

Геномные аномалии при аутизме: поиск биомаркеров с помощью молекулярно–генетических технологий

Профессор РАН, д.б.н. Юров Иван Юрьевич



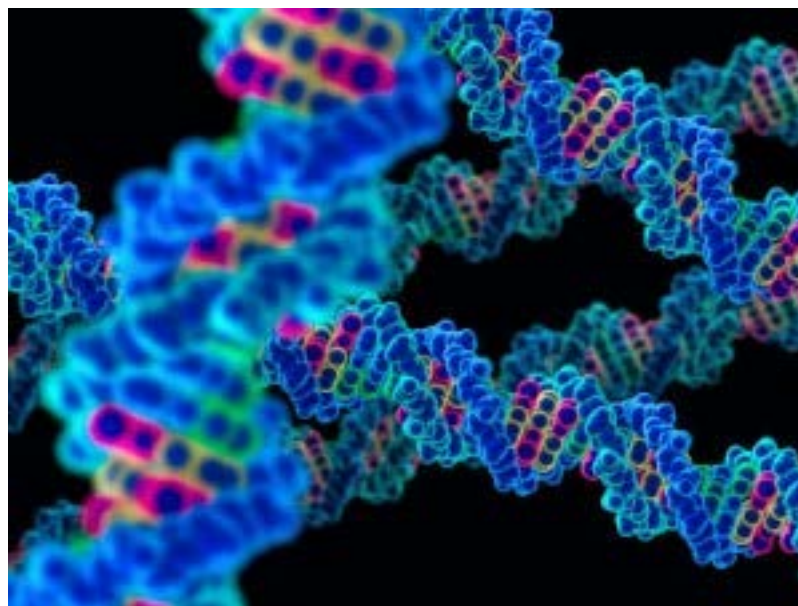
Докладчик: к.б.н. Зеленова Мария Александровна

- *Лаборатория молекулярной генетики и цитогеномики мозга имени проф. Ю.Б. Юрова, ФГБНУ Научный центр психического здоровья*
- *Лаборатория молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний, обособленное структурное подразделение "Научно-исследовательский клинический институт педиатрии" РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

Этиология заболевания. Генетические причины.

Распространенность 1:100 – 1:150

Около 50% -
генетические
факторы



Сопутствующие
заболевания:

70% - умственная
отсталость

25% - эпилепсия

Более 150 генных и хромосомных болезней,
ассоциированных с РАС

Типы нарушений генома при РАС

Изменение числа и структуры хромосом

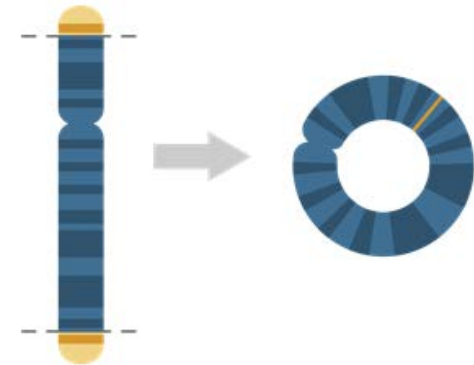
Анеуплоидия ~0,5 – 0,6%



21

Синдром Дауна:
5-7% пациентов с РАС

Кольцевая хромосома ~0,3%

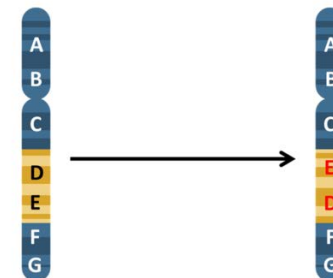
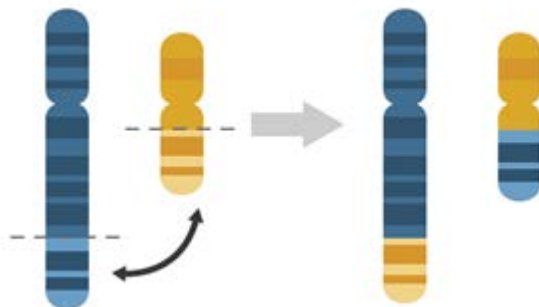


Транслокация

+

Инверсия

= ~1,26%



Buckley, S. (2005) Autism and Down syndrome. *Down Syndrome News and Update*, 4(4), 114-120.

