

**Наследственные формы  
эпилепсии и  
неспецифической  
умственной отсталости  
Болезни экспансии**

***В. Н. Горбунова***

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет*

# **Наследственные формы эпилепсии**

*Эпилепсия* – это органическое заболевание мозга, характеризующееся внезапными транзиторными феноменами (нарушение сознания, судороги, психические, вегетативные нарушения и др.), возникающими в результате чрезмерных нейронных разрядов.

Частота эпилепсии среди населения

*1-2%*

*Идиопатические* формы обусловлены эпилептизацией нейронов, под которой понимают наклонность к совместному возбуждению, гиперсинхронизации группы нейронов, их деполяризации, склонности к эфпатическому (вне синаптическому) возбуждению

К причинам эпилептизации  
нейронов относят: (1)  
лабильность мембранного  
потенциала, нарушение  
функции К-На насоса,  
сопровождающееся  
накоплением в клетке Na, Ca,  
пароксизмальный  
деполяризионный сдвиг

(2) нарушение баланса между возбуждающими (аспартат, глутамат) и тормозными (таурин, ГАМК, глицин) трансммиттерами в пользу первых

Группа нейронов с патологическим электрогенезом образует эпилептический очаг.

Его локализация определяет клинические проявления различных форм эпилепсии.

Клинически выделяют

*генерализованную* и *парциальную*

эпилепсию

Для генерализованной эпилепсии  
свойственно: начало с утраты  
сознания; клонико-тонические  
приступы (grand mal), клонические,  
тонические, астатические; абсансы –  
простые (кратковременная утрата  
сознания), сложные  
(сопровождающиеся другими  
проявлениями); двусторонние  
эпилептические ЭЭГ паттерны  
(спайки, пики и др.)

Для парциальной (очаговой) эпилепсии свойственны простые и вторично генерализованные припадки. Для простых парциальных форм характерно начало приступа при сохранном сознании, клинические проявления зависят от локализации эпилептического очага

Выделяют: моторные и сенсорные (Джексоновские) приступы – слуховые, зрительные, обонятельные, психосенсорные и т.п.

При вторично  
генерализованных приступах  
после простого парциального  
припадка наступает утрата  
сознания и развивается  
припадок grand mal. ЭЭГ  
паттерны односторонние и  
соответствуют локализации  
эпилептогенного очага

Большинство идиопатических  
эпилепсий относятся к  
многофакторным  
заболеваниям с выраженной  
генетической компонентой и  
средовыми влияниями (чаще  
всего перинатальными)

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

Это гены, участвующие в поддержании в ЦНС гомеостаза *кальция* (*CACNA1H*, *CACNB4*, *CASR*, и *EFHC1*), *хлора* (*CLCN2*) и *глюкозы* (*SLC2A1*), а также гены *рецепторов основного тормозного медиатора ЦНС – ГАМК* (*GABRA1*, *GABRB3*, *GABRG2* и *GABRD*)

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

Внедрение молекулярно-генетических методов позволило для некоторых вариантов эпилепсии выявить дефектный белок и в некоторых случаях установить его роль в эпилептизации мозга

Наследственные формы  
идиопатической эпилепсии  
обусловлены специфическими  
дефектами генов,  
контролирующих возбудимость  
мембран, в том числе генов  
нейрональных ионных каналов,  
субъединиц рецептора ГАМК,  
никотинового холинергического  
рецептора и других

у 3% детей при отсутствии  
внутричерепных инфекций или травм  
в возрасте от 6 месяцев до 6 лет при  
повышенной температуре  
развиваются кратковременные (до 15  
минут) фебрильные судорожные  
приступы.

В большинстве случаев *фебрильные  
судороги* не приводят в дальнейшем к  
развитию эпилепсии, но риск  
возникновения у таких детей стойких  
афебрильных судорог *повышен в 5-7*

Часто эти судороги носят семейный характер. Некоторые формы *семейных фебрильных судорог (СФС)* наследуются по аутосомно-доминантному типу. Типы 3А и 3В СФС обусловлены мутациями в двух соседних генах *SCN1A* и *SCN9A*, кодирующих альфа-субъединицы *натриевых каналов I* и *IX* типов  
соответственно

Аллельными вариантами этих заболеваний являются тяжелые формы аутосомно-доминантной *генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами плюс (ГЭФС+-синдром)*.

