

# Клинический случай протеасом-ассоциированного аутовоспалительного синдрома 2-го типа (PRAAS2)

А.И. Терентьева, Е.А. Викторова, В.В. Захарова, Д.В. Коновалов, В.И. Бурлаков, Ю.А. Родина, Н.Б. Кузьменко, Е.В. Райкина, А.Л. Козлова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Статья посвящена одному из вариантов интерферонопатии I типа – синдрому протеасом-ассоциированного аутовоспалительного синдрома 2-го типа (*proteasome-associated autoinflammatory syndrome-2* – PRAAS2) у ребенка 5 месяцев. Впервые, в июле 2018 года, этот синдром описали С. Poli и F. Ebstein у двух неродственных мальчиков. Нами описан третий, из известных в настоящее время, ребенок с течением PRAAS2, который лечился в нашем Центре. В основе данного заболевания лежат мутации в гене *POMP*, приводящие к нарушению созревания одноименного белка, играющего важную роль в созревании протеасом и, как следствие, развитию яркой клинической картины, наблюдаемой в трех описанных случаях. В статье представлены краткая историческая справка, описание ключевых аспектов патогенеза, клинической картины, а также анализ всех известных случаев заболевания. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фото ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** PRAAS2, *POMP*, протеасома, аутовоспалительный синдром, васкулит, дети

Терентьева А.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 108–113.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-108-113

## Контактная информация:

Козлова Анна Леонидовна, канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.  
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: annamax-99@mail.ru

© 2019 by NMRC PHOI

## Clinical case of proteasome-associated autoinflammatory syndrome-2 (PRAAS2)

A.I. Terentieva, E.A. Viktorova, V.V. Zaharova, D.V. Konovalov, V.I. Burlakov, J.A. Rodina, N.B. Kuzmenko, E.V. Raikina, A.L. Kozlova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

This article describes clinical case of a child with proteasome-associated autoinflammatory syndrome-2 (PRAAS2). First two cases in unrelated boys were described in July, 2018 by M. Cecilia Poli, Frederic Ebstein. We describe another case of PRAAS2. Mutations of the *POMP*-gene underlie PRAAS2 pathogenesis, causing defects of the *POMP* protein which plays important role in proteasomes maturation and leads to the clinical symptoms observed in three described cases. We also provide a short PRAAS2 background description, as well as key pathogenesis components, clinical findings description and analysis of three known PRAAS2 cases. Parents gave their consent to use personal data, including photos for clinical research and publications.

**Key words:** PRAAS2, *POMP*, proteasome, autoinflammatory syndrome, vasculitis, children

Kozlova A.L., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 108–113.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-108-113

**Т**ермин «аутовоспалительные заболевания» обозначает группу нозологий, в основе патогенеза которых лежит спонтанная активация и поддержание неконтролируемого воспаления. Группа аутовоспалительных заболеваний включает в себя несколько подгрупп, к одной из которых относятся протеасом-ассоциированные аутовоспалительные синдромы (*proteasome-associated autoinflammatory syndrome* – PRAAS). Протеасомы играют важную роль в поддержании клеточного гомеостаза в различных тканях и органах, поэтому протеасомные заболевания отличает большая вариабельность течения и последствий вплоть до фатальных [1].

История изучения протеасомных болезней началась в 1939 году: А. Nakajo описал необычное забо-

левание, сопровождавшееся сыпью, специфической деформацией пальцев кистей, утолщением периоста и недостаточностью кровообращения. В 1950 году N. Nishimura описал три подобных случая, а в 2011-м у пациентов с клинической картиной этого синдрома была выявлена мутация в гене *PSMB8*, кодирующем 5βi-субъединицу иммунопротеасомы. Таким образом, в 2011 году было впервые сформулировано понятие протеасомного заболевания, названное синдромом Накайо-Нисимура (*Nakajo-Nishimura syndrome* – NNS) [1].

Выделяют 4 группы протеасом-ассоциированных заболеваний. Три нозологии относят к PRAAS1: синдром Накайо-Нисимура, хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъ-

емами температуры (*Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature* – CANDLE-синдром) и синдром суставных контрактур, мышечной атрофии, микроцитарной анемии и панникулит-ассоциированной липодистрофии (*Muscle atrophy, microcytic anemia and Panniculitis-induced lipodystrophy syndrome* – JMP-синдром).

