

ГЕНТИКА В НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

В. Н. Горбунова

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет*

Понимание ведущей роли генетических факторов в этиологии и патогенезе многих болезней нервной системы и различных форм умственной отсталости сформировалось в первой половине прошлого века, и немаловажную роль в этом сыграли работы выдающегося отечественного невропатолога

С. Н. Давиденкова.

Конец XX века и начало нового тысячелетия ознаменовался бурным развитием молекулярной генетики человека, важнейшие достижения которой нашли практическое воплощение во многих областях медицины, в том числе и в неврологии

В 1990-2000 годы,
получившие название
«Десятилетие мозга»,
фактически произошла смена
фундаментальных концепций,
касающихся молекулярных основ
этиологии и патогенеза
наследственных болезней нервной
СИСТЕМЫ

**Введены сотни новых
генетических вариантов
наследственных
заболеваний нервной
системы**

Среди нервно-мышечных заболеваний появились такие группы болезней как дистрофинопатии, саркогликанопатии и ламинопатии, а среди нейродегенеративных болезней – синуклеинопатии и таупатии

Введено новое понятие
болезней экспансии,
в основе которых лежат
динамические мутации,
обусловленные нестабильностью
расположенных в значимых
областях генов тринуклеотидных
сателлитных повторов

В настоящее время описаны около **30** болезней экспансии, большинство из них затрагивают нервную систему.

Впервые динамические мутации, обусловленные экспансией CGG-повтора, расположенного в промоторной области гена *FMR1*, были описаны при ***синдроме Мартина-Белл***

Это самая частая форма X-сцепленной умственной отсталости у мальчиков. Психопатические и речевые нарушения в виде двигательной расторможенности и признаков аутизма сочетаются с соматическими аномалиями - выступающий лоб, удлиненное лицо, «оттопыренные» уши, массивный подбородок, макроорхизм

Причиной заболевания является экспансия CGG-повтора, расположенного в промоторной области гена *FMR1*.

В норме количество CGG-триплетов не превышает 40. У больных с тяжелыми формами это число может увеличиваться до 800-1000

В дальнейшем было показано, что в основе *миотонической дистрофии* лежит экспансия СТG-повтора, расположенного в 3'-нетранслируемой области гена *DM*

Ведущим проявлением
заболевания является
миотонический синдром.

Миотонические спазмы
появляются в начале

произвольных движений, главным
образом в сгибателях пальцев,
жевательной мускулатуре,
приводя иногда к трагическим
ситуациям

Один из симптомов –
механический валик: длительное
сокращение мышцы в ответ на
удар молоточком в области
возвышения большого пальца.
Кроме миотонических реакций
характерны мышечные атрофии
и парезы скелетной мускулатуры,
преимущественно мышц лица

В норме количество СТГ-триплетов не превышает 50.

У больных это число значительно больше, а при наиболее тяжёлых врождённых формах заболевания может достигать 3000

Наиболее вероятным патогенетическим механизмом миотонической дистрофии является локальное нарушение структуры хроматина в области локализации удлинённого СТG-повтора, приводящее не только к инактивации гена *DM*, но и возможно нескольких соседних генов

К болезням экспансии
относится наиболее частая
аутосомно-рецессивная
спинальная *атаксия*
Фридрейха, обусловленная
увеличением числа копий
GAA-повтора, расположенного
в 1-м интроне гена *X25*
(9q21.11)

Первые признаки болезни
отмечаются в 4-10 лет
неуверенностью в ходьбе,
шаткостью, частыми падениями,
особенно, в темноте.

В дальнейшем появляются
атаксические нарушения в руках,
дрожание. Летальный исход в
возрасте 35-40 лет

Относительно небольшие
экспансии нестабильных CAG-
повторов, расположенных в
кодирующих областях генов,
связаны с группой
нейродегенеративных болезней,
характеризующихся поздним
началом и прогрессирующим
течением

Это целая серия
спиноцеребеллярных атаксий,
хорея Гентингтона, спинально-
бульбарная *амиотрофия*
Кеннеди

СAG-повторы транслируются в
протяженные полиглутаминовые
цепочки, способствующие
внутриклеточной агрегации
белков

Нейродегенеративным процессам при этих болезнях предшествует накопление в ядрах клеток определенных нерастворимых включений, устойчивых к протеолизу.

В дальнейшем клетки с подобными включениями подвергаются апоптозу

Сходный патогенетический механизм наблюдается при болезнях, вызванных экспансией GCG-триплетов, кодирующих аланин.

Относительно короткие полиаланиновые треки еще в большей степени, чем полиглутаминовые способствуют внутриклеточной агрегации белков

К подобным заболеваниям относятся X-сцепленный *синдром Веста*, при котором тяжелая умственная отсталость сочетается с эпилептиоформными приступами, и *окулофаренгиальная миопатия*

Таким образом, патогенетический механизм этих болезней экспансии связан с изменением конформации белков и внутриклеточным накоплением нерастворимых белковых комплексов с последующей гибелью клеток по типу апоптоза

К конформационным болезням относятся болезни *Альцгеймера* и *Паркинсона*, прионные болезни, синдромы *паркинсонизма*, связанные с появлением нейрофибриллярных клубков из агрегатов белка тау (таупатии), *амилоидные нейропатии*, *боковой амиотрофический склероз* и др.

