентно присоединяется пальмолеиновая жирная кислота. Этот присоединенный жир необходим для того чтобы Wnt белок мог взаимодействовать с транспортными и с мембранными белками. Изменения аминоконцевой домена белков Wnt могут играть важную роль в регуляции его активности. Участок «ладони» является местом посадки гликозильных групп – олигосахаридных цепочек. Степень гликозилирования Wnt никак не влияет на его активность. Однако предполагается, что N-гликозилирование может влиять на секрецию Wnt, так как негликозилированные молекулы Wnt не могут подвергнуться ацилированию, а значит не могут, как отмечено выше, взаимодействовать с транспортными белками, что необходимо для их секреции.

У человека описано 19 различных Wnt- белков (Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt6, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt9A, Wnt9B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, Wnt16), которые могут активировать как канонический, так и неканонический Wnt-сигнальный путь. Кроме того, кофактором Wnt-сигнального пути по аналогии с Wnt могут выступать Norin и белки R-спондин. Внеклеточными антагонистами Wnt-сигнального пути являются группа белков, связывающих секретирующий фактор фризельда (SFRP 1-5), Wnt-ингибирующий фактор 1, семейство Диккопф 1-5, склеростин. Антагонисты могут связывать сами Wnt белки или взаимодействовать с компонентами рецептора Wnt сигнала, который включает LRP5/LRP6 и фризельд. От взаимодействия агонистов и антагонистов сигнала зависит его функция [6], их экспрессия в конкретной ткани регулируется эпигенетически [7].

Редкие генетические заболевания скелета, такие, как остеопетроз, псевдоглиома синдром, склеростоз и болезнь Ван Бучема, позволили лучше понять механизмы регуляции Wnt сигнала у человека и его роль для остеобластогенеза [8]. Подавление остеобластогенеза при глюкокортикоидном остеопорозе, по всей видимости, сопряжено с подавлением Wnt-сигнала через увеличение экспрессии его антагонистов, что было показано как на животных моделях [9], так и при оценке содержания внеклеточных антагонистов Wnt-сигнала в сыворотке крови у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом [10].

На сегодняшний день, ведутся разработки по созданию препаратов, действующих на уровне Wnt –сигнала в костной ткани. Так, моноклональное антитело – ромосозумаб избирательно блокирует склеростин, приводя к повышению костеобразования, несколько снижая при этом скорость костной резорбции. [11]. В ходе клинических испытаний II фазы ромосозумаб в дозе 210 мг ежемесячно способствовал приросту минеральной плотности кости во всех участках скелета – 11,3% в позвоночнике, на 4,1% в бедре и 3,7% в шейке бедра, у женщин с постме-

нопаузальным остеопорозом (Т-критерий в поясничных позвонках или шейки бедренной кости от -3,5 до -2) [12]. Увеличение маркеров костеобразования наблюдалось с первой недели лечения, достигая максимума через 1 месяц, снижение их уровня до исходного или ниже происходило в промежутке между вторым и девятым месяцем. Маркер костной резорбции С-концевой телопептид коллагена I типа (СТХ) в сыворотке крови значительно снизился в течение первой недели и оставался низким в течение всех 12 месяцев лечения.

В клинических испытаниях Ромосозумаб показал хороший профиль безопасности. Частота развития нежелательных эффектов была сопоставима с плацебо – 60% по сравнению с 64% для плацебо. Частота серьезных нежелательных явлений была также ниже, чем в группе плацебо – 10% против 14% [12]. В настоящее время препарат находится в III фазе клинических исследований.

Таким образом, канонический Wnt- сигнальный путь является ключевым регулятором остеобластогенеза с большой перспективой для терапевтического вмешательства.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Nusse R, Varmus H. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. *Cell*, 1982, 31, 99-109
2. Nüsslein-Volhard C, Wieschaus E (October 1980). «Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*». *Nature* 287 (5785): 795–801. DOI:10.1038/287795a0. PMID 6776413.
3. Holstein TW. The evolution of the Wnt pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012, 4: a007922
4. Clevers H, Nusse R.: Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling and disease. *Cell*, 2012, 149, 1192-1205
5. Willert K, Nusse R. Wnt proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4:a007864
6. Wang Y, Li Y, Paulson C, Shao J-Z, Zhang X, Wu M, Chen.: Wnt and the Wnt signaling pathway in bone development and disease. *Front Biosci*, 2014, 19, 379-407
7. Гребенникова ТА, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА, Дедов ИИ: Эпигенетические аспекты остеопороза. *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*, 2015, Том 70, №5, стр. 541-548
8. Yavropoulou MP, Xygonakis C, Lolou M, Karadimou F, Yovos JG.: The sclerostin story: from human genetics to the development of novel anabolic treatment for osteoporosis. *Hormones*, 2014, 13, 476-487
9. Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA, Solodovnikov AG, Dragunova NV, Ijin AV, Dzeranova LK, Dedov II.: Serum extracellular secreted antagonists of the canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in patients with Cushing's syndrome. *J. Osteoporosis International*, 2013, Vol. 24, pp. 2191-2199 (DOI: 10.1007/s00198-013-2268-y)
10. Yao W, Cheng Z, Busse C, Pham A, Nakamura MC, Lane NE (2008) Glucocorticoid excess in mice results in early activation of osteoclastogenesis and adipogenesis and prolonged suppression of osteogenesis. *Arthritis Rheum* 58: 1674-1686
11. Larsson S. Anti-sclerostin - is there an indication? *Injury*. 2016;47(1):31-35. doi: 10.1016/S0020-1383(16)30008-0
12. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, Langdahl BL, Reginster JY, Zanchetta JR, Wasserman SM, Katz L, Maddox J, Yang YC, Libanati C, Bone HG. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2014 Jan 30;370(5):412-20. doi: 10.1056/NEJMoa1305224. Epub 2014 Jan 1.