Мутации в гене *SCN1A* идентифицированы у больных с тяжелой детской миоклонической эпилепсией – *синдромом Драве*

Мутации в гене *SCN9A*  
обнаруживаются также у  
больных с первичной  
эритромелалгией и  
различными моногенными  
нарушениями болевой  
чувствительности

*Доброкачественные семейные  
инфантильные* судороги  
обусловлены присутствием  
гетерозиготных мутаций в гене  
*SCN2A* (2q24.3) альфа-  
субъединицы *натриевого канала*  
*II* типа.

Таким образом, повышение  
проницаемости нейрональной  
мембраны для ионов натрия  
является важным фактором  
эпилептогенеза

При аутосомно-доминантных формах *доброкачественных семейных неонатальных судорог* мутантными являются гены двух родственных нейрональных потенциал-зависимых калиевых каналов — *KCNQ2* – тип 1 и *KCNQ3* – тип 2

Клинически заболевание характеризуется генерализованными тонико-клоническими судорогами, моторными автоматизмами, эпизодами апноэ в течение первых недель жизни и дальнейшим нормальным психомоторным развитием, риск трансформации в идиопатическую генерализованную эпилепсию составляет около 16%

Аутосомно-доминантная  
*фронтально-лобная*  
*эпилепсия*

с ночными пароксизмами  
также генетически гетерогенна  
и один из типов заболевания  
обусловлен мутациями в гене  
нейронального калиевого  
канала Т-типа — *KCNT1*

Калиевые каналы после активации их нейротрансмиттерами возбудимости, в том числе глутаматом и ацетилхолином, участвуют в реполяризации нейрональных мембран, деполяризованных  $\text{Na}^+$ - и  $\text{Ca}^+$ -потенциал-зависимыми каналами

Поэтому неудивительно, что  
вследствие снижения  
активности мутантных  
нейрональных калиевых  
каналов происходит  
неконтролируемая активация  
системы возбуждения,  
приводящая к  
эпилептическому фенотипу

Аутосомно-доминантная

*фронтально-лобная эпилепсия* с

ночными пароксизмами генетически гетерогенна и может быть связана не только с нарушениями в работе калиевого канала Т-типа, но с мутациями в каждом из генов альфа2-, альфа4- и бета2-субъединиц

*нейронального никотинового холинергического рецептора* —

*CHRNA2, CHRNA4 и CHRNB2*

Знание молекулярных звеньев патогенеза различных форм эпилепсии необходимо для разработки новых противосудорожных препаратов, так как механизм действия многих антиконвульсантов основан на модулировании функций нейрональных ионных каналов

При наследственных *симптоматических* формах эпилепсии, для которых наиболее частым клиническим проявлением является прогрессирующая *миоклонус-эпилепсия*, поражение нейронов является результатом дефектов структурных белков клетки. Симптоматическая эпилепсия часто сочетается с *умственной отсталостью*

Одной из наиболее тяжелых симптоматических форм является эпилептическая энцефалопатия – гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующихся рефракторными судорожными приступами, которые могут появляться уже в младенческом возрасте и развиваются на фоне устойчивых неврологических аномалий

В эту группу входят  
прогрессирующие  
миоклонические эпилепсии и  
некоторые НБО, такие,  
например, как нейрональный  
цериодный липофусциноз

На ЭЭГ в начальный период  
заболевания наблюдается  
супрессия импульсов, а затем  
мультифокальная  
эпилептиформная активность.  
Приступы обычно ослабевают к  
возрасту 3-4 лет, но тяжелые  
неврологические аномалии и  
умственная отсталость  
сохраняются

В настоящее время  
идентифицированы гены при  
14 различных типах этих  
заболеваний.