Было доказано, что развитие
факоматозов

обусловлено присутствием
мутаций в специфической
группе генов супрессоров
опухолей, инактивация
которых ассоциирована с
индукцией и промоцией
канцерогенеза

При наследственных
заболеваниях с пароксизмами,
гипер- или гипо-возбудимостью
вовлеченных в патологический
процесс тканей, обнаружены
мутации в генах ионных каналов
– *ионопатии* или *каналопатии*

К каналопатиям относятся
наследственные *миотонии*,
периодические параличи,
многие формы
идиопатической *эпилепсии* и
мигрени

Феномен миотонии заключается во внезапном тоническом спазме мышцы, возникающем вслед за произвольным её сокращением.

Он может застать больного в любое время – при выполнении рабочих операций, еде, переходе улицы и т.п.

Известны две клинические формы: аутосомно-доминантная врождённая *миотония Томсона*, характеризующаяся атлетическим телосложением, и более тяжёлая аутосомно-рецессивная генерализованная *миотония Беккера*, обычно сопровождающаяся постоянной мышечной слабостью

Обе формы миотонии
обусловлены мутациями в гене
CLC1 *хлорного канала*
СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ.

Известно, что ионы хлора
обеспечивают стабилизацию
мембранного покоя после акта
сокращения

Наследственная
пароксизмальная *миоплегия*
характеризуется приступами
резкой слабости, вплоть до
полного паралича рук и ног.

Выделяют 3 формы
заболевания: гипо-, гипер- и
нормокалиемический
периодический паралич

Наиболее распространенной является аутосомно-доминантная гипокалиемическая форма, или *болезнь Шахновича-Вестфала*.

Приступы появляются с детства, от единичных до каждодневных, чаще утром, при этом больные просыпаются бездвиженными

Краниальная мускулатура, как правило, не страдает, сознание сохранено. Длительность приступа от 30 минут до 72 часов, он может провоцироваться обильным приёмом пищи, физической нагрузкой. В момент приступа резко снижается уровень сывороточного калия

Гиперкалиемическая форма пароксизмальной миоплегии, или *болезнь Гармстропа* отличается слабостью мимической и артикуляционной мускулатуры, приступ может провоцироваться отдыхом, голоданием

При *гипокалиемическом* параличе, обусловленном мутациями в гене *CACNA1S* (1q31-32), дефектным оказывается *кальцевый канал* L-

типа. При этом происходит

уменьшение кальциевого тока внутрь

миоцита и его содержание в

саркоплазме оказывается

недостаточным для инициации

мышечного сокращения

Мутации в гене *SCN4* (17q23.1), кодирующем альфа-4-субъединицу потенциал-зависимого *натриевого канала*, обнаруживаются при *гиперкалиемическом периодическом параличе* и серии аллельных заболеваний с частично перекрывающимися клиническими проявлениями – *парамитония Эйленбурга*, *атипичный миотонический синдром* и др.

В результате дефекта натриевого канала происходит генерация потенциала действия и деполяризация (миотонический феномен), а в тяжёлых случаях развивается рефрактерность мышечной мембраны (развитие параличей)

Большинство наследственных
абсанс-эпилепсий
обусловлены повреждением
нейрональных каналов,
имеющих непосредственное
отношение к механизмам
поляризации мембраны

Большинство идиопатических
эпилепсий относятся к
многофакторным
заболеваниям с выраженной
генетической компонентой

В настоящее время найдено
сцепление различных форм
идиопатической
генерализованной эпилепсии со
многими цитогенетическими
локусами. В некоторых из этих
локусов идентифицированы гены,
полиморфные аллели которых
повышают предрасположенность
к заболеванию

Среди них гены, участвующие в поддержании в ЦНС гомеостаза кальция (*CACNA1H*, 16p13.3; *CACNB4*, 2q23.3; *CASR*, 3q13.3, и *EFHC1*, 6p12.2), хлора (*CLCN2*, 3q27.1) и глюкозы (*SLC2A1*, 1p34), а также гены рецепторов основного тормозного медиатора ЦНС – ГАМК (*GABRA1*, 5q34; *GABRB3*, 15q11; *GABRG2*, 5q31.1 и *GABRD*, 1p36.3)

**Значительно более редкими
являются моногенные формы
эпилепсии, которые могут
входить в состав
наследственных синдромов
или быть изолированными**

Наследственные формы
идиопатической эпилепсии
обусловлены специфическими
дефектами генов,
контролирующих
возбудимость мембран, в том
числе генов нейрональных
ионных каналов

Примерами являются гены нейрональных потенциал-зависимых калиевых каналов — *KCNQ2* и *KCNQ3* — мутантные при двух аутосомно-доминантных формах *доброкачественных семейных неонатальных судорог* или ген *KCNT1* нейронального калиевого канала Т-типа, мутантный при *фронтально-лобной эпилепсии* с ночными пароксизмами

4 моногенных формы

гемиплегической мигрени

обусловлены мутациями в генах
нейрональных ионных каналов —

кальциевого (*CACNA1A2*),

натриевого (*SCN1A*), калиевого

(*KCNK18*) или Na^+K^+ -АТФазы,

ответственной за поддержание

электрохимического градиента ионов

натрия и калия на мембране

(*ATP1A2*)

Таким образом, в конце прошлого века были созданы предпосылки для перехода от классической систематизации неврологических болезней, основанной, главным образом, на клинико-патологических критериях, к молекулярно-генетической, а точнее, *биохимической классификации*

Обсудим преимущества
подобной патогенетической
системы классификации
болезней нервной системы на
примере

наследственных миопатий

Клиническая классификация прогрессирующих мышечных дистрофий (ПМД) основана на характере распространения мышечных атрофий и парезов – конечностнопоясные, лице-лопаточно-плечевые, дистальные, окулофаренгиальные

Морфологически в мышечных
волокнах при миопатиях
выявляются дистрофические и
некротические изменения,
разрастание соединительной
ткани, диффузная
разнокалиберность миоцитов.
Признаки денервации на ЭМГ
отсутствуют

В сыворотке крови больных
увеличено содержание
саркоплазматических ферментов
– креатинфосфокиназы,
альдолазы, лактатдегидрогеназы
Эти нарушения свидетельствуют
о гибели миоцитов и на 1-1,5 года
опережают появление
клинических симптомов

Наиболее распространенной и злокачественной формой нервно-мышечной патологии детского возраста является
Х-сцепленная
псевдогипертрофическая
миодистрофия
Дюшенна/Беккера

Первые признаки миодистрофии
Дюшенна появляются в возрасте
2-7 лет.

