

Научная статья

УДК 579.64

doi: 10.17223/19988591/69/10

Клинический случай: новый вариант в сайте сплайсинга гена *SPAST* при аутосомно-доминантной спастической параплегии 4-го типа

**Ирина Жаргаловна Жалсанова¹, Елизавета Алексеевна Фонова²,
Наиль Раушанович Валиахметов³, Софья Николаевна Государкина⁴,
Елизавета Юрьевна Петлина⁵, Гульнара Наримановна Сеитова⁶,
Вадим Анатольевич Степанов⁷, Николай Алексеевич Скрыбин⁸**

*1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, Томск, Россия*

¹ irina.zhalsanova@medgenetics.ru

Аннотация. Наследственные спастические параплегии представляют собой группу клинически и генетически разнообразных нейродегенеративных наследственных болезней. Заболевание преимущественно проявляется прогрессирующей спастичностью и слабостью нижних конечностей. Патогенные варианты гена *SPAST* являются наиболее распространенной причиной наследственных спастических параплегий. Описан клинический случай мужчины 53 лет с изменением походки, постоянными болями внизу живота и в пояснице, особенно при физической нагрузке. Таргетное секвенирование нового поколения выявило новый, вероятно, патогенный вариант в сайте сплайсинга гена *SPAST* – с.1173+1G > C. Этот вариант нарушает канонический сайт сплайсинга, и прогнозируется, что он значительно нарушает структуру белка. Таким образом, этот новый вариант в сайте сплайсинга расширяет круг патогенных вариантов, приводящих к наследственной спастической параплегии 4-го типа, предоставляя возможность дальнейшего изучения патогенеза данного заболевания.

Ключевые слова: наследственные спастические параплегии, нейродегенеративные наследственные заболевания, *SPAST*, секвенирование нового поколения, сплайсинг

Источник финансирования: работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-технологическая программа развития генетических технологий на 2019–2027 гг., договор 075-15-2021-1061, РФ 193021X0029).

Для цитирования: Жалсанова И.Ж., Фонова Е.А., Валиахметов Н.Р., Государкина С.Н., Петлина Е.Ю., Сеитова Г.Н., Степанов В.А., Скрыбин Н.А. Клинический случай: новый вариант в сайте сплайсинга гена *SPAST* при аутосомно-доминантной спастической параплегии 4-го типа // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2025. № 69. С. 83–92. doi: 10.17223/19988591/69/10

Case Report: a novel splice variant of *SPAST* gene in autosomal dominant spastic paraplegia, type 4

Irina Zh. Zhalsanova¹, Elizaveta A. Fonova², Nail R. Valiakhmetov³,
Sofia N. Gosudarkina⁴, Elizaveta Yu. Petlina⁵, Gulnara N. Seitova⁶,
Vadim A. Stepanov⁷, Nikolay A. Skryabin⁸

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8} Research Institute of Medical Genetics,