Marshall C. R. et al. *The American Journal of Human Genetics*. – 2008. – Т. 82. – №. 2. – С. 477-488.

Типы нарушений генома при РАС

Структурные хромосомные аномалии и вариации числа копий последовательностей ДНК (CNV - copy number variation)

Делеция

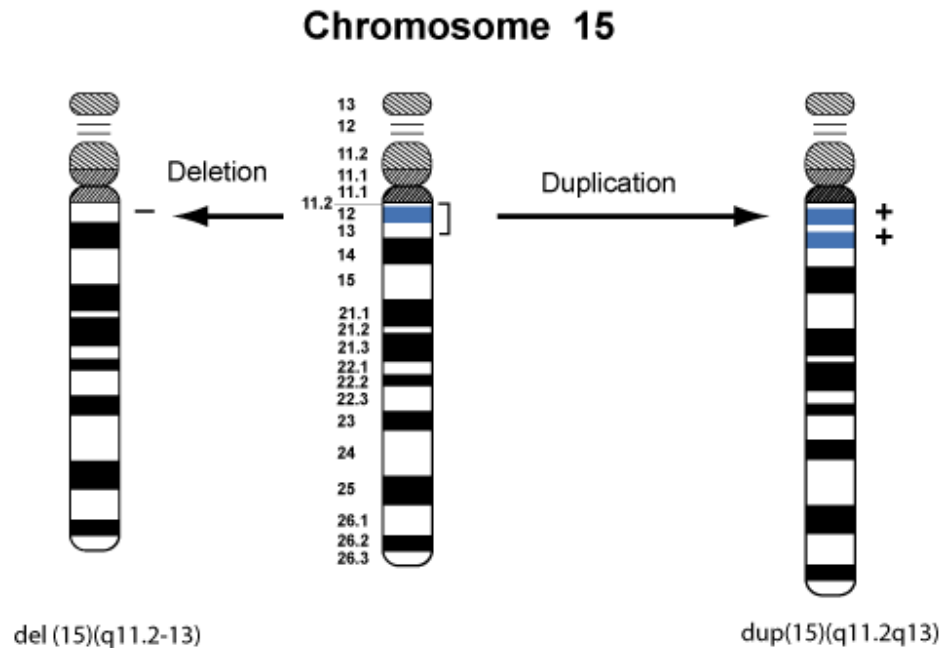
Дупликация

Синдром Ангельмана

Делеция в участке 15q11q13
материнской хромосомы 15;
мутации/CNV в гене *UBE3A*

Синдром Смита- Мажениса

Делеция 17p11.2,
мутации/CNV в гене
RAI1