При начале ходьбы отмечаются
неловкость в движениях, быстрая
утомляемость. Постепенно
появляются затруднения при
подъёме по лестнице, вставании
из положения на корточках, беге,
ходьбе



В некоторых случаях дюшенно-подобные миодистрофии наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

К подобным заболеваниям относится, в частности, врожденная прогрессирующая *миодистрофия Фукуяма*, сочетающаяся с умственной отсталостью

*Конечно-поясные
миодистрофии –*

это гетерогенная группа
заболеваний с
преимущественной
локализацией
дистрофического процесса в
мышцах плечевого и тазового
пояса

Больные начинают испытывать затруднения при беге и ходьбе в 15-20 лет, однако способность к самостоятельному передвижению может сохраняться до 30 лет.

Клиническая картина соответствует форме Дюшенна

Генетическое разнообразие наследственных конечностно-поясных миодистрофий очень велико.

Идентифицированы мутантные гены для *четырёх* аутосомно-рецессивных и *десяти* аутосомно-доминантных вариантов этих заболеваний

При некоторых формах
конечностно-поясная
миодистрофия сочетается с
выраженной патологией других
систем, например с буллезным
эпидермолизом или
контрактурами суставов и
кардиомиопатией -

миодистрофия Эмери-Дрейфуса

В самостоятельную клиническую группу традиционно выделяют *врожденные непрогрессирующие миопатии*.

Наиболее частой из них является *мерозин-дефицитная* миопатия.

Характерной чертой врожденных *миопатий Бетлема и Ульриха*

является их сочетание с контрактурами суставов

Патологические процессы при
некоторых врожденных
непрогрессирующих
миопатиях обусловлены
отложением в миофибриллах
гистологически
идентифицируемых
аномальных образований

При *немалиновой миопатии* в мышечных клетках пациентов присутствуют нитеобразные патологические фибриллярные структуры, причиной развития которых является латеральная экспансия Z-дисков

Определенные
гистологические аномалии
выявляются также у больных
миотубулярной миопатией и
*болезнью центрального
стержня*

Нерастворимые включения в мышечных клетках характерны и для других миопатий, дебютирующих в более позднем возрасте.

Примерами являются *десминовая миопатия*, *миопатия с инклюзионными тельцами* и локальная *окулофарингеальная миопатия*

В особую группу выделяют
медленно прогрессирующие
митохондриальные
миопатии,
клиническая картина которых
складывается из слабости
мышц, начинающейся с мышц
тазового пояса, и постепенной
их атрофии

Наследственные дефекты
различных мышечных ферментов
являются причиной развития
относительно
доброкачественных
метаболических миопатий, таких
как *мышечный гликогеноз* –
болезнь Мак-Ардла, *миопатия*
напряжения и другие

Белковые продукты многих генов, связанных с наследственными болезнями мышц, ассоциированы с мембранами мышечных волокон и часто, хотя и не всегда, выполняют там структурную роль.

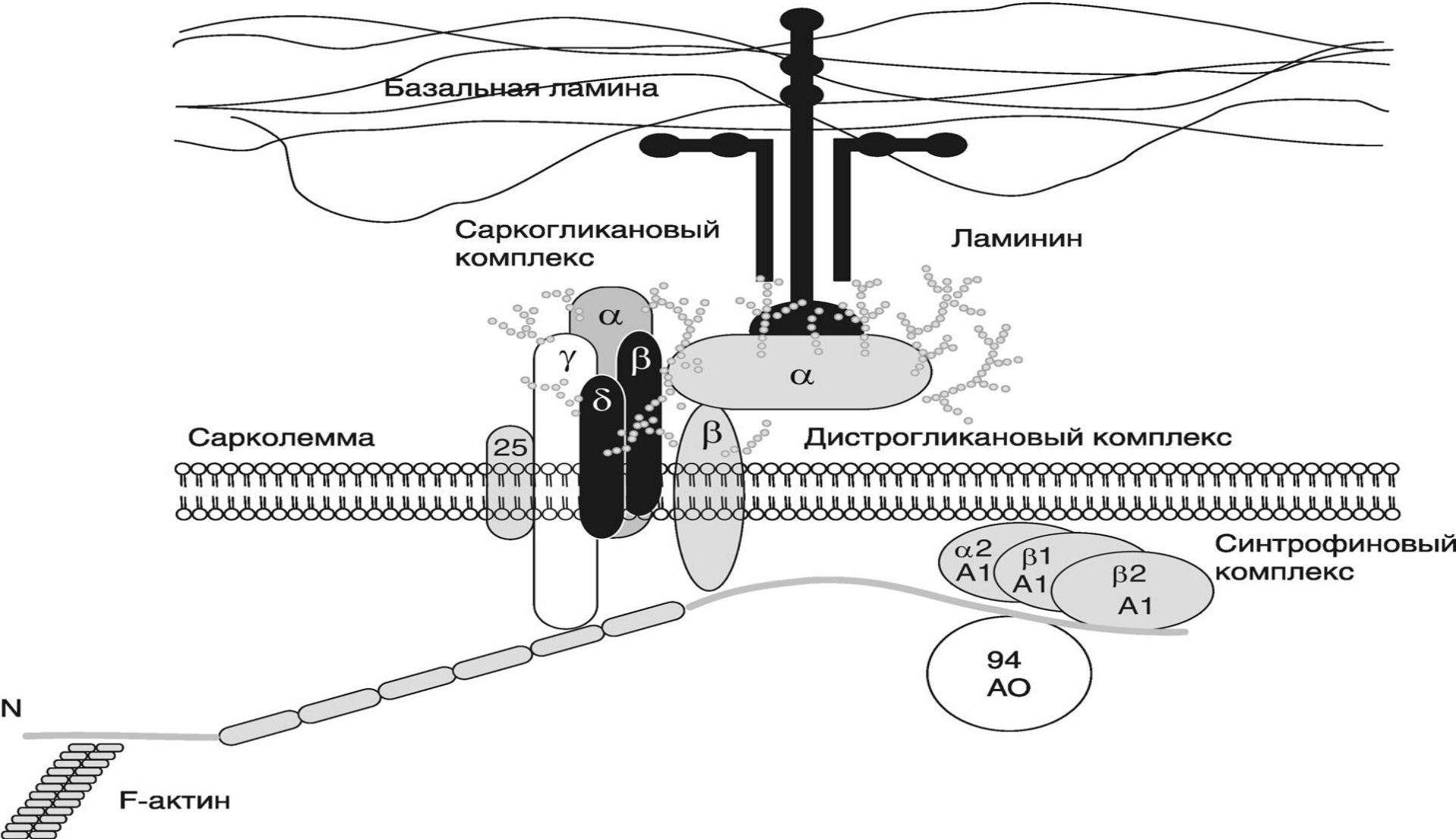
Условно их можно отнести к *сарколеммным миопатиям*