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

¹ irina.zhalsanova@medgenetics.ru

Summary. Hereditary spastic paraplegia is a clinically and genetically heterogeneous group of rare neurodegenerative diseases that is characterized by slowly progressive spasticity and weakness in the lower limbs. The prevalence of the disease reaches 1-5 cases per 100,000 populations. Clinically, the disease is divided into pure and complicated spastic paraplegia. Pure spastic paraplegia is mainly characterized by slowly progressive weakness and spasticity of the lower limbs. Complicated spastic paraplegia includes leg spasticity, optic neuropathy, retinopathy, extrapyramidal dysfunction, dementia, ataxia, ichthyosis, mental retardation and deafness. Spastic paraplegia, type 4 onset age ranges from early childhood to 70 years of age. Spastic paraplegia, type 4 is the most common form of autosomal dominant inherited spastic paraplegia, accounting for up to 45% of cases. The spastic paraplegia, type 4 is caused by a heterozygous mutation in the *SPAST* gene. It is known that pathogenic variants of the *SPAST* gene tend to cause pure spastic paraplegia, type 4 and are more common in men than in women. The *SPAST* gene is located on chromosome 2p22.3 and contains 17 exons. The *SPAST* gene encodes the Spasin protein, a member of the ATPase family of proteins associated with diverse cellular activities (AAA). We describe the case of a 53-year-old man with the main complaints of changes in gait, constant pain in the lower abdomen, as well as pain in the lower back, especially during physical activity. When the patient was 48 years old, he first felt pain in his lower back, which he associated with physical activity, and consulted a neurologist. Based on the results of an examination conducted by a neurologist, degenerative changes in the lumbar spine were identified. He underwent surgical treatment in hospital. The patient with chronic low back pain received an 80 C radiofrequency lesion of the dorsal ramus of the L3-L4 and L4-L5 segmental nerve roots. However, the low back pain persisted. He did not seek medical attention until 2022. The patient returned to the doctor due to persistent back pain. According to the medical data, the neurologists noted this symptom, as well as an increase in muscle tone in 2022. The neurologist diagnosed hereditary spastic paraplegia with walking impairment due to muscle tone. According to the Modified Ashworth Scale, the patient has 3/5 points: significant increase in muscle tone, passive movement difficult. Targeted next-generation sequencing identified a new likely pathogenic splice variant of the *SPAST* gene - c.1173+1G > C. The variant disrupts a canonical splice site and is therefore predicted to significantly disrupt the protein structure. This nucleotide sequence variant has not been described previously, but a pathogenic one has been described at the same location (c.1173+1G > A). According to ACMG criteria, the variant should be considered as likely pathogenic (PM2, PVS1, PP3). We tested the pathogenicity of the variant using the SpliceAI program. The probability that the position 2:32127023 (= 32127023 - 75) is used as a splice acceptor decreases by delta score 0.93. The probability that the position 2:32127023 (= 32127023 - 1) is used as a splice donor decreases by delta score 0.89, confirming the classification of the variant in the direction of its pathogenicity. The majority of pathogenic variants in a *SPAST* gene are LOF variants

(nonsense mutations; open reading frameshift mutations; changes in the canonical (± 1 or ± 2) splice site nucleotides) leading to NMD (nonsense-mediated decay of mRNA), are located in AAA domain. Splice variants, like all LOF variants, produce a truncated protein and lead to unstable aberrant transcripts that can result in reduced spastin. It is known that the frequency of spastic paraplegia, type 4 splice site mutations (28%) is significantly higher than reported in studies of other human genetic disorders, where 15% of mutations were found to affect mRNA splicing.

Thus, this new splice variant expands the range of pathogenic variants leading to spastic paraplegia, type 4, providing an opportunity for further study of the pathogenesis of this disease.

The article contains 3 Figures, 9 References.

Keywords: hereditary spastic paraplegia, neurodegenerative hereditary diseases, SPAST, next generation sequencing, splicing

Fundings: This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (the Federal Scientific-technical program for genetic technologies development for 2019–2027, agreement. 075-15-2021-1061, RF 193021X0029).

For citation: Zhalsanova IZh, Fonova EA, Valiaxmetov NR, Gosudarkina SN, Petlina EYu, Seitova GN, Stepanov VA, Skryabin NA. Case report: a novel splice variant of *SPAST* gene in autosomal dominant spastic paraplegia type 4. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya = Tomsk State University Journal of Biology*. 2025;69:83-92. doi: 10.17223/19988591/69/10

Введение

Наследственная спастическая параплегия (НСП) – клинически и генетически гетерогенная группа редких нейродегенеративных заболеваний, характеризующаяся медленно прогрессирующей спастичностью и слабостью в нижних конечностях. Распространенность заболевания достигает 1–5 случаев на 100 000 населения [1]. Клинически можно выделить две формы заболевания: неосложнённая «чистая» и осложненная – спастические параплегии. Чистая НСП характеризуется преимущественно медленно прогрессирующей слабостью и спастичностью нижних конечностей. Осложненная НСП включает в себя сопутствующие неврологические и/или экстра-невроральные симптомы в разных сочетаниях: спастичность ног, нейропатию зрительного нерва, ретинопатию, экстрапирамидную дисфункцию, деменцию, атаксию, ихтиоз, умственную отсталость и глухоту. Существуют различные типы наследования НСП: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный. Наиболее распространенный тип наследования – аутосомно-доминантный – около 70% случаев [2]. Спастическая параплегия 4-го типа (НСП4) является наиболее распространенной формой аутосомно-доминантного наследования НСП, составляя до 45% случаев [3]. НСП4 вызван гетерозиготной мутацией гена *SPAST* на хромосоме 2p22. Известно, что патогенные варианты гена *SPAST* склонны вызывать чистый НСП4 и чаще встречаются у мужчин, чем у женщин [4]. Цель работы заключалась в постановке молекулярно-генетического анализа пациенту с клиническими проявлениями НСП4.