В июле 2018 года описана генетическая основа нового протеасом-ассоциированного синдрома – PRAAS2, о котором пойдет речь в данной работе. Это редкое заболевание, развивающееся в результате мутаций в гене белка созревания протеасом – *POMP*, характеризующееся дисрегуляторным расстройством иммунной системы с аутовоспалительным и аутоиммунным компонентами, васкулитоподобным синдромом и нейтрофильным дерматозом [2].

Известен также PRAAS3; выделяют две его формы – моногенную и дигенную. Моногенная форма развивается в результате гетерозиготной мутации в гене *PSMB4*, что ведет к нарушению включения  $\beta 7$ -субъединицы в протеасому и проявляется развитием нодулярного дерматита, рецидивирующей лихорадки, миозита, панникулит-индуцированной липодистрофии, лимфаденопатии и нарушением регуляции иммунного ответа. Дигенная форма развивается в результате гетерозиготной мутации в генах *PSMB4* и *PSMB9* (отвечает за включение  $\beta 1i$ -субъединицы в протеасому). В клинической картине описаны поражение кожи и глаз, выраженная системная воспалительная реакция и аутоиммунное поражение [3].

PRAAS4 развивается в результате гетерозиготной мутации в гене *PSMG2*, что приводит к нарушению синтеза *PAC2* (*proteasome-assembling chaperone-2*) – шаперона, принимающего участие в созревании 20S-субъединицы протеасомы [4]. Протеасома – многосубъединичный комплекс, основная функция которого – расщепление ненужных или поврежденных протеинов с помощью реакций протеолиза. Протеасомы участвуют в различных клеточных процессах, таких как деградация отслуживших и дефектных белков (например, окисленных или неправильно конформированных), в регуляции клеточного цикла за счет деградации белков, регулирующих его участие в работе иммунной системы (гидролиз чужеродных белков до антигенных пептидов, презентующихся на поверхности антиген-презентирующих клеток, участие в процессе апоптоза) [5].

Непосредственно в расщеплении белков участвует 26S-протеасома, представляющая собой полый цилиндр и состоящая из 20S-коровой частицы и регуляторных частиц 19S и/или 11S [6]. 20S-частица состоит из 28 субъединиц, образующих 4 кольца – по 7 субъединиц в каждом. Кольца уложены в виде стопки, в которой два внешних кольца состоят из

$\alpha$ -субъединиц, а два внутренних – из  $\beta$ -субъединиц. Белки, которые необходимо разрушить с помощью протеасом, метятся присоединением небольшого белка – убиквитина, которого распознает протеасома. Результат прохождения ненужного или дефектного белка через протеасому – его деградация с «нарезанием» на короткие пептиды, которые подвергаются дальнейшей утилизации [6].

Каталитической активностью обладают  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 5$ -субъединицы, которые в иммунных клетках заменяются на  $\beta 1i$  (LMP2),  $\beta 2i$  (MECL-1) и  $\beta 5i$  (LMP7), приводя к образованию i20S иммунопротеасомы [3]. Именно иммунопротеасомы выполняют функцию гидролиза белков чужеродных антигенов до субъединиц, которые будут представлены Т-лимфоцитам в комплексе с молекулами МНС I класса.

Таким образом, протеасомы играют важную роль в поддержании клеточного гомеостаза, удаляя ненужные белки, и в иммунном ответе, участвуя в процессинге белков для презентации комплексами МНС I класса [5, 6].

Нарушение процесса удаления ненужных белков может приводить к стрессу эндоплазматического ретикулума (ЭР) и так называемой реакции неструктурированных белков (*unfolded protein response* – UPR), что в итоге может привести к апоптозу вследствие нарушения клеточного гомеостаза [7].

В сборку протеасомы вовлечены многие структуры, в том числе белок созревания протеасом *POMP* – это шаперон, который отвечает за созревание протеасомы 20S и иммунопротеасомы i20S. Он участвует в последовательной сборке в эндоплазматическом ретикулуме  $\beta$ -субъединиц на предварительно сформированных  $\beta$ -субъединичных кольцах. Кроме того, в иммунопротеасоме *POMP* отвечает за включение  $\beta 5i$ -субъединиц (LMP7) в готовую протеасому. Ген, кодирующий *POMP*, находится на длинном плече 13 хромосомы в положении 12.3.