Основными функциями подобных белков являются:

- стабилизация сарколеммы мышечного волокна за счет связывания цитоскелета с внеклеточным матриксом
- обеспечение трансмембранного информационного потока
- формирование нейромышечного синапса

К подобным белкам относится
дистрофин –
стержневидный белок,
принадлежащий к
спектрин/α-актининовому
суперсемейству белков
цитоскелета

Дистрофин-ассоциированный комплекс белков



При миодистрофии
Дюшенна/Беккера, также как при
аутосомно-рецессивных
дюшенно-подобных и некоторых
конечностно-поясных
миодистрофиях происходит

разрушение

*дистрофин-ассоциированного
комплекса белков*

При миодистрофии
Дюшенна/Беккера разрушение
дистрофин-ассоциированного
комплекса белков происходит за
счет мутаций в гене *дистрофина*.
Таким образом эти заболевания
относятся к
дистрофинопатиям

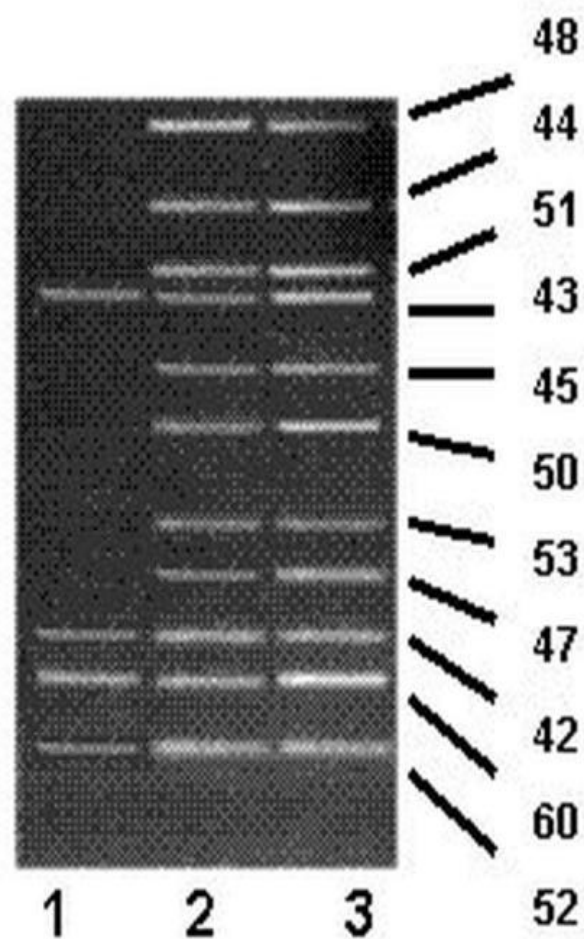
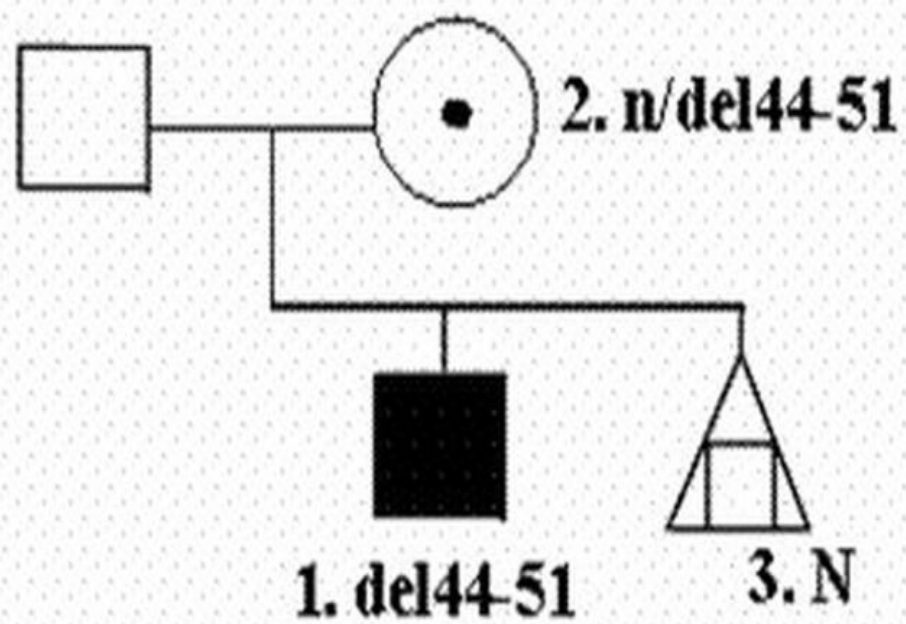
В 65-70% случаев у больных
миодистрофией
Дюшенна/Беккера
диагностируются
протяженные внутригенные
делеции, затрагивающие
несколько соседних экзонов
гена *DMD*, причем эти
делеции характерны для
обеих форм заболевания