Материалы и методы

Для таргетного секвенирования ДНК, полученную из лимфоцитов периферической крови пациента, анализировали на приборе нового поколения MiSeq Sequencing System (Illumina) со средним покрытием $\times 78$. Для пробоподготовки использовали целевое обогащение с использованием набора Agilent Sure Select XT (Agilent, США). Панель таргетного секвенирования включала 28 генов с известной клинической значимостью (*NF1*, *PAH*, *IDUA*, *IDS*, *SMN1*, *SMN2*, *MFN2*, *DMD*, *CLCN1*, *TSC1*, *TSC2*, *FBN1*, *SERPING1*, *F12*, *PLG*, *SPAST*, *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *CFTR*, *FGFR1*, *FGFR2*, *COL1A1*, *COL1A2*, *COL3A1*, *COL5A1*, *ADAMTS2*, *ATP7B*). Диагностическая панель разработана лабораторией с учетом потребностей врачей генетической клиники.

Обработка данных секвенирования проведена согласно best practices GATK для «Germline SNPs Indels» с использованием набора программ GATK4. Оценка качества прочтений осуществлялась с помощью программы Qualimap. Выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (GRCh38/hg38) осуществлялось с помощью BWA. Для аннотирования использовалась программа Annovar. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов gnomAD. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM и литературные данные. Длина чтения 2x151 п.н. Всего прочтений: 27 508 прямых и столько же обратных. Медианная надежность определения нуклеотидов выше Q30. Влияние варианта на сплайсинг определялось с помощью инструмента SpliceAI.

Секвенирование по Сэнгеру вокруг идентифицированного варианта выполнено у пациента в обоих направлениях. Для амплификации ДНК варианта chr2:32127023G > C выбраны следующие праймеры для ПЦР: прямой – GTAATCCTCCTGTCTTTGCC; обратный – GCCCAGATCACTCAAAACAA. ПЦР проводили с использованием набора BioMaster HS-Taq PCR-Color («Биолабмикс», Россия). Реакцию секвенирования проводили с использованием набора BrilliantDye Terminator Cycle Sequencing v3.1 (NimaGen, Нидерланды). Продукты секвенирования очищали с использованием набора D-Pure DyeTerminator Cleanup Kit (NimaGen, Нидерланды), осаждение ЭДТА/этанолом. Секвенирование проводили с использованием генетического анализатора Applied Biosystems 3730 (Thermo Fisher Scientific, США).

Результаты исследования

Клинический случай. Мужчина, 53 года, обратился в Генетическую клинику с основными жалобами на изменение походки, постоянные боли внизу живота, а также боли в пояснице, особенно при физической нагрузке. Впервые он почувствовал боль в пояснице, которую связал с физической нагрузкой, в возрасте 48 лет, после чего обратился к неврологу. По результатам обследования у пациента выявлены дегенеративные изменения поясничного отдела позвоночника. Во время госпитализации в 2019 г. проведено

оперативное лечение – высокочастотная денервация фасеточных суставов L3–L4, L4–L5, однако боль в пояснице сохранялась. Пациент вновь обратился к врачу в 2022 г. из-за непрекращающихся болей в спине, также отмечено повышение тонуса мышц конечностей. По модифицированной шкале Эшворта у больного наблюдается 3/5 баллов: значительное повышение мышечного тонуса, затруднение пассивных движений [5]. На приеме у врача-генетика в 2023 г. выраженных фенотипических особенностей не выявлено. При осмотре у невролога Генетической клиники отмечено, что изменения походки сохраняются (спастические с обеих сторон, «на прямых ногах»), асимметричные рефлексы, гиперрефлексия, расширение рефлексогенных зон, пирамидные знаки в руках, изменение мышечного тонуса спастического типа при движении.