На сегодняшний день в гене *POMP* описана гомозиготная мутация – делеция нуклеотида с. –95 в 5'-нетранслируемой области (5'-НТО) и гетерозиготная мутация с нарушением рамки считывания [2, 8]. Описано также сочетание мутаций *POMP* и *MCM3AP*, приводящее к нарушению репарации и сигнальных механизмов ДНК у ребенка с В-клеточным иммунодефицитом [9].

Делеция с. –95 приводит к линейному кератозу с врожденным ихтиозом и склерозирующей кератодермией (*keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma* – KLiCK-синдром). Мутация реализуется с потерей функции (*loss-of-function* – LOF) и приводит к резкому снижению числа протеасом во внешних слоях эпидермиса. Из двух вариантов транскриптов *POMP* – с короткой 5'-НТО (81 нуклеотид) и длинной 5'-НТО (181 нуклеотид)

во внешних слоях эпидермиса преобладает транскрипт с длиной 5'-НТО. Поскольку выпадает нуклеотид с. -95, эта мутация затрагивает именно транскрипты с длиной 5'-НТО. Таким образом, UPR возникает во внешних слоях эпидермиса, в терминальной дифференцировке которого протеасомы принимают значительное участие, что приводит к симптомам KLICK. Это было подтверждено в эксперименте, моделирующем KLICK с помощью подавления экспрессии POMP siRNA [7, 8].

В отличие от сравнительно легко клинически протекающего KLICK-синдрома, PRAAS2 носит системный характер. Это аутосомно-доминантное заболевание с началом в грудном возрасте, с выраженным нейтрофильным дерматитом, аутовоспалительными и аутоиммунными проявлениями.

В июле 2018 года *C. Poli* и *F. Ebstein* описали двух мальчиков из неродственных семей с мутацией в гене *POMP* [2]. На второй неделе жизни у этих пациентов были обнаружены диффузные папулоэритематозные участки на коже лица, туловища и конечностей с последующим развитием участков некротизации и рубцевания. При биопсии кожи была выявлена нейтрофильная инфильтрация, соответствующая нейтрофильному дерматозу. У одного из пациентов обнаружили тромботическую васкулопатию с васкулярным фибриноидным некрозом [2]. Оба пациента были подвержены рецидивирующим вирусным и бактериальным инфекциям, особенно дыхательных путей, с эпизодами лихорадки. У одного из них развилась диссеминированная микобактериальная инфекция, у другого – рецидивирующая вирусная инфекция и инфекция *Pneumocystis jiroveci* [2].

Иммунологическое обследование показало высокий общий уровень Т-клеток с низкой долей CD8+ клеток и высокой долей CD4+ клеток, большинство из которых имело наивный фенотип. Число В-клеток изначально было низким, однако затем обнаружили небольшое количество В-клеток с преобладанием фенотипа клеток памяти, повышенной продукцией IgA, IgE, и IgG (таблица 1).

У обоих пациентов был отмечен высокий уровень циркулирующих аутоантител (антинуклеарные

антитела, анти-β2 гликопротеин, антитела к тиреоглобулину); у одного была положительная прямая проба Кумбса; оба страдали циклической тромбоцитопенией. У обоих пациентов выявили гетерозиготные мутации *POMP*, приводящие к сдвигу рамки считывания, что явилось причиной появления нонсенс-кодона и преждевременной терминации трансляции: с.342\_348delinsACC с появлением преждевременного стоп-кодона p.Phe114Leufs\*18 – у пациента А и с.334\_335delAT, также приводящей к появлению стоп-кодона p.Ile112Trpfs\*3, – у пациента В.

При анализе обоих случаев обнаружены следующие закономерности: PRAAS2 характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования; гетерозиготная мутация нарушения рамки считывания *POMP* приводит к синтезу усеченного белка, вследствие чего происходит нарушение образования 20s протеасомы. В клеточных линиях, полученных от обоих пациентов, обнаружили нарушенную сборку протеасом со снижением количества 20S протеасом, снижением включения в сборку субъединиц протеасом и повышением уровня протеасомальных прекурсорных комплексов.