Дупликация
15q11-q13

до 50%

Типы нарушений генома при РАС

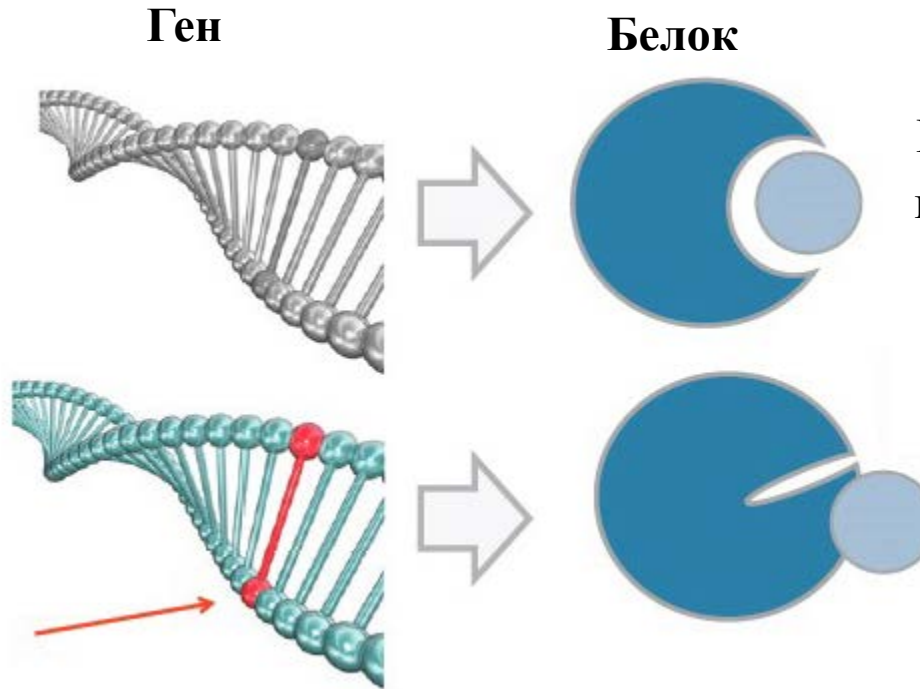
Генные мутации

(например, SNP или однонуклеотидные полиморфные изменения генома)

Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (*FRAXA*)

Экспансия CGG повторов в участке Xq27.3 (ген *FMR1*)

SNP



Синдром Ретта
Мутации/делеции в гене *MECP2* (Xq28)

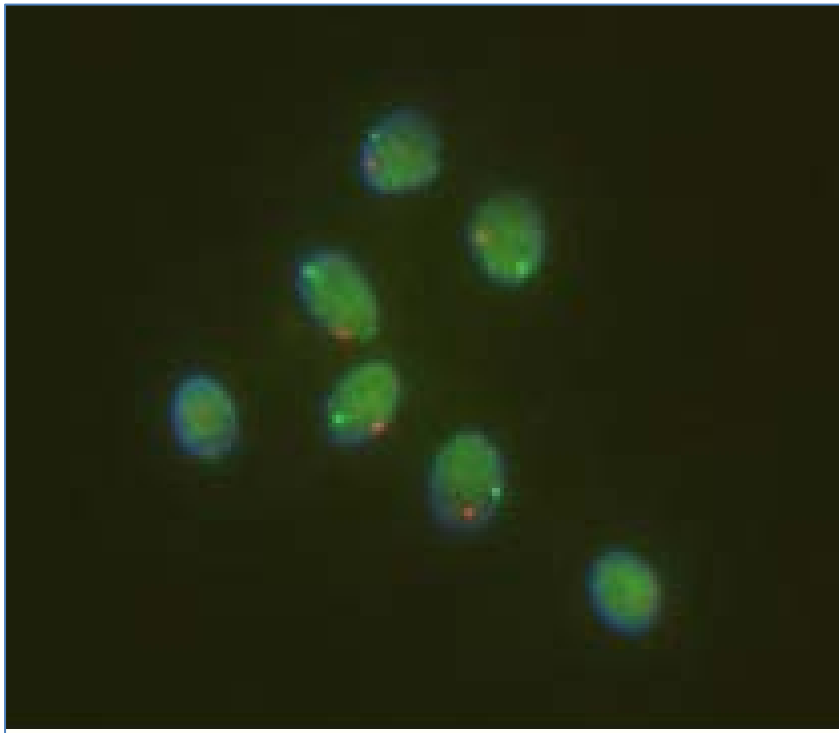
Синдром Фелан – Макдермид

Мутации/делеции в гене *SHANK3* (22q13.3)