Тип 1 ЭЭ, или *синдром Веста*  
обусловлен мутациями в гене  
*ARX* нейронального  
транскрипционного фактора

При типе 2,  
сопровождающемся  
глобальной задержкой  
развития, гипсаритмией и  
тяжелой умственной  
отсталостью, мутации  
обнаруживаются в гене *CDKL5*  
(Хр22.13). Эту форму называют  
также *атипичным синдромом*  
*Ретта*

Другие наследственные типы ЭЭ могут быть обусловлены мутациями в генах различных субъединиц нейрональных натриевых каналов (включая синдром Драве), регуляции высвобождения нейротрансмиттеров, постсинаптических реорганизаций, клеточной адгезии, организации актинового цитоскелета и др. процессов, важных для нормального функционирования ЦНС

К симптоматическим формам  
относится прогрессирующая  
*миоклонус-эпилепсия* – гетерогенная  
группа редких заболеваний,  
характеризующихся  
миоклоническими гиперкинезами,  
периодическими эпилептическими  
приступами и прогрессирующими  
неврологическими расстройствами,  
ведущими из которых являются  
атаксия и деменция

В развитии болезни важную роль отводят расстройству церебрального обмена серотонина, ГАМК и др.

Морфологические изменения обнаруживаются в мозжечке (зубчатое ядро и верхние ножки) и в области олив продолговатого мозга

Гистологическими признаками при некоторых формах заболевания считаются специфические включения — тельца Лафоры. Их обнаруживают не только в ЦНС, но и в других органах.

Длительность болезни исчисляется 10-20 годами. Терминальный период характеризуется нарастающей кахексией и миоклониями

В настоящее время  
идентифицированы гены при  
некоторых относительно редких  
моногенных формах  
миоклонической эпилепсии.

Аутосомно-рецессивная МЭ 1А типа  
известна как *болезнь Унферрихта-  
Лундборга*.

Её распространенность в мире  
составляет 1 случай на 100000  
населения, а в Финляндии 1:20000

Первые проявления заболевания появляются в возрасте 6-15 лет в форме фото и аудиосенситивных миоклоний действия с миоклоническими и тонико-клоническими эпилептическими приступами. Продолжительность заболевания 10-30 лет. На секции выявляется гибель нейронов и глиоз в зубчатом ядре и коре мозжечка

Причиной заболевания являются мутации в гене цистатина В, принадлежащего семейству ингибиторов цистеиновых и, в частности, лизосомных протеаз – *CSTB*

Аутосомно-рецессивная МЭ 2  
типа, известная как  
*болезнь Лафоры*,  
характеризуется  
прогрессирующей  
нейродегенерацией,  
начинающейся в возрасте 8-18  
лет, которая на первых этапах  
клинически не проявляется

По мере развития  
нейродегенеративного процесса  
появляются головные боли,  
трудности в обучении,  
миоклонические приступы,  
генерализованные судороги,  
галлюцинации и деменция.  
При гистологическом обследовании  
во многих тканях наблюдаются  
внутриклеточные полигликановые  
тельца Лафоры

Болезнь генетически гетерогенна  
и может быть обусловлена  
мутациями в каждом из двух  
генов *ERM2A* и *NHLRC1*,  
продуктами которых являются  
*лафорин* (протеиновая тирозин-  
и серин/треонин-фосфотаза) –  
тип 2А, и *малин* (Е3- убиквитин  
лигаза) – тип 2В

Мутации в генах *CLN1-CLN8* некоторых лизосомных ферментов и трансмембранных лизосомных белков (пальмитоилтиоэстераза, трипептидил-пептидаза, баттенин, линклин и другие) являются причиной развития 8 генетических типов *нейронального цероидного липофусциноза*, одним из ведущих клинических проявлений которого является МЭ

Немаловажную роль в патогенезе наследственной МЭ играют

нейродегенеративные процессы, причины развития которых весьма разнообразны.

Это может быть нарушение регуляции нейронального апоптоза.