Согласно генеалогическому дереву, сходные симптомы (изменения походки, мышечная слабость) наблюдались у отца, тети и двоюродных братьев по отцовской линии (рис. 1). Однако в настоящее время пациент с ними не контактирует.

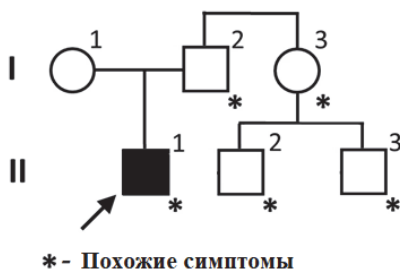


Рис. 1. Родословная пациента
[Fig. 1. Pedigree of patient (IGV browser)]

Таргетное секвенирование пациента выявило вариант с.1173+1G > C в гене *SPAST* в гетерозиготном состоянии. Данный вариант нуклеотидной последовательности располагается в донорном сайте сплайсинга 8 экзона гена *SPAST* (chr2:g.32127023G > C) (рис. 2).

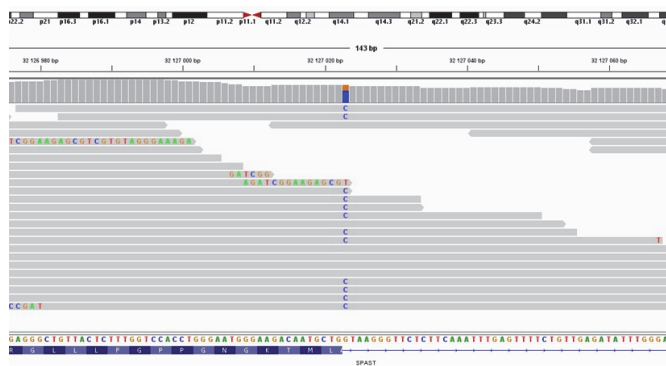


Рис. 2. NGS сиквенс (IGV browser)
[Fig. 2. NGS sequencing (IGV browser)]

Этот вариант нарушает канонический сайт сплайсинга и, следовательно, прогнозируется, что он значительно нарушает структуру белка. Этот вариант нуклеотидной последовательности не описан, но ранее был описан патогенный вариант в этой же позиции (с.1173+1G > A). По критериям ACMG вариант следует рассматривать как вероятно патогенный (PM2, PVS1, PP3). Патогенность варианта проверяли с помощью программы SpliceAI. Вероятность того, что позиция 2:32127023 (= 32127023 – 75) используется в качестве акцептора сплайсинга, уменьшается на дельта-оценку 0,93. Вероятность того, что позиция 2:32127023 (= 32127023 – 1) используется в качестве донора сплайсинга, уменьшается на дельта-оценку 0,89. Дельта-оценка варианта варьируется от 0 до 1 и может интерпретироваться как вероятность того, что вариант изменяет сплайсинг. В статье дана подробная характеристика пороговых значений 0,2 (высокая полнота), 0,5 (рекомендуемый) и 0,8 (высокая точность) [6].

Секвенирование по Сэнгеру подтвердило наличие варианта chr2:32127023G > C у пациента (рис. 3).

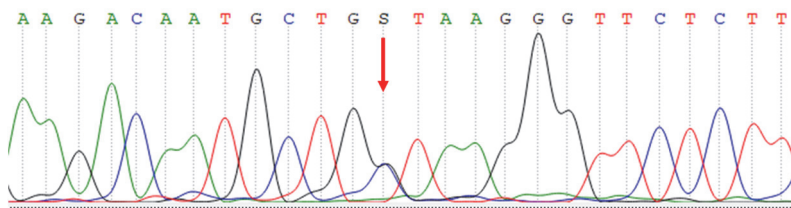


Рис. 3. Секвенирование пациента по Сэнгеру. Генетический вариант chr2:32127023G > C в каноническом сайте сплайсинга экзона 8 гена *SPAST*
[Fig. 3. Patient Sanger sequencing. Genetic variant chr2:32127023G > C in canonical splice site of exon 8 in *SPAST* gene]