Методы диагностики

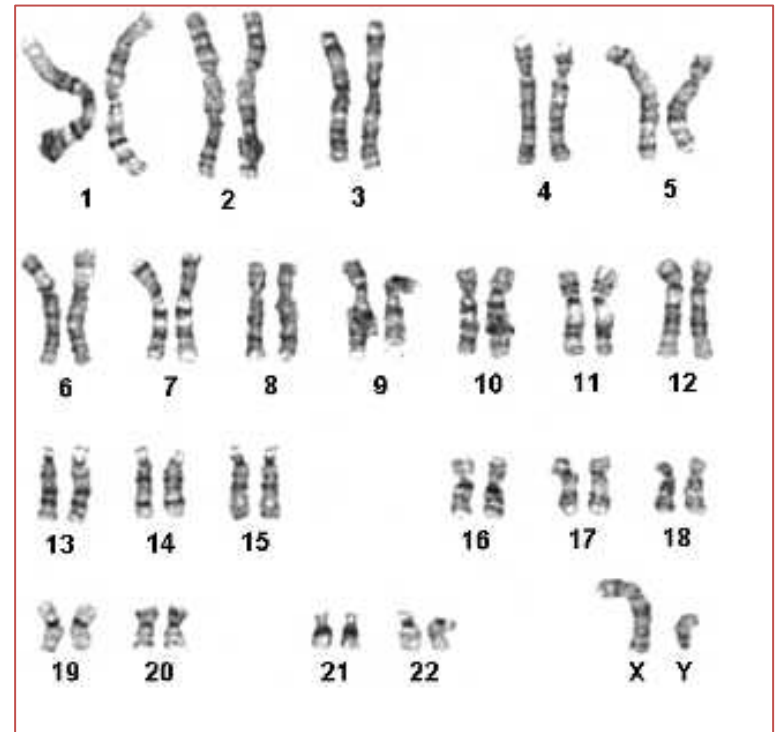
Перестройки генома от
100 тыс. пн.,
сбалансированные
перестройки

Флюоресцентная гибридизация *in situ*
(FISH)

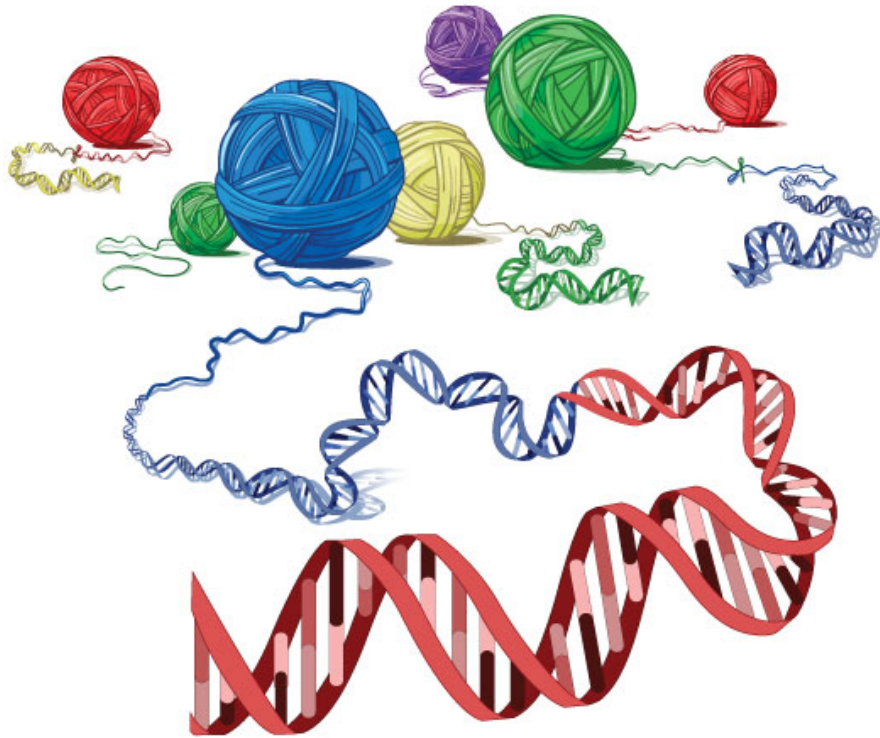


Анеуплоидия, крупные (>5-7
млн.пн) аномалии хромосом,
сбалансированные
перестройки