Различия заключаются в том, что при миодистрофии Дюшенна делеции сопровождаются сдвигом рамки считывания, и дистрофин у больных вообще не образуется.

При форме Беккера делеции не нарушают рамку считывания, дистрофин синтезируется, но имеет аномалии

В гене *DMD*
идентифицированы также
относительно небольшие
перестройки и нонсенс-
мутации, в то время как
миссенс-мутации встречаются
редко

Молекулярная диагностика
делеций в гене *DMD*
проводится с использованием
мультиплексной ПЦР, что
позволяет во многих семьях
высокого риска проводить
профилактику заболевания на
базе пренатальной
диагностики



Номер экзона
 гена дистрофина

Разрушение

дистрофин-ассоциированного
комплекса белков при аутосомно-
рецессивных дюшенно-подобных
и некоторых конечностно-поясных
миодистрофиях происходит за
счет мутаций в генах
саркогликанов – *SGCG*, *SGCA*,
SGCB и *SGCD*.

Это *саркогликанопатии*

Мутации в генах дистрогликанов
не обнаружены.

Но при врожденных
миодистрофиях,
сопровождающихся тяжелой
умственной отсталостью,
найденны мутации в генах
ферментов, участвующих в
процессинге дистрогликанов.

Это *дистрогликанопатии*

Дистрогликанопатии

(5 нозологических форм)

- Миодистрофия врожденная, прогрессирующая с умственной отсталостью, тип Фукуяма, аутосомно-рецессивная
- Уолкера-Варбурга синдром
- Миодистрофия конечностно-поясная, аутосомно-рецессивная, 2I
- Миодистрофии врожденные 1C и 1D, с неврологическими аномалиями

Некоторые формы дистальных миопатий обусловлены мутациями в гене кавеолина – основного белка кавеоловых мембран сарколеммы мышечного волокна и взаимодействующего с ним белка - дисферлина.

Эти миодистрофии получили название *кавеолинопатии*

Кавеолинопатии

(7 нозологических форм)

- Миодистрофия конечностно-поясная, аутосомно-доминантная, 1С
- миопатия дистальная
- болезнь волнистых (rippling) мышц
- Миодистрофия конечностно-поясная, аутосомно-рецессивная, 2В
- Миопатия дистальная, Миоши

Инактивирующие мутации в гене плектина, участвующего в связи цитоскелета мышечного волокна с мембраной, приводят к необычной форме миодистрофии, сочетающейся с буллезным эпидермолизом

Сарколеммные миопатии

(20 нозологических форм)

- Дistroфинопатии (миодистрофия Дюшенна/Беккера)
- Саркогликанопатии (4 формы конечностно-поясных миодистрофий)
- Дistroгликанопатии (5 форм миодистрофий с неврологическими аномалиями)
- Кавеолинопатии (7 форм конечностно-поясных и дистальных миодистрофий)
- Плектинопатия (миодистрофия с буллезным эпидермолизом)

Матриксные миопатии

(4 нозологические формы)

- Миодистрофия врожденная, мерозин-дефицитная, аутосомно-рецессивная
- Миопатия врожденная, интегрин $\alpha 7$ $\beta 1$ D-дефицитная, аутосомно-рецессивная
- Миопатия Бетлема, доброкачественная, врожденная с контрактурами
- Миодистрофия Ульриха, врожденная, склероатоническая

Нарушения структуры белков ядерной ламины миофибрилл – *ламинопатии*

(3 нозологические формы)

- миодистрофия с контрактурами Эмери-Дрейфуса, X-сцепленная
- миодистрофия с контрактурами Эмери-Дрейфуса, аутосомно-рецессивная, аутосомно-доминантная

Мутации в гене ламина A/C,
приводят к 13 заболеваниям,
включающим наряду с
мышечными дистрофиями
различные варианты
липодистрофии,
полинейропатии,
мандибулоакральной дисплазии
и целую серию прогерических
синдромов

Миопатия немалиновая

- небулин – интегральный компонент тонких (актиновых) и толстых (миозиновых) филамент саркомера
- тропомиозин 2 – основной белковый компонент толстых филамент саркомера
- тропомиозин 3 – главный белковый компонент латеральных Z-дисков
- тропонин T1 - член Ca⁺-зависимого тропонинового комплекса, взаимодействующего с тропомиозиновым димером саркомера
- α-актин – основной белковый компонент тонких филамент саркомера