Примером является болезнь Унферрихта-Лундборга, при которой происходит избирательная гибель гранулярных клеток мозга вследствие дефектов в тканеспецифической регуляции апоптоза

Иногда гибели нейронов предшествует накопление внутриклеточных включений, как в случае болезни Лафора.

К этой группе заболеваний могут быть отнесены различные варианты нейронального цероидного липофусциноза, при которых накопление внутриклеточных включений обусловлено дисфункцией лизосом

Та же причина лежит в основе развития *сиалидоза*, или недостаточности *нейраминидазы*, частыми симптомами которого являются миоклонии в сочетании с эпилептическими приступами

Синдром МЭ может наблюдаться при ряде других НБО – GM2-ганглиозидозе, болезни Гоше, болезни Краббе.

МЭ характерна для пациентов с *денторубральной паллидолюисовой атрофией*.

Это нейродегенеративное заболевание, с высокой частотой встречающееся в Японии, обусловлено экспансией САG-повтора в гене *DRPLA /HPS*

Наследственные нарушения развития мозга часто сопровождаются судорожными приступами. Описаны десятки подобных синдромов, в частности *лиссэнцефалия*, или «гладкий мозг» и *субкортикальная ламинарная гетеротопия*, или синдром «двойного кортекса»

Дефекты энергетического  
метаболизма играют  
существенную роль в  
патогенезе многих  
эпилептических синдромов,  
что хорошо видно на примере  
митохондриального *MERRF-*  
*синдрома*

# **Наследственные формы умственной отсталости**

**В настоящее время не  
вызывает сомнения тот факт,  
что умственные способности  
человека генетически  
детерминированы и  
поддаются развитию только в  
определенных пределах**

Любые нарушения системы генетического контроля интеллекта человека приводят к психическим заболеваниям.

Однако причины подобных заболеваний более широкие, и многие неблагоприятные факторы окружающей среды могут способствовать их развитию

Нарушение  
интеллектуального развития  
различной степени  
выраженности является  
ведущим клиническим  
проявлением многих  
хромосомных синдромов.  
В частности, самой частой  
причиной олигофрении  
является синдром Дауна

3-4% случаев семейной  
умственной отсталости (УО)  
обусловлены  
субмикроскопическими  
теломерными делециями,  
поэтому диагностика УО  
должна сопровождаться  
цитогенетическим анализом

УО входит в структуру сотен  
моногенных заболеваний.

Олигофрения, отставание

умственного и психического развития

наблюдается при многих НБО, таких  
как лизосомные болезни накопления,

фенилкетонурия, нейрональный

цериодный липофусциноз. К числу

наследственных деменций относятся

моногенные формы болезни

Альцгеймера и многие другие

заболевания

Умственное развитие  
человека оценивается с  
помощью коэффициента IQ,  
который в различных  
популяциях имеет нормальное  
распределение со средним  
значением, равным 100

При значениях  $IQ < 70$  констатируется УО: мягкая — при значениях  $IQ$  в диапазоне от 50 до 70, умеренная при  $IQ$  от 35 до 49, тяжелая при  $IQ$  от 20 до 34 и глубокая при  $IQ < 20$ . Примерно у 2-3% населения выявляются мягкие или умеренные нарушения интеллектуального развития и 0.5–1% — имеют тяжелую или глубокую УО

Наследственные  
интеллектуальные  
расстройства чаще  
встречаются у мужчин, чем у  
женщин, и это связано с  
присутствием в X-хромосоме  
большого количества генов,  
мутации в которых приводят к  
X-сцепленным формам УО

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

*умственная отсталость.*

Частота X-сцепленных форм  
УО достигает *1:550* среди лиц  
мужского пола

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

Характерным является то, что  
разные синдромы могут  
составлять единые аллельные  
серии, так что число генов X-  
хромосомы, ответственных за  
синдромальную УО  
значительно меньше числа  
синдромов и не превышает 60

В качестве примера  
остановимся подробнее на  
аллельной серии  
заболеваний, обусловленных  
мутациями в гене **ARX** (Xp21.3).