Обсуждение

Ген *SPAST* состоит из 90 т.п.н., содержит 17 экзонов и кодирует белок спастин, член семейства АТФаз, который связан с широким спектром клеточной активности и играет роль в динамике микротрубочек. Спастин содержит четыре функциональных домена, наиболее интересным из которых является четвертый домен ААА, который участвует в гексамеризации спастина, активности разрыва микротрубочек и гидролизе АТФ.

Большинство патогенных вариантов гена *SPAST* представляют собой варианты LOF (Loss Of Function – потеря функции) (нонсенс-мутации; мутации сдвига рамки считывания; изменения в канонических (± 1 или ± 2) нуклеотидах сайта сплайсинга), приводящие к NMD (Nonsense Mediated Decay – нонсенс-опосредованному распаду мРНК) в домене ААА. Варианты сплайсинга, как и все варианты LOF, производят усеченный белок и приводят к нестабильным aberrантным транскриптам, что может привести к снижению уровня белка. Известно, что частота мутаций сайта сплайсинга НСП4 (28%) значительно выше, чем сообщалось в исследованиях других

генетических нарушений человека, где обнаружено, что 15% мутаций влияют на сплайсинг мРНК [7]. В большинстве случаев варианты LOF приводят к более тяжелому течению заболевания. Показано, что миссенс-варианты, влияющие на домен AAA, приводят к конститутивному связыванию спастина с микротрубочками, что указывает на доминантно-негативный механизм. Исследования показали, что миссенс-варианты связаны с более ранним началом, а чистые варианты LOF – с более поздним началом.

Что касается сплайс-вариантов гена *SPAST*, то в большинстве случаев клинические особенности пациента характерны для чистого НСП4 [8]. Клинические особенности нашего пациента согласуются с литературными данными о пациентах с мутациями сплайсинга в этой позиции. Варианты сплайсинга с.1173+1G > A и с.1173+2dup были идентифицированы у пациентов с чистым НСП4 [9].

Заключение

Таким образом, в AAA-домене гена *SPAST*, регионе, где находится большинство идентифицированных ранее вариантов, идентифицирован новый, вероятно, патогенный вариант, который отвечает за чистый НСП4, что подтверждает литературные данные. Для пациента установлен клинический и генетический диагноз, который позволит в дальнейшем скорректировать тактику лечения, а также прибегнуть к первичной или вторичной профилактике наследственного заболевания в семье пациента. Будущие исследования должны выяснить роль типа мутации, чтобы лучше понять корреляцию между генотипами и фенотипами.

Список источников

1. Panza E., Meyyazhagan A., Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: Genetic heterogeneity and common pathways // *Exp Neurol*. 2022. Vol. 357. 114203. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114203
2. Fei Q.Z., Tang W.G., Rong T.Y., Tang H.D., Liu J.R., Guo Z.L., Fu Y., Xiao Q., Wang X.J., He S.B., Cao L., Chen S.D. Two novel mutations in the Spastin gene of Chinese patients with hereditary spastic paraplegia // *Eur J. Neurol*. 2011. Vol. 18. PP. 1194–1196. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03358.x
3. Hazan J., Fonknechten N., Mavel D., Paternotte C., Samson D., Artiguenave F., Davoine C.S., Cruaud C., Dürr A., Wincker P., Brottier P., Cattolico L., Barbe V., Burgunder J.M., Prud'homme J.F., Brice A., Fontaine B., Heilig B., Weissenbach J. Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia // *Nat Genet*. 1999. Vol. 23. PP. 296–303. doi: 10.1038/15472
4. Yu W., Jin H., Deng J., Nan D., Huang Y. A novel *SPAST* gene mutation identified in a Chinese family with hereditary spastic paraplegia // *BMC Med Genet*. 2020. Vol. 21. PP. 1–7. doi: 10.1186/s12881-020-01053-7
5. Harb A., Kishner S. Modified Ashworth Scale // *StatPearls*. StatPearls Publishing, 2023.
6. Jaganathan K., Kyriazopoulou Panagiotopoulou S., McRae J.F., Darbandi S.F., Knowles D., Li Y.I., Kosmicki J.A., Arbelaez J., Cui W., Schwartz G.B., Chow E.D., Kanterakis E., Gao H., Kia A., Batzoglu S., Sanders S.J., Farh K.K. Predicting Splicing from Primary Sequence with Deep Learning // *Cell*. 2019. Vol. 176. PP. 535–548.e24. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.015