Миотилиновые, титиновые и телетониновые конечностно-поясные миопатии

- 1A: миотилин – гигантский саркомерный белок, содержащий несколько Ig-подобных доменов, ассоциированный с актиновыми филаментами в комплексе с альфа-актенином
- 2J: титин или коннектин – гигантский белок, занимающий половину саркомера между Z- и M-слоями
- 2A: калпаин-3 – мышечная протеаза, лиганд титина
- 2G: телетонин – саркомерный 19-кД белок, располагающийся в Z-дисках, субстрат титина

Саркомерные миопатии

(15 нозологических форм)

- **Немалиновая миопатия**
(6 нозологических форм)
- **Миотилиновые, титиновые и телетониновые конечностно-поясные миопатии**
(9 нозологических форм)

При целом ряде миопатий причиной дистрофических процессов является накопление в цитоплазме и/или в ядрах мышечных клеток гистологически идентифицируемых включений, молекулярные механизмы формирования которых могут быть совершенно различными

Определенные гистологические аномалии характерны для пациентов с болезнью центрального стержня и миотубулярной миопатией. В обоих случаях дефектными оказываются белки, участвующие в контроле *дифференцировки* мышечных волокон

В первом случае – это рецептор
1 рионадина – кальций
высвобождающего канала
саркоплазматического
ретикулума скелетных мышц,
во втором – мышечная тирозин-
серин-фосфатаза, участвующая
в дифференцировке мышечных
клеток

Конформационные болезни МЫШЦ

- *десминовые миопатии*, обусловленные накоплением цитоплазматических филаментных включений
- *миопатии с инклюзионными тельцами*, при которых наблюдается отложения β -амилоида в дегенерирующих мышечных волокнах
- *конечностно-поясная миодистрофия с ранним началом костной болезни Пагета и деменцией*, обусловленная дефектом системы убиквитин-зависимой деградации белков
- *окулофарингеальная миопатия*, при которой тубулофиламентные включения образуются за счет увеличения длины полиаланиновой цепочки в поли (А)-связывающим белке 2

Биохимическая классификация миодистрофий и миопатий (60 нозологических форм)

- *Сарколеммные миопатии (20)*
- *Матриксные миопатии (4)*
- *Ламинаопатии (3)*
- *Саркомерные миопатии (15)*
- *Дефекты дифференцировки (2)*
- *Конформационные болезни мышц (6)*
- *Митохондриальные миопатии*
- *Метаболические миопатии*

Миодистрофии конечностно-поясные

Доминантные

- **1А** - миотилин
- **1В** - ламин А/С
- **1С** - кавеолин-3

Рецессивные

- **2А** - калпаин-3
- **2В** - дисферлин
- **С, D, E, F** – саркогликаны
- **2G** - телетонин
- **2H** -убиквитин лигаза
- **2I** – гликозил-трансфераза
- **2J** - титин

*Лице-лопаточно-плечевая
мышечная дистрофия
Ландузи-Дежерина* – третье
по частоте аутосомно-
доминантное заболевание
мышц.

Первые признаки
заболевания обычно
появляются во второй декаде
жизни

Преимущественно поражается
мускулатура лица, плечевого
пояса и проксимальных отделов
верхних конечностей. Слабость
мускулатуры лица проявляется
неполным смыканием век,
бедностью мимики, трудностями
при употреблении соломинки,
сосании

В области локализации
мутантного локуса *FSHD1*
(4q35-qter), ответственного за
развитие заболевания,
расположен высоко
полиморфный
макросателлитный повтор
D4Z4 размером в 3.3 кб.

В норме количество копий этого
повтора варьирует
от 11 до 100.

У больных наблюдаются
гетерозиготные делеции в
области D4Z4-повтора,
сокращающие число его копий до
1-10, причем размер этих
делеций коррелирует с тяжестью
заболевания

Предполагается, что мутации, вызывающие лице-лопаточно-плечевую миодистрофию, нарушают не структуру или функцию какого-то специфического гена, но транскрипционный контроль одного или нескольких генов

Сложные эпигенетические механизмы вовлечены в реализацию этого нарушения. Молекулярная диагностика заболевания основана на определении величины D4Z4-повтора

Спинальные амиотрофии – это гетерогенная группа наследственных заболеваний, обусловленных прогрессирующим разрушением *мотонейронов передних рогов* спинного мозга и в некоторых случаях ствола мозга, приводящим к развитию денервационных атрофий и парезов соответствующих мышечных групп

Наиболее распространенной аутосомно-рецессивной формой поражения периферического двигательного нейрона является проксимальная спинальная мышечная атрофия (СМА).
Частота заболевания – 1 на 6-10 тысяч новорожденных

Основными клиническими проявлениями СМА являются слабость и гипотония мышц, вялые симметричные парезы всей поперечно-полосатой мускулатуры, угнетение рефлексов

СМА делят на 3 формы: болезнь *Верднига-Гоффмана*, острая детская СМА I, с дебютом до 6 месяцев, *хроническая*, или СМА II с началом заболевания во втором полугодии жизни и СМА III, известная как болезнь *Кугельберга-Веландер*, дебютирует после года или позднее

Все клинические типы СМА
обусловлены мутациями в
гене *SMN1* (5q13.2),
кодирующем белок
выживания двигательных
нейронов – Smn-белок

При инактивации Smn-белка
периферические
двигательные нейроны теряют
способность контролировать
образование мРНК, в
результате чего нарушается
синтез многих других
нейрональных белков