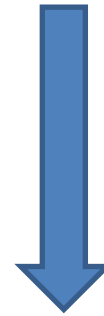
Стандартное
кариотипирование



Методы диагностики

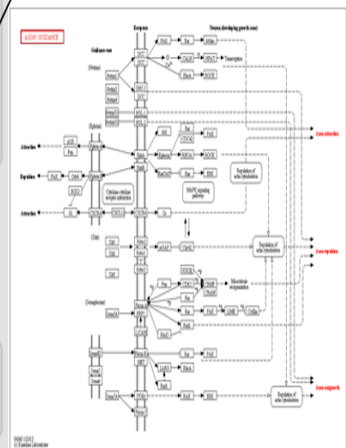
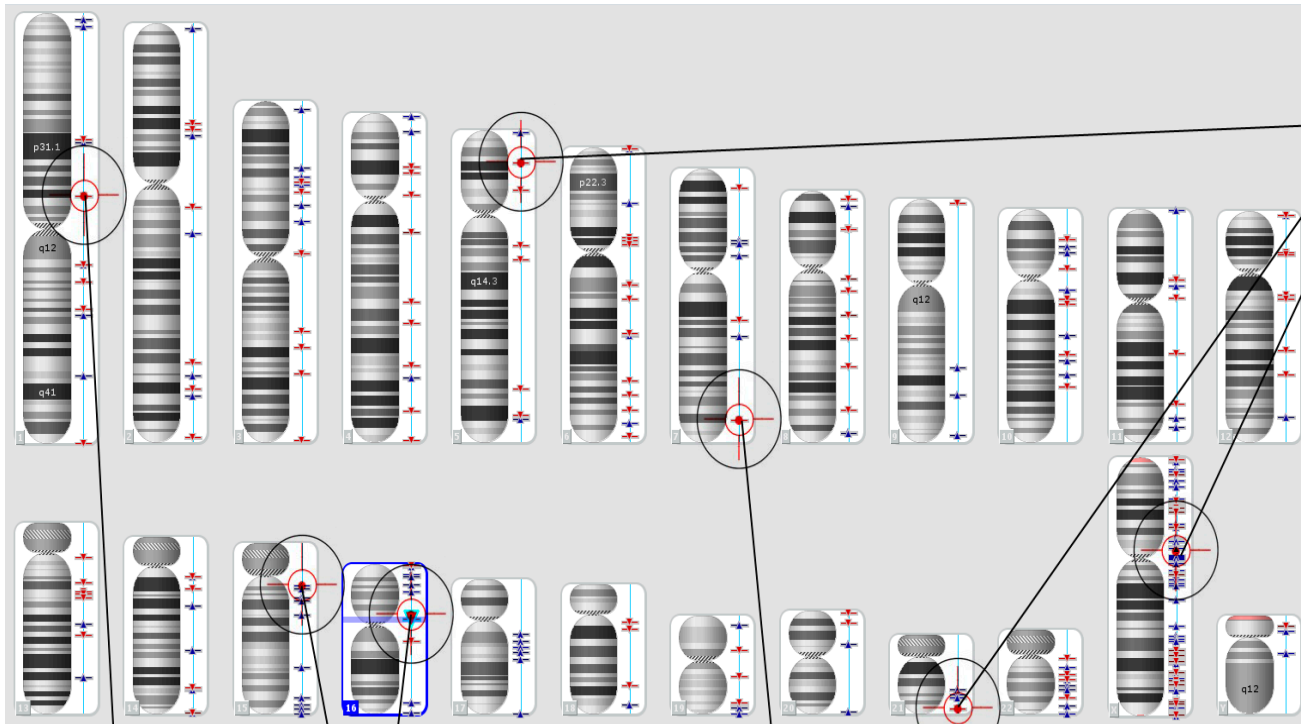


Генные мутации

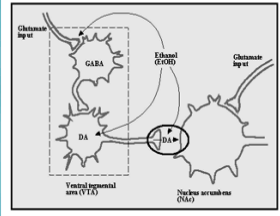


Полногеномное/полноэкзомное
секвенирование;
секвенирование отдельных
ГЕНОВ

Биоинформатический анализ. Геномные сети (молекулярные процессы).