Получены также доказательства накопления убиквитин-модифицированных белков, которые должны быть подвергнуты протеасомной деградации. Это привело к ЭР-стрессу и активации UPR. Кроме того, и гематопозитические, и негематопозитические клетки обоих пациентов показали 4-кратный рост экспрессии генов, индуцируемых интерфероном I типа.

Представляем клинический случай PRAAS2 у пациента в возрасте 5 месяцев, проходившего лечение в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ) в 2017 году. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фото ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

### Клиническое наблюдение

Мальчик, 5 месяцев, родился в срок с нормальными весо-ростовыми показателями. Состояние после рождения расценено как тяжелое в связи с развитием у пациента дыхательной недостаточности, микроциркуляторных нарушений, тромбоцитопении до  $119 \times 10^9/\text{л}$ . На 23-и сутки жизни на коже туловища, лица, конечностей стали появляться васкулитоподобные элементы сыпи с некротизированным участком в центре. Лабораторно отмечены признаки анемии (Hb – до 82 г/л), лейкоцитоза – до  $26,4 \times 10^9/\text{л}$ , усугубление тромбоцитопении – до  $26 \times 10^9/\text{л}$ , повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) – до 11,48 мг/л (норма 0–5 мг/л). Пациент получал антибактериальную, инфузионную, антитромботическую (гепарин) терапию – без эффекта. На фоне

Таблица 1

### Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови у пациентов А. и В. [2]

Имуноглобулин	мг/дл	Пациент А.	Пациент В.
IgG	400–2200	320–2200	530–1100
IgA	170–1450	150–1870	10–120
IgM	20–130	12–180	40–190
IgE	50–300	190–13900	0–100

**Рисунок**

Внешний вид пациента с PRAAS2: **А, Б** – эритематозные пятна сливного характера багрово-синюшного цвета с геморрагическими проявлениями; **С** – подошвенный капиллярит; **Д** – гистологическая картина биопсии кожи – неспецифический васкулит (фотографии ребенка предоставлены с согласия родителей)



глюкокортикостероидной терапии отмечен непродолжительный положительный эффект. В возрасте 5 месяцев – распространенный кожный синдром в виде эритематозных пятен, гепатоспленомегалия, лихорадки до фебрильных цифр. Лабораторно сохранялись признаки тромбоцитопении до  $89 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение показателя СРБ до 82 мг/л; отмечено также увеличение показателя IgG до 33 г/л. По данным МРТ выявлены очаговые перивентрикулярные изменения белого вещества головного мозга.

Ребенок был госпитализирован в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении обращал на себя внимание распространенный кожный синдром (эритематозные пятна, корочки по всему телу), гепатоспленомегалия (рисунок 1 А, Б, С). Выполнено комплексное обследование, включая пункцию костного мозга (бластоз – 5%; признаков гемофагоцитоза нет), цитогенетическое исследование костного мозга (нормальный мужской кариотип), биопсию кожи (неспецифические изменения, в том числе кожный фиброз, субэпидермальная и периваскулярная хроническая воспалительная инфильтрация; воспалительный инфильтрат представлен гистиоцитами в сопровождении одиночных тучных клеток; рисунок 1 Д). По данным

иммунологического обследования выявлены гипергаммаглобулинемия (IgG – 26,3 г/л), снижение TREC (до  $640 \times 10^5$ ), отсутствие аутоантител. В гемограмме: снижение тромбоцитов – до  $9 \times 10^9/\text{л}$ , а также повышение СРБ – до 184,2 мг/л (таблицы 2, 3).

Таблица 2

**Лабораторные данные пациента**

Показатель	Значение	Норма
Гемоглобин, г/л	46	110–140
Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$	1,47	3,5–4,8
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	0,28	5,5–12,5
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	9	180–400
СРБ, мг/л	184,2	0–5
Ферритин, мкг/л	15050,9	10–60
IgG, г/л	26,3	3,2–12,8
IgM, г/л	2,93	0,4–0,8
IgA, г/л	2,04	0,1–0,4
IgE, Ед/мл	86,1	0–30
Аутоантитела	Отр.	Отр.
TREC $\times 10^5/\text{л}$	640	1300–14000