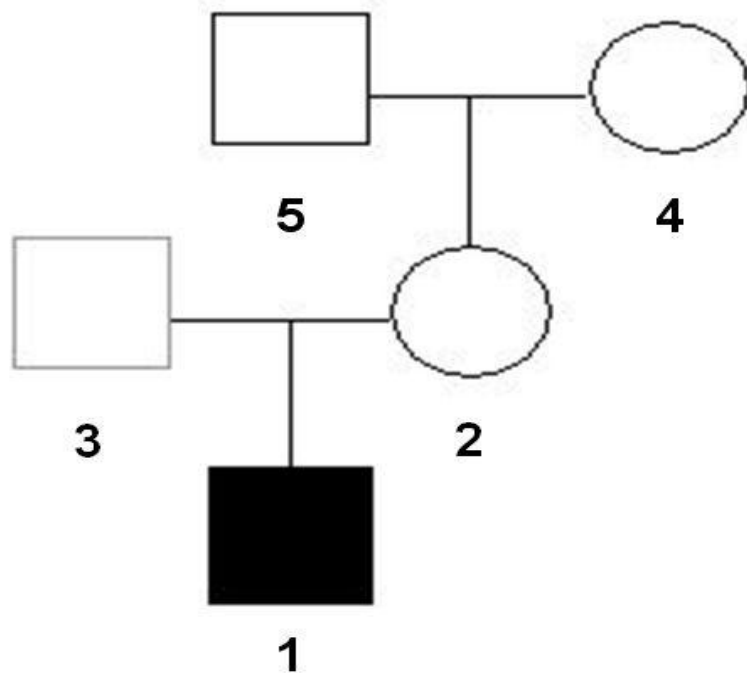
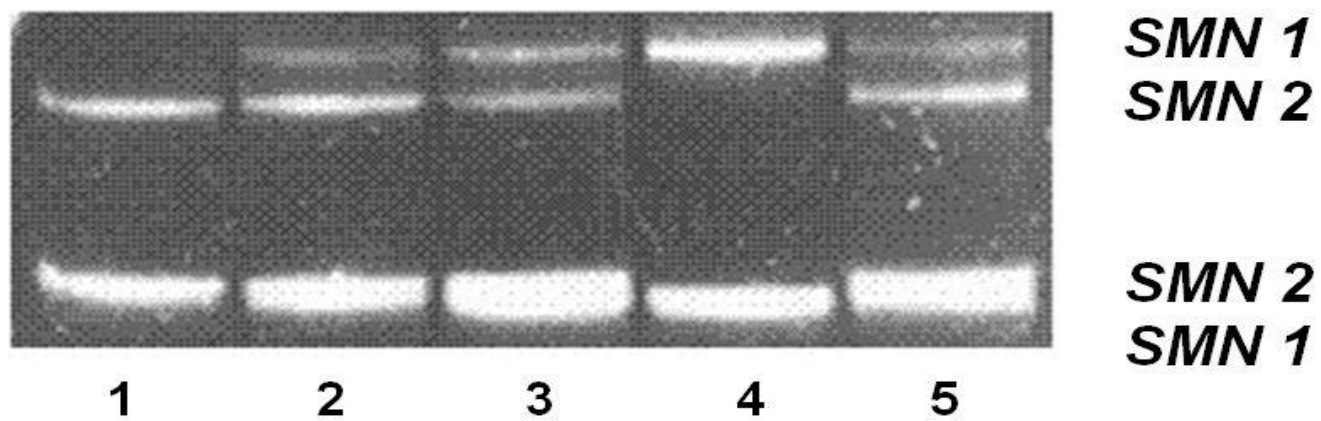
В непосредственной близости
от гена *SMN1*
идентифицирован его
гомолог, получивший название
SMN2. У разных
индивидуумов ген *SMN2*
может присутствовать в
различном числе копий,
варьирующем от 0 до 5 на
диплоидный геном

Ген *SMN2* отличается от гена *SMN1* всего восемью нуклеотидными заменами. Ни одна из них не приводит к замене какой-либо аминокислоты в Smn-белке, но одна из этих мутаций нарушает сплайсинг и приводит к ошибочному вырезанию экзона 7

Таким образом, характер экспрессии двух гомологичных генов *SMN1* и *SMN2* в специализированных тканях организма одинаков, но их продукты различаются. Однако небольшое количество полноразмерного Smn-белка все же образуется при экспрессии гена *SMN2*

Поэтому присутствие у
больных СМА трех и более
дополнительных копий гена
SMN2 достоверно
коррелирует с более мягким
течением заболевания

От 95% до 98% больных СМА
имеют гомозиготные делеции
различной протяженности,
затрагивающие экзоны 7 и 8
гена *SMN1*

A**Б**

Одна из главных стратегий лечения СМА направлена на повышение активности гена *SMN2*. Первые результаты применения вальпроевой кислоты для лечения больных СМА, полученные в нашей стране доктором В. Г. Вахарловским, внушают определенный оптимизм

Боковой амиотрофический склероз

(БАС) характеризуется своеобразным сочетанием поражения периферического и центрального двигательных нейронов.

Клиническая картина складывается из мышечных атрофий, патологических стопных знаков при наличии высоких сухожильных и периостальных рефлексов

БАС начинается в среднем
возрасте и в дальнейшем
прогрессирует. В 10% случаев
заболевание носит семейный
характер с чертами
аутосомно-доминантного
наследования и неполной
пенетрантностью

Для наследственных форм
БАС характерна большая
генетическая гетерогенность,
хотя в 20% случаев у больных
обнаруживаются мутации в
гене *SOD1* (21q22.11)

Cu/Zn-супероксиддисмутазы

Наследственные

полиневропатии составляют до 60-70% всех хронических полиневропатий и представляют собой весьма гетерогенную группу. Самыми распространёнными являются наследственные моторно-сенсорные невропатии, или болезнь Шарко-Мари-Тута

Клинически характеризуются прогрессирующей слабостью и атрофией дистальной (преимущественно перонеальной) мускулатуры; расстройствами чувствительности по полиневритическому типу; деформацией стоп типа Фридрейха; расстройством походки типа «степпаж» (перонеальная, петушиная походка, обусловленная отвислой стопой)

Патогенетически моторно-сенсорная невропатия делится на 2 основных типа:
демиелинизирующие – миелопатии и
аксональные – аксонопатии.