7. Fonknechten N., Mavel D., Byrne P., Davoine C.S., Cruaud C., Bönsch D., Samson D., Coutinho P., Hutchinson M., McMonagle P., Burgunder J.M., Tartaglione A., Heinzlef O., Feki I., Deufel T., Parfrey N., Brice A., Fontaine B., Prud'homme J.F., Weissenbach J., Dürr A., Hazan J. Spectrum of *SPG4* mutations in autosomal dominant spastic paraplegia // *Hum Mol Genet.* 2000. Vol. 9. PP. 637–644. doi: 10.1093/hmg/9.4.637
8. Parodi L., Fenu S., Barbier M., Banneau G., Duyckaerts C., Tezenas du Montcel S., Monin M.L., Ait Said S., Guegan J., Tallaksen C.M.E., Sablonniere B., Brice A., Stevanin G., Depienne C., Durr A. SPATAX network. Spastic paraplegia due to *SPAST* mutations is modified by the underlying mutation and sex // *Brain.* 2018. Vol. 141. PP. 3331–3342. doi: 10.1093/brain/awy285
9. Mészárosová A., Putzová M., Čermáková M., Vávrová D., Doležalová K., Smetanová I., Stejskal D., Beetz C., Seeman P. *SPAST* mutation spectrum and familial occurrence among Czech patients with pure hereditary spastic paraplegia // *J. Hum Genet.* 2016. Vol. 61. PP. 845–850. doi: 10.1038/jhg.2016.73

References

1. Panza E, Meyyazhagan A, Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: Genetic heterogeneity and common pathways. *Exp Neurol.* 2022;357:114203. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114203
2. Fei QZ, Tang WG, Rong TY, Tang HD, Liu JR, Guo ZL, Fu Y, Xiao Q, Wang XJ, He SB, Cao L, Chen SD. Two novel mutations in the Spastin gene of Chinese patients with hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol.* 2011;18(9):1194-1196. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03358.x
3. Hazan J, Fonknechten N, Mavel D, Paternotte C, Samson D, Artiguenave F, Davoine CS, Cruaud C, Dürr A, Wincker P, Brottier P., Cattolico L, Barbe V, Burgunder JM, Prud'homme JF, Brice A, Fontaine B, Heilig B, Weissenbach J. Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nat Genet.* 1999;23(3):296-303. doi: 10.1038/15472
4. Yu W, Jin H, Deng J, Nan D, Huang Y. A novel SPAST gene mutation identified in a Chinese family with hereditary spastic paraplegia. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):1-7. doi: 10.1186/s12881-020-01053-7
5. Harb A, Kishner S. Modified Ashworth Scale. StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
6. Jaganathan K, Kyriazopoulou Panagiotopoulou S, McRae JF, Darbandi SF, Knowles D, Li YI, Kosmicki JA, Arbelaez J, Cui W, Schwartz GB, Chow ED, Kanterakis E, Gao H, Kia A, Batzoglu S, Sanders SJ, Farh KK. Predicting Splicing from Primary Sequence with Deep Learning. *Cell.* 2019;176(3):535-548.e24. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.015
7. Fonknechten N, Mavel D, Byrne P, Davoine CS, Cruaud C, Bönsch D, Samson D, Coutinho P, Hutchinson M, McMonagle P, Burgunder JM, Tartaglione A, Heinzlef O, Feki I, Deufel T, Parfrey N, Brice A, Fontaine B, Prud'homme JF, Weissenbach J, Dürr A, Hazan J. Spectrum of SPG4 mutations in autosomal dominant spastic paraplegia. *Hum Mol Genet.* 2000;9(4):637-644. doi: 10.1093/hmg/9.4.637
8. Parodi L, Fenu S, Barbier M, Banneau G, Duyckaerts C, Tezenas du Montcel S, Monin ML, Ait Said S, Guegan J, Tallaksen CME, Sablonniere B, Brice A, Stevanin G, Depienne C, Durr A, SPATAX network. Spastic paraplegia due to *SPAST* mutations is modified by the underlying mutation and sex. *Brain.* 2018;141(11):3331-3342. doi: 10.1093/brain/awy285
9. Mészárosová A, Putzová M, Čermáková M, Vávrová D, Doležalová K, Smetanová I, Stejskal D, Beetz C, Seeman P. *SPAST* mutation spectrum and familial occurrence among Czech patients with pure hereditary spastic paraplegia. *J Hum Genet.* 2016;61(10):845-850. doi: 10.1038/jhg.2016.73