**Стабильность
генома**



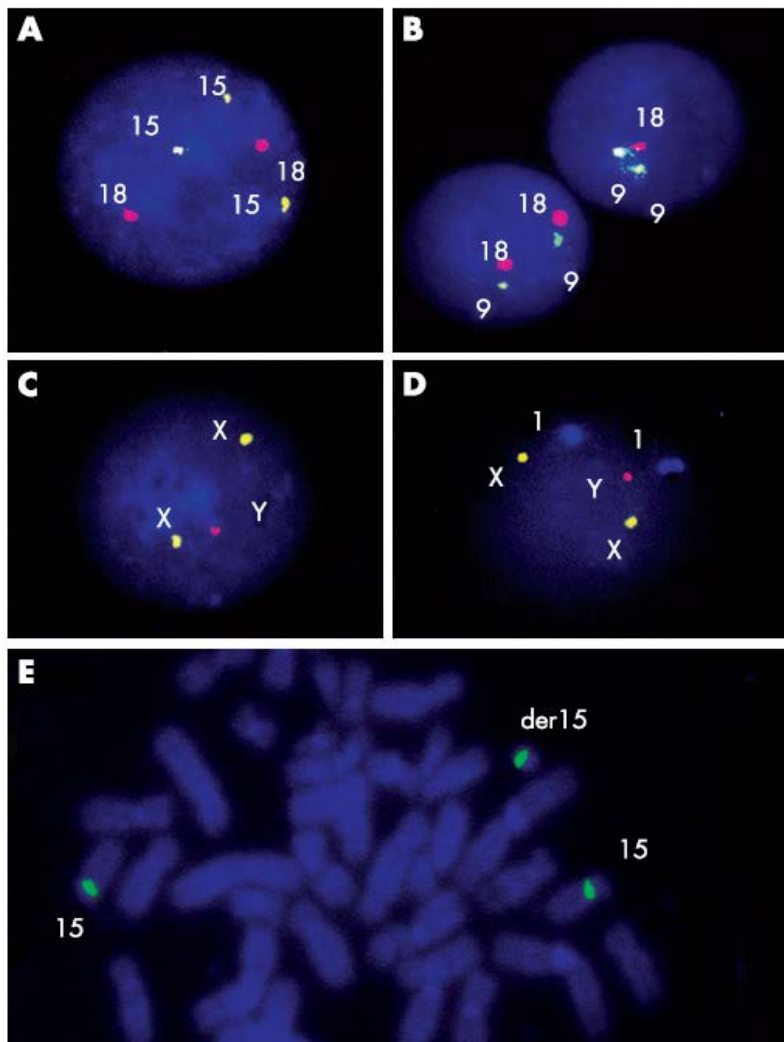
!!!
**FOR EACH
PATHWAY**



Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy

Y B Yurov, S G Vorsanova, I Y Iourov, I A Demidova, A K Beresheva, V S Kravetz, V V Monakhov, A D Kolotii, V Y Voinova-Ulas, N L Gorbachevskaya

J Med Genet 2007;44:521-525. doi: 10.1136/jmg.2007.049312



Научная значимость генетических исследований

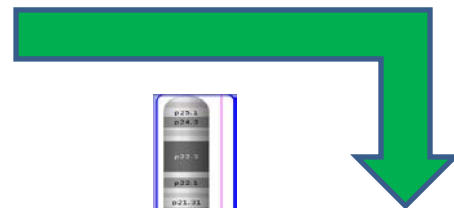
Аутизм:

В клетках крови 19 (16%) из 116 детей с аутизмом наблюдался низкопроцентный мозаицизм (анеуплоидия) с участием хромосом 9, 15, 18 и X.

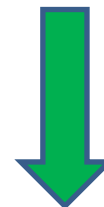
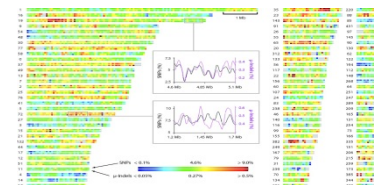
Геномика → персонифицированная медицина



- «Осмотр» клинического генетика. Описание фенотипических и поведенческих особенностей.