В эту серию входят 5  
нозологически  
самостоятельных синдромов

Это - синдром Веста или  
эпилептическая энцефалопатия 1  
типа , гидранэнцефалия с  
аномалиями гениталий,  
лиссэнцефалия 2 типа, синдром  
Партингтона, в фенотипическое  
ядро которого наряду с тяжелой УО и  
эпилепсией входят дистония и  
атаксия, и синдром Прауда,  
отличительной чертой которого  
является агенезия *corpus callosum* в  
соцетации с аномалиями гениталий

Кроме того, мутации в гене *ARX* идентифицированы при 8 изолированных формах УО, которые ранее считались самостоятельными. Очевидно, что все эти заболевания являются результатом высокого клинического полиморфизма единой генетической формы, получившей название **X-**

**сцепленная ARX родственная УО**

Продуктом гена *ARX* является транскрипционный фактор Arx - многофункциональный белок, играющий критическую роль в развитии головного мозга.

Проявление мутаций в гене *ARX* зависит от характера повреждения транскрипционного фактора

Оказалось, что тяжелые мутации, сопровождающиеся преждевременной терминацией трансляции, как правило, обнаруживаются при пороках развития мозга, таких как лиссэнцефалия или синдром Прауда

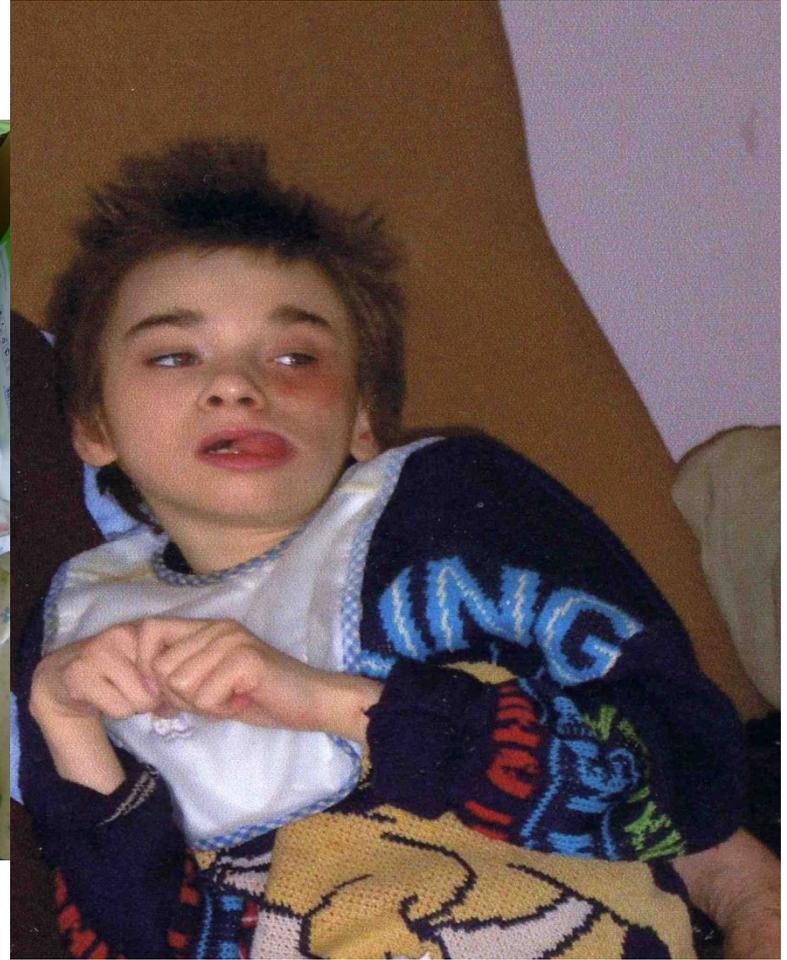
Одной из форм X-сцепленного  
доминантного аутизма,  
проявляющегося  
исключительно у девочек,  
является  
*синдром Ретта*,  
обусловленный мутациями в  
гене *MECP2* метил-СрG-  
связывающего белка 2

Сначала девочки развиваются нормально, но в возрасте 6-18 месяцев у них происходит утрата приобретенных навыков и появляются неврологические симптомы в виде раздражительности, спастики, атаксии, аутизма

Часто наблюдаются судороги, приступы плача, размахистые движения конечностей, стереотипные движения кистей по типу «мытья рук».