Информация об авторах:

Жалсанова Ирина Жаргаловна, м.н.с. лаборатории геномики орфанных болезней НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (Томск, Россия).

E-mail: irina.zhalsanova@medgenetics.ru

Фонова Елизавета Алексеевна, м.н.с. лаборатории геномики орфанных болезней НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (Томск, Россия).

E-mail: fonova.elizaveta@medgenetics.ru

Валиахметов Наиль Раушанович, м.н.с. лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (Томск, Россия).

E-mail: nail.valiakhmetov@medgenetics.ru

Государкина Софья Николаевна, м.н.с. лаборатории геномики орфанных болезней НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (Томск, Россия).

E-mail: sophia.gosudarkina@medgenetics.ru

Петлина Елизавета Юрьевна, врач-невролог МГЦ «Генетическая клиника» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (Томск, Россия).

E-mail: elisaveta.petlina@medgenetics.ru

Сеитова Гульнара Наримановна, канд. мед. наук, врач-генетик высшей категории, главный врач МГЦ «Генетическая клиника» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (Томск, Россия).

E-mail: gulnara.seitovamedgenetics.ru

Степанов Вадим Анатольевич, д-р биол. наук, профессор, академик РАН, директор Томского НИМЦ, руководитель лаборатории эволюционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (Томск, Россия).

E-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru

Скрябин Николай Алексеевич, канд. мед. наук, руководитель лаборатории геномики орфанных болезней НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (Томск, Россия).

E-mail: nikolay.skryabin@medgenetics.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Irina Zh. Zhalsanova, Junior Research, Laboratory of Genomics of Rare Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia).

E-mail: irina.zhalsanova@medgenetics.ru

Elizaveta A. Fonova, Junior Research, Laboratory of Genomics of Rare Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia).

E-mail: fonova.elizaveta@medgenetics.ru

Nail R. Valiakhmetov, Junior Research, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia).

E-mail: nail.valiakhmetov@medgenetics.ru

Sofia N. Gosudarkina, Junior Research, Laboratory of Genomics of Rare Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia).

E-mail: sophia.gosudarkina@medgenetics.ru

Elizaveta Yu. Petlina, Neurologist, "Genetic Clinic" Medical Genetic Center, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia).

E-mail: elisaveta.petlina@medgenetics.ru

Gulnara N. Seitova, Cand. Sci. (Med.), Chief Geneticist, Head of "Genetic Clinic" Medical Genetic Center, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia).

E-mail: gulnara.seitova@medgenetics.ru

Vadim A. Stepanov, Dr. of Biol. Sci., Professor, Academician of the RAS, Director of Tomsk National Research Medical Center, Head of Laboratory of Evolutionary Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia).

E-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru

Nikolay A. Skryabin, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Genomics of Rare Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical (Tomsk, Russia).
E-mail: nikolay.skryabin@medgenetics.ru

The Authors declare no conflict of interest.

*Статья поступила в редакцию 25.08.2024;
одобрена после рецензирования 4.10.2024; принята к публикации 03.03.2025.*

*The article was submitted 25.08.2024;
approved after reviewing 4.10.2024; accepted for publication 03.03.2025.*