Таблица 3  
Иммунофенотипирование лейкоцитов

Субпопуляция	Значение	Норма
CD3, %	61,8	66–76
CD3+	2,137	1,4–2
CD3+/CD4+, %	36,2	33–41
CD3+/CD4+	1,2518	0,7–1,1
CD3+/CD8+, %	23,2	27–35
CD3+/CD8+	0,8023	0,6–0,9
CD3+/TcRab+, %	58,4	60,8 – 80,2
CD3+/TcRab+	2,019	0,924–1,964
CD3+/TcRgd+/CD8-CD4-, %	2,5	1,8–7,4
CD3+/TcRgd+/CD8-CD4-	0,086	0,022–0,115
CD3+/TcRab+/CD8-/CD4-, %	0,93	
CD3+/TcRab+/CD8-/CD4-	0,0322	
CD3+/CD16+/CD56+, %	4,3	0–10
CD3+/CD16+/CD56+	0,1487	0–0
CD3+/HLADR+, %	5,1	3–13
CD3+/HLADR+	0,1764	0–0
CD3+/CD25+, %	8,8	0–0
CD3+/CD25+	0,1881	0–0
CD19+, %	23,2	12–22
CD19+	0,8023	0,3–0,5
CD19+CD20+CD27+IgD+, %	1,51	
CD19+CD20+CD27+IgD+	0,052	
CD19+CD20+CD27+IgD-, %	1,83	
CD19+CD20+CD27+IgD-	0,063	
CD19+CD20+CD27-IgD+, %	21,2	
CD19+CD20+CD27-IgD+	0,733	
CD45RA+CD3+CD4+, %	16,2	20–40
CD45RA+CD3+CD4+	0,56	0,272–1,123
CD45RO+CD3+CD4+, %	13,1	5–25
CD45RO+CD3+CD4+	0,453	0,068–0,702
CD3-/CD16+/CD56+, %	14,3	10,6–22,4
CD3-/CD16+/CD56+	0,4945	0,257–0,619
CD3-/HLADR+, %	26	5–20
CD3-/HLADR+	0,8991	0,06–0,6
CD45RA+CD3+CD8+, %	18,82	
CD45RA+CD3+CD8+	0,651	
CD45RA+CD3+CD8+, %	5,59	
CD45RA+CD3+CD8+	0,193	
WBC	7,22	4,8–8
Lym, %	47,9	36–43
Lym	3,458	1,2–3
CD4:CD8	1,56	1,1–1,4

Иницирована комбинированная антибактериальная, противогрибковая, инфузионная терапия, ГКС (дексаметазон), ВВИГ, антицитокиновая терапия ингибитором ИЛ6, ИЛ1 – без значимого эффекта. Ребенок оставался высоко трансфузионно-зависим. В динамике были отмечены нарастание ферритина до 15050,9 мкг/л (норма 10–60 мкг/л), панцитопения (таблица 4).

Таблица 4  
Показатели крови в динамике

Показатель	При поступлении	В динамике	Норма
Гемоглобин, г/л	72	46	110–140
Эритроциты × 10 <sup>12</sup> /л	2,78	1,47	3,5–4,8
Лейкоциты × 10 <sup>9</sup> /л	9,15	0,28	5,5–12,5
Тромбоциты × 10 <sup>9</sup> /л	25	9	180–400
СРБ, мг/л	40,7	184,2	0–5
Ферритин, мкг/л	1843,4	15050,9	10–60

В связи с прогрессией дыхательной недостаточности ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения искусственной вентиляции легких. Однако, несмотря на проводимые лечебные мероприятия, в состоянии ребенка наблюдалась отрицательная динамика: дыхательная и почечная недостаточность вплоть до анурии и печеночной недостаточности с коагулопатией; внутричерепные, легочные кровоизлияния. На фоне прогрессии декомпенсированной полиорганной недостаточности у мальчика произошла остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия оказались неэффективными, констатирована смерть ребенка [9].

По результатам проведенного постмортально секвенирования ДНК (панель «Полный экзом TruSeq DNA Exome») в гене *POMP* в 5 экзоне обнаружена делеция одного нуклеотида с.335delT в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания и появлению преждевременного терминирующего кодона p.L112fs. Для подтверждения патогенности обнаруженного в гене *POMP*-варианта проведено секвенирование ДНК крови обоих родителей. В крови матери и отца ребенка данная мутация не обнаружена, а значит, можно сделать вывод о том, что мутация у данного ребенка была спонтанной (*de novo*).