Замедляется рост головы и развивается микроцефалия. Спустя несколько лет болезнь перестает прогрессировать, однако неврологические нарушения сохраняются





Описаны также две атипичные формы синдрома Ретта.

Об одной из них мы говорили раньше. Это эпилептическая энцефалопатия, тип 2, обусловленная мутациями в гене *CDKL5* кодирующей серин/треонинкиназу, которая участвует в регуляции функции продукта гена *MESR2*

Другая атипичная форма синдрома Ретта, проявляющаяся в первые месяцы жизни, наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Она обусловлена мутациями в гене *FOXP1* (14q12)

транскрипционного фактора, обладающего репрессорными функциями

Наряду с X-сцепленными, описаны также аутосомные формы наследственной УО.

В настоящее время идентифицированы гены при **12** аутосомно-рецессивных (*MRT*-гены) и **16** аутосомно-доминантных (*MRD*-гены) формах подобных заболеваний

Однако наиболее частой причиной наследственной умственной отсталости у мужчин является

*синдром Мартина-Белл*, или синдром *ломкой (фрагильной) X-хромосомы*.

Его распространенность среди лиц мужского пола составляет примерно 1:4000. Для синдрома Мартина-Белл

характерны неполная

пенетрантность и полудоминантный

характер наследования

У большинства больных  
встречаются психопатические и  
речевые нарушения в виде  
двигательной расторможенности,  
признаков аутизма,  
персевераций, эхολалии.  
В 10-15% случаев наблюдается  
судорожный синдром

Объективно нередко отмечаются долихоцефалия, макроцефалия, выступающий лоб, удлиненное лицо, крупные, выступающие («оттопыренные») ушные раковины, массивный подбородок, эпикант, светлые радужки, нос с клювовидным кончиком, крупные кисти и стопы, гипермобильность суставов

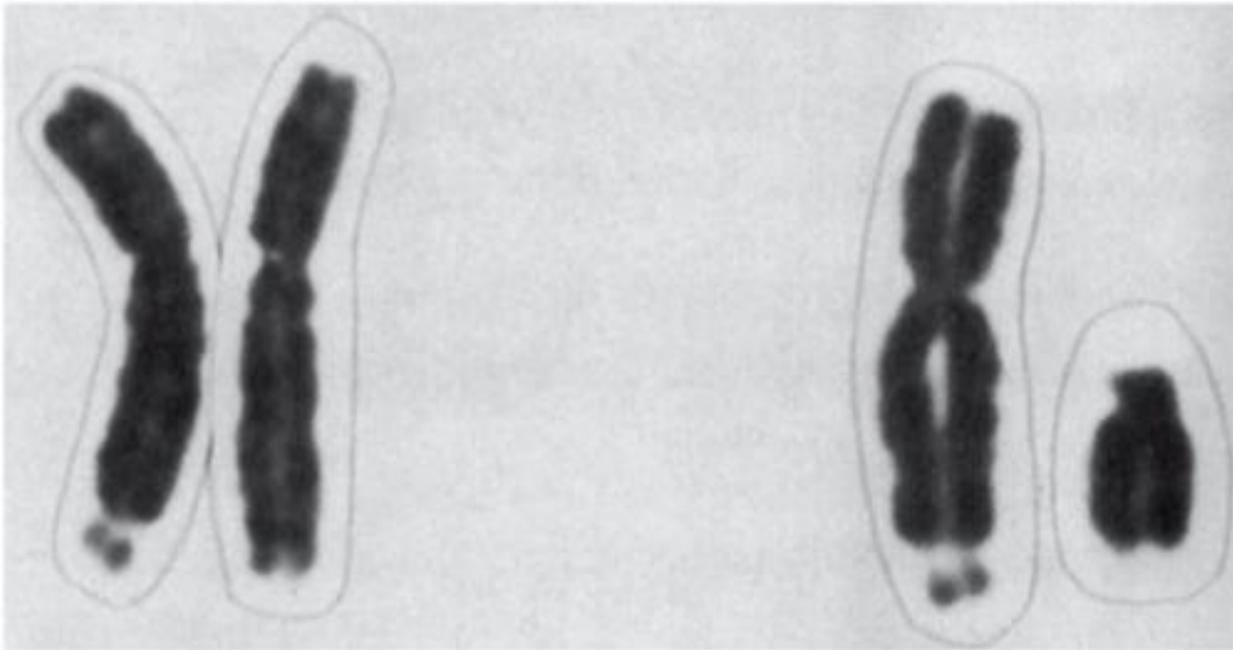
# Лицевые особенности при синдроме Мартина-Белл



