

Редакционная статья: Синдром Элерса-Данлоса: от постели к лабораторному столу

Томоки Косо^{1*}, Шудзиро Хаяши², Кен-ичи Мацуомото³, Дельфиен Сикс⁴ и Ануприя Каур⁵

¹Кафедра медицинской генетики, Медицинская школа Университета Синсю, Мацумото, Япония, ²Кафедра дерматологии, Медицинский университет Доккё, Мибу, Япония, ³Кафедра биосигнализации и радиоизотопного эксперимента, Междисциплинарный центр научных исследований, Организация научной и академической информации, Университет Симане, Мацумото, Япония, ⁴Кафедра биомолекулярной медицины, Центр медицинской генетики Гентского университета, Университетская клиника Гента, Гент, Бельгия, ⁵Медицинская генетика, Педиатрический центр передовых исследований, PGIMER, Чандигарх, Индия

Ключевые слова: синдром Элерса-Данлоса, наследственные заболевания соединительной ткани (HCTD), клинический, патофизиологический, коллаген, делиниация

Введение

Синдромы Элерса-Данлоса (СЭД) представляют собой генетически гетерогенную группу наследственных заболеваний соединительной ткани, клинически характеризующихся гиперрастяжимостью кожи, гипермобильностью суставов и хрупкостью тканей. Современная номенклатура и классификация, опубликованные в 2017 году, признают 13 типов СЭД (Malfait et al., 2017), и были описаны несколько дополнительных типов (Malfait et al., 2020). Патомеханизмы СЭД включают аномалии в генах для фибриллярных коллагенов типов I, III и V; ферментов, модифицирующих или обрабатывающих эти коллагены; ферментов, участвующих в биосинтезе гликозаминогликановых цепей протеогликанов; и белков, играющих более сложные роли в поддержании внеклеточных матриц. Кроме того, описаны клинические совпадения между случаями с различными типами, а также открыты фенотипы, похожие на СЭД, с новыми патомеханизмами. Спектр СЭД считается гораздо шире, чем ожидалось, и важно описывать и делиться клиническими и патофизиологическими находками в различных и ценных случаях, чтобы уточнить этот спектр.

Цель данной темы исследований

(<https://www.frontiersin.org/research-topics/31359/ehlers-danlos-syndrome-from-b>

edside-to-bench/magazine) – клиническая и патофизиологическая делиниация широкого и сложного спектра СЭД. Всего опубликовано 10 отчетов, включая четыре оригинальные исследовательские статьи, пять отчетов о случаях и один мини-обзор.

Отчеты по сосудистому СЭД (vEDS)

Четыре отчета пытались провести клиническую и патофизиологическую делиниацию сосудистого СЭД (vEDS), самого тяжелого подтипа СЭД. Ишикава и др. описали детальные ультраструктурные находки, а также клинические особенности у пациентов с сосудистым СЭД. У 27 пациентов с vEDS была предложена нерегулярность размера коллагеновых фибрилл, и эта вариация была ниже у тех, у кого было меньше серьезных сосудистых осложнений (Ishikawa et al.). Вей и др. описали связь между событиями в пищеварительном тракте и неглициновыми миссенс-вариантами из китайской семьи (Wei et al.). Хаяши и др. описали легкую форму заболевания у японского пациента, вызванную уникальным ин-фрейм дупликационным вариантом в COL3A1 без изменения последовательности триплета [Gly-X-Y] коллагена типа III (Hayashi et al.). Ангвин и др. представили первый опыт преимплантационной генетической диагностики с суррогатным материнством при vEDS, что может предоставить выбор женщинам с vEDS, желающим иметь детей без критических событий, связанных с беременностью и родами, но также указали на необходимость тщательного обсуждения гипотетических и потенциальных рисков всех соответствующих процедур на основе этических, правовых и социальных аспектов каждой общины (Angwin et al.).