Для первых характерно снижение скорости проведения импульса по нерву, морфологически сегментарная гипертрофическая демиелинизация с образованием «луковочных» головок

Для второго типа характерно
первичное поражение
аксонов, нормальная скорость
проведения импульса,
морфологически сохранность
структуры миелина

Из сравнительно редких синдромов, отличающихся от классического фенотипа Шарко-Мари-Тута следует отметить *синдром Дежерина-Сотта*, основными клиническими проявлениями которого являются выраженные гипертрофии периферических нервов («гипертрофический неврит»), снижение скорости проведения импульса по двигательным волокнам, ранняя инвалидизация

Для моторно-сенсорных
полинейропатий характерна
огромная генетическая
гетерогенность. В настоящее
время идентифицированы более
20 генов, мутации в которых
могут приводить к клинически
однородным типам заболевания с
различным характером
наследования

Наиболее частыми являются
аутосомно-доминантные
демиелинизирующие
полинейропатии, связанные с
нарушением синтеза миелина
периферических нервов

Тип 1А, обусловлен гиперпродукцией интегрального белка компактного миелина периферической нервной системы – pmp22. Гиперпродукция миелинового белка возникает за счет тандемной дупликации гена *PMP22* (17p12), которая выявляется у 70-80% больных

При типе 1В дефектным
оказывается структурный
белок периферического
миелина P(0), кодируемый
геном *MPZ* (1q23.3).

P(0) составляет более 50%
всего белка, присутствующего
в миелиновых оболочках
периферических нервов

Относительно редкие
аксональные формы аутосомно-
доминантной болезни Шарко-
Мари-Тута, промежуточные и
аутосомно-рецессивные формы
еще более гетерогенны по
количеству молекулярно-
генетических типов и функциям
дефектных белков

Синдром Дежерина-Сотта также генетически гетерогенен, но не является самостоятельной формой, а представляет собой аллельные варианты различных генетических типов болезни Шарко-Мари-Тута

В настоящее время описаны
около 130 X-сцепленных
синдромов, одним из ведущих
клинических проявлений
которых является
умственная отсталость

При синдромальных формах умственная отсталость может сочетаться с миоклонической или абсанс-эпилепсией, аутизмом, спиноцеребеллярной атаксией, множественными врожденными пороками развития, нарушениями репродуктивной функции

Кроме того, в X-хромосоме идентифицированы **23** гена.
неспецифической умственной отсталости

Однако вклад каждого из этих генов синдромальной или изолированной умственной отсталости в этиологию X-сцепленных форм заболевания составляет не более 1-2%, и их суммарная частота не превышает частоту синдрома Мартина-Белл

Описаны также более редкие аутосомные формы заболевания.

В настоящее время идентифицированы гены при **12** аутосомно-рецессивных (*MRT*-гены) и **16** аутосомно-доминантных (*MRD*-гены) формах изолированной умственной отсталости

Болезнь Альцгеймера (БА)
относится к большой группе
дегенеративных расстройств
мозга и является основной
причиной старческого слабоумия

Семейные случаи БА составляют лишь небольшую часть патологии (до 10%), в которую входят моногенные формы, наследующиеся по аутосомно-доминантному типу

В настоящее время
идентифицированы четыре
области локализации генов,
сцепленных с БА в хромосомах
21, 19, 14 и 1 — локусы AD1-4

Наследственные формы БА
вызваны мутациями в генах
белков, непосредственно
участвующих в генерации
основного компонента
амилоидных бляшек – А β

В локусе AD1 идентифицирован ген *APP*, кодирующий белок **амилоидного предшественника** — APP.

Мутации в гене *APP* объясняют около 5% предстарческих семейных форм заболевания (менее 0,1% всех случаев БА)

Основной компонент старческих
бляшек **A β** образуется в
результате протеолитического
расщепления APP.

A β представляет собой короткий
пептид (40 – 42 аминокислоты),
который является нормальным
метаболитом, присутствующим у
здоровых людей в крови и
спинномозговой жидкости

Большинство идентифицированных у больных мутаций в гене *APP* локализованы внутри или вблизи последовательности, кодирующей A β -амилоид. Они изменяют метаболизм APP таким образом, что образуется избыток A β и/или более длинные формы A β (42). Это и приводит к отложению амилоида в мозге больных

Более 50% всех семейных случаев БА с дебютом в возрасте от 35 до 55 лет связаны с мутациями в гене *PS1*, продуктом которого является интегральный мембранный белок –
пресенилин 1

Третий ген, ответственный за семейные формы БА — *PS2*, кодирующий *пресенелин 2*, был идентифицирован при генетическом анализе группы родственных волго-германских семей

Гены *PS1* и *PS2* имеют сходную структуру и экспрессируются во многих типах тканей, включая
МОЗГ.

Пресенилины входят в состав мембранных комплексов, которые непосредственно участвует в образовании **A β**

Согласно гипотезе

«амилоидного каскада»

мутации в генах *APP*, *PS1* или *PS2* приводят к аномальному процессингу $A\beta$, его повышенной продукции и увеличению секреции $A\beta(42)$

***Благодарю
за внимание***