Высоко информативным  
диагностическим признаком,  
особенно четко выявляемом в  
постпубертатном периоде,  
является *макроорхизм* ,  
составляющий наряду с УО  
"фенотипическое ядро"  
синдрома

Цитогенетическим маркером  
заболевания (marXq28)  
является ломкость в виде  
перетяжек района 27-28  
длинного плеча  
X-хромосомы, которая  
обнаруживается при  
культивировании лимфоцитов  
больных в среде, лишенной  
фолатов

# Ломкие (фрагильные) сайты



У 85% матерей больных детей IQ не превышает 85, причем уровень снижения интеллекта коррелирует с экспрессией цитогенетического маркера заболевания (marXq28)

У 40% облигатных гетерозигот  
наблюдаются типичные  
лицевые особенности, более  
выраженные у взрослых, чем у  
детей, а также неровные зубы  
и гипермобильность суставов  
пальцев

На примере синдрома Мартина-Белл впервые было показано существование нового типа *динамических мутаций*, обусловленных нестабильностью расположенных в значимых областях генов микросателлитных повторов. Подобные заболевания получили название *болезней экспансии*

Было показано, что в промоторной области гена *FMR1*, (Xq27.3), ответственного за синдром Мартина-Белл, расположен нестабильный тринуклеотидный повтор (CGG)

В норме количество CGG-триплетов не превышает 40.

У больных с тяжелыми формами заболевания это число может увеличиваться до 800-1000

Экспансия CGG-триплетов часто происходит в два этапа.

Сначала появляется нестабильный аллель с числом повторов в диапазоне от 40 до 50 (премутация), который чаще всего присутствует у мужчин, так называемых нормальных трансмиттеров, не имеющих выраженных клинических признаков болезни

Они составляют около 20% среди мужчин с экспансией CGG-повтора в гене *FMR1*. Гетерозиготные женщины, получившие нестабильный аллель от фенотипически нормального отца-трансммиттера, всегда интеллектуально сохранны

В первичных культурах лимфоцитов таких женщин отсутствуют клетки с фрагильными сайтами или имеется очень небольшой их процент.

Однако у женщин с нестабильным аллелем в процессе оогенеза может происходить дальнейшее достаточно резкое нарастание числа CGG-копий в гене *FMR1* с образованием полной мутации

Поэтому у больных мальчиков  
следующего поколения  
интеллект значительно снижен  
и количество лимфоцитов с  
перетяжками в области  
Хq27-28, в среднем, составляет  
29%

Таким образом, наблюдаемая в данном случае антиципация, то есть нарастание тяжести течения заболевания в последующих поколениях, является следствием геномного импринтинга, заключающегося в разном характере экспансии CGG копий в гене *FMR1* в мужском и женском гаметогенезе

Эти особенности  
наследования синдрома  
Мартина-Белл получили  
название парадокса Шермана  
по имени впервые описавшего  
их доктора

При экспансии CGG-повтора  
наблюдается различная  
степень метилирования  
промотора гена *FMR1*, что и  
приводит к снижению уровня  
его транскрипции