Отчеты по классическому подобному СЭД (clEDS) типа 1

Два отчета касались классического подобного СЭД, вызванного вариантами в гене тенасцина-X (TNX) (TNXB) (clEDS типа 1). Ямагучи и др. разработали систему скрининга на основе секвенирования нового поколения для этого подтипа и предоставили комплексную клиническую и молекулярную делиниацию этого подтипа из когорты, включающей девять пациентов (Yamaguchi et al.). Вариации, происходящие от TNXA, были обнаружены у более чем 75% пациентов, и у всех пациентов были желудочно-кишечные осложнения, включая перфорацию, дивертикулит, желудочно-кишечное кровотечение, кишечную непроходимость, ректальный/анальный пролапс и желчные камни (Yamaguchi et al.). Окуда-Ашитака и Мацумото сделали всеобъемлющий обзор экспериментальных исследований о TNX, используя мышей с дефицитом TNX (Tnxb-/-); они представили механическую аллодинию у мышей Tnxb-/-, ингибируемую противосудорожным препаратом габапентином и му-опиоидным агонистом, но не НПВП индометацином, и

также представили исследования, предполагающие различные роли TNX (например, подавление опухолей, заживление эпителия, фиброз печени) (Okuda-Ashitaka and Matsumoto).

Отчеты по АЕВР1-ассоциированному СЭД (clEDS) типа 2

Два отчета касались АЕВР1-ассоциированного СЭД (классический подобный СЭД [clEDS] типа 2), который представляет собой 14-й подтип, следующий за 13 подтипами по международной классификации СЭД 2017 года (Malfait et al., 2017). Ангвин и др. (Angwin et al.) и Ямагучи и др. (Yamaguchi et al.) описали дополнительных пациентов с clEDS типа 2; выпадение волос было признано характерной чертой этого подтипа, а также подчеркивалась важность нескольких, но критических осложнений, таких как сосудистые или кишечные события.

Отчеты по периодонтальному СЭД (pEDS)

Два других отчета касались периодонтального СЭД (pEDS). Ангвин и др. описали неоральные проявления у 21 взрослого пациента с периодонтальным СЭД из двух когорт в Великобритании. Легкое кровоподтекание, претибиальные бляшки и аномалии белого вещества головного мозга наблюдались у более чем 80% пациентов (Angwin et al.). Ляо и др. представили первый транскриптомный анализ клеток пациентов с периодонтальным СЭД. Дифференциальная экспрессия генов была обнаружена только в моноцитах, но не в гингивальных фибробластах; гены в таких биологических процессах, как иммунитет, опосредованный нейтрофилами, ответ на бактерии и путь TNF- α и IL-17 были обогащены; и анализ обогащения болезненной онтологии предложил обогащение генов, связанных с периодонтальной защитой хозяина, воспалительным ответом, заболеваниями кожи и развитием сосудов (Liao et al.).

Все эти отчеты, как ожидается, внесут значительный вклад в понимание сложных клинических и патофизиологических характеристик различных подтипов СЭД. Надеемся, что на основе этих данных будут проведены международные совместные клинические и патофизиологические исследования, чтобы еще больше уточнить каждый подтип, предоставить доказательства для установления лучшего управления пациентами, а также разработать терапии на основе этиологии.

Вклад авторов

TK: Написание – оригинальный черновик, Написание – редактирование. SH: Написание – редактирование. K-iM: Написание – редактирование. DS: Написание – редактирование. AK: Написание – редактирование.

Финансирование

Авторы заявляют, что не получали финансовую поддержку для исследований, авторства и/или публикации этой статьи.

Конфликт интересов

TK является членом кафедры, спонсируемой BML, Inc. и Life Technologies Japan Ltd., дочерней компанией Thermo Fisher Scientific Inc.

Оставшиеся авторы заявляют, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Заметка издателя

Все заявления, выраженные в этой статье, являются исключительно мнением авторов и не обязательно отражают мнение их аффилированных организаций, издателя, редакторов и рецензентов. Любые продукты, которые могут быть оценены в этой статье, или заявления, которые могут быть сделаны их производителем, не гарантируются и не поддерживаются издателем.

Ссылки

Malfait, F., Castori, M., Francomano, C. A., Giunta, C., Kosho, T., and Byers, P. H. (2020). The Ehlers-Danlos syndromes. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 6 (1), 64. doi:10.1038/s41572-020-0194-9

Malfait, F., Francomano, C., Byers, P., Belmont, J., Berglund, B., Black, J., et al. (2017). The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet. Part C, Seminars Med. Genet.* 175 (1), 8–26. doi:10.1002/ajmg.c.31552

Frontiers in Genetics [frontiersin.org](https://www.frontiersin.org)02