PRAAS2 – крайне редкая патология, манифестирующая в раннем детском возрасте, имеющая тяжелые клинические и лабораторные проявления и неблагоприятный прогноз. Благодаря развитию лабораторных методов диагностики и секвенирования, а также повышенному интересу специалистов различных областей вероятность своевременной диагностики такого редкого и тяжелого заболевания возрастает, что способствует улучшению прогноза и течения самого заболевания.

## МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

**А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России**

PRAAS2 – новый, до конца не изученный синдром из группы протеасом-ассоциированных аутовоспалительных заболеваний. Ранее описанные протеасом-ассоциированные синдромы – PRAAS1, PRAAS3, PRAAS4 – имеют общие клинические и лабораторные признаки: липодистрофия, деформирующий артрит, лихорадка, повышение острофазовых белков крови, тромбоцитоз, лейкоцитоз и др. Клинические и лабораторные проявления PRAAS2 значимо отличаются от описанных ранее синдромов этой группы: прогрессирующий васкулит, панцитопения, признаки иммунодефицита, что затрудняет верификацию диагноза на начальных этапах. Молекулярно-генетическое исследование в рамках полноэкзомного секвенирования с учетом редкости данной патологии (в мировой практике описаны только три случая с PRAAS2) могут способствовать более ранней диагностике. Функциональным тестом на начальных диагностических этапах может быть определение уровня стимулированных интерфероном генов (ISG), что лежит в основе развития указанного выше симптомоком-

плекса. Определение повышенного синтеза интерферонов I типа даст диагностическое и терапевтическое направление, сократит время на постановку диагноза. Внедрение данного лабораторного метода в практику приоритетно для клиник, ведущих пациентов с аутовоспалительными синдромами.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ORCID

**Victorova E.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2427-1417>

**Zaharova V.V.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5949-5317>

**Burlakov V.I.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1267-9957>

**Rodina J.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

**Kuzmenko N.B.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1669-8621>

**Raykina E.V.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

**Kozlova A.L.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>

## Литература

1. Федоров Е.С. Протеасомные болезни – новый раздел аутовоспалительной патологии. Современная ревматология 2013; (4): 38–46.
2. Poli M.C., Ebstein F., Nicholas S.K., de Guzman M.M., Forbes L.R., Chinn I.K., et al. Heterozygous truncating variants in POMP escape nonsense-mediated decay and cause a unique immune dysregulatory syndrome. *Am J Hum Genet* 2018; 102: 1126–42.
3. Brehm A., Liu Y., Sheikh A., Marrero B., Omoyinmi E., Zhou Q., et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest* 2015; 125: 4196–211. Note: Erratum: *J Clin Invest* 2016; 126: 795 only.
4. De Jesus A.A., Brehm A., Van-Tries R., Pillet P., Parentelli A.S., Montealegre Sanchez G.A., et al. Novel proteasome assembly chaperone mutations in PSMG2/PAC2 cause the autoinflammatory interferonopathy CANDLE/PRAAS4. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019 Jan.
5. Цимоха А.С. Протеасомы: участие в клеточных процессах. *Цитология* 2010; 52 (4): 271–300.
6. Абрамова Е.Б., Шарова Н.П., Карпов В.Л. Протеасома: разрушать, чтобы жить. *Молекулярная биология* 2002; 36 (5): 761–76.
7. Dahlqvist J., Törmä H., Badhai J., Dahl N. siRNA silencing of proteasome maturation protein (POMP) activates the unfolded protein response and constitutes a model for KLiCK genodermatosis. *PLoS One* 2012; 7 (1): e29471. Doi: 10.1371/journal.pone.0029471. Epub 2012 Jan 3.
8. Dahlqvist J., Klar J., Tiwari N., Schuster J., Torma H., Badhai J., et al. A single-nucleotide deletion in the POMP 5-prime UTR causes a transcriptional switch and altered epidermal proteasome distribution in KLiCK genodermatosis. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 596–603. Note: Erratum: *Am J Hum Genet* 2010; 86: 655 only.
9. Gatz S.A., Salles D., Jacobsen E.M., Dörk T., Rausch T., Aydin S., et al. MCM3AP and POMP Mutations Cause a DNA-Repair and DNA-Damage-Signaling Defect in an Immunodeficient Child. *Hum Mutat* 2016 Mar; 37 (3): 257–68. Doi: 10.1002/humu.22939. Epub 2015 Dec 30.