У пациентов с мягкими формами заболевания наблюдается мозаицизм по метилированию промоторной области гена. Мутантный аллель, по-видимому, неметилирован у «нормальных трансмиттеров», метилирован только в неактивной X-хромосоме у их дочерей и полностью метилирован у большинства больных сыновей этих дочерей

# ***Болезни экспансии***

Синдром Мартина-Белл, также как многие другие болезни экспансии, имеют следующие особенности наследования:

1. *Полудоминантный* характер наследования – матери больных мальчиков имеют стертые формы синдрома Мартина-Белл

2. *Геномный импринтинг* –  
разное течение заболевания в  
зависимости от прохождения  
мутантного аллеля через  
мужской или женский  
гаметогенез

3. *Антиципация* – нарастание  
тяжести течения заболевания  
в ряду поколений

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

Так, было показано, что в основе *миотонической дистрофии* лежит экспансия CTG-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* и др.

# ***Болезнь Альцгеймера***

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

В большинстве развитых стран болезнью Альцгеймера страдает 10-15% населения в возрасте свыше 65 лет.

В 25% случаев первые симптомы заболевания становятся очевидны до 65 лет – это предстарческие формы

При этом заболевании  
наблюдается  
прогрессирующее снижение  
памяти, расстройство речи,  
распад интеллекта и  
психической деятельности,  
обусловленные атрофией  
кортикальных отделов мозга и  
гибелью холинергических  
нейронов

При патологоанатомическом анализе биоптатов мозга больных наблюдаются обширные зоны поражения нейронов, преимущественно в гиппокампе и нижней теменной области

Две патоморфологические особенности характеризуют мозг пациентов: *старческие бляшки* и *нейрофибрилярные узлы*. Старческие бляшки располагаются в аксонах вокруг экстраклеточных отложений небольшого 4-кД  $\beta$ -амилоидного пептида ( $A\beta$ )

В дистрофических аксонах  
выявляются локальные накопления  
аномальных  
внутрицитоплазматических  
филамент, состоящих главным  
образом из  
гиперфосфорилированных изоформ  
белка *tau*.

Иммунореактивные формы тау  
появляются во многих нейронах,  
расположенных в зонах первичного  
поражения мозга болезни

На протяжении многих лет  
обсуждаются два основных  
альтернативных механизма  
патогенеза заболевания, связанных с  
аномальной агрегацией двух белков:  
амилоид-бета-протеина (A $\beta$ ),  
являющегося главным компонентом  
экстраклеточных амилоидных  
отложений, и тау-протеина,  
образующего в нейронах  
нейрофибрилярные клубки

В большинстве случаев  
заболевание носит  
спорадический характер и не  
является наследственным.  
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 $\beta$

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 $\beta$**  образуется в  
результате протеолитического  
расщепления APP.

A $\beta$  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 А $\beta$ -амилоид. Они изменяют метаболизм *APP* таким образом, что образуется *избыток А $\beta$*  и/или *более длинные формы А $\beta$ (42)*. Это и приводит к отложению амилоида в мозге больных

В локусе AD2 расположен ген *аполипопротеина E* (APOE).

У некоторых больных с мутациями в гене APP болезнь дебютирует в более раннем возрасте в присутствии полиморфного аллеля E4 гена APOE

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 – *пресенелин 1*

Третий ген, ответственный за семейные формы БА — *PS2*, кодирующий *пресенилин 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 $\beta$**

Согласно гипотезе

*«амилоидного каскада»*

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

Однако аномальный фолдинг и агрегация белков не могут в настоящее время однозначно объяснить фундаментальную патогенетическую основу БА.

Вполне возможно, что процессы агрегации белков представляют собой важную, но лишь вторичную или сопутствующую ступень в развитии заболевания

Между тем этот вопрос является первоочередным для разработки стратегии лечения БА.

В настоящее время неизвестно ни одного фармакологического препарата, который мог хотя бы замедлить течение этого фатального заболевания

***Благодарю  
за внимание***