- Генетическая диагностика



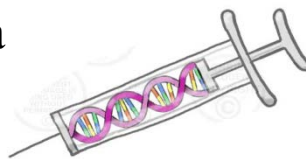
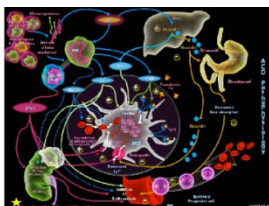
- Выявление хромосомных аномалий, CNV, генных мутаций, генов и процессов-кандидатов



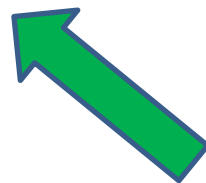
- Выявление механизмов заболевания



- Влияние на метаболические процессы

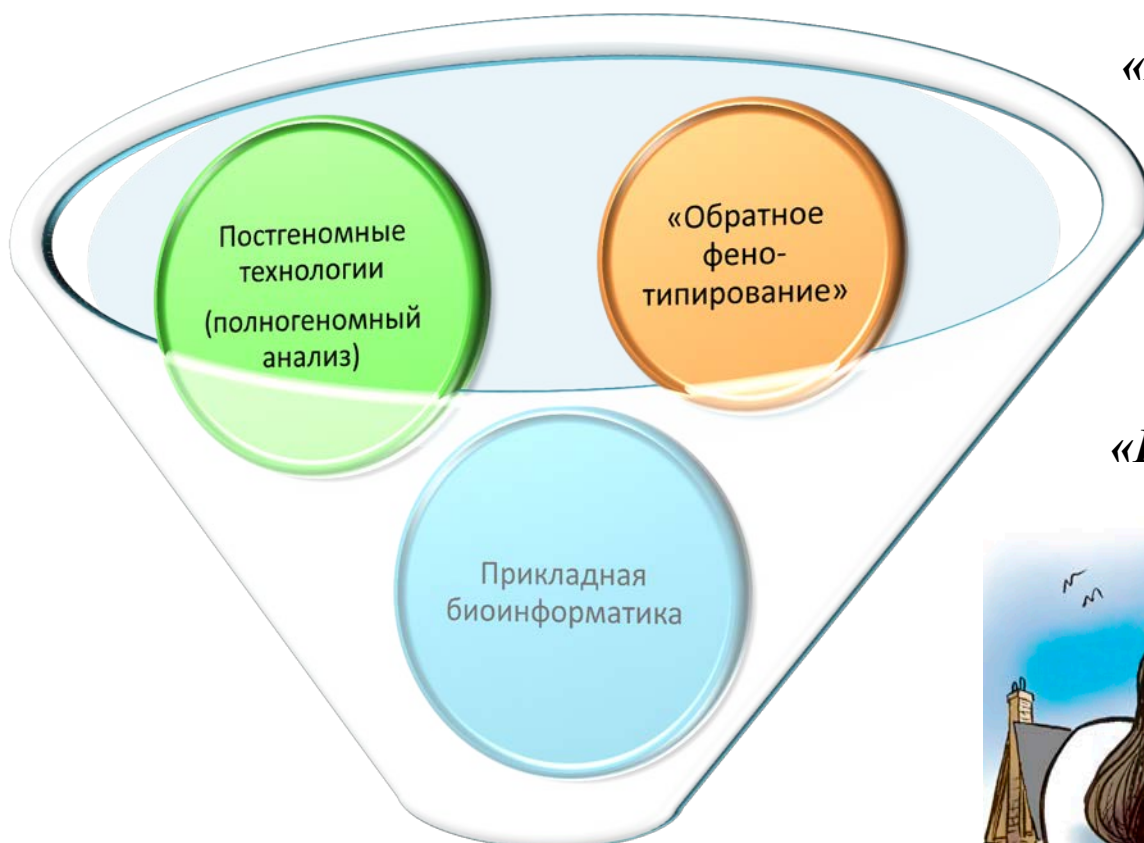


- Влияние на таргетные молекулы



- Влияние на клиническую генетику. Описание фенотипических и поведенческих особенностей.

Трансляционная медицина



«МОЛЕКУЛЯРНЫЙ» ДИАГНОЗ



«ВЕДЕНИЕ» ПАЦИЕНТА

ВНЕДРЕНИЕ



Персонализированная медицина



RESEARCH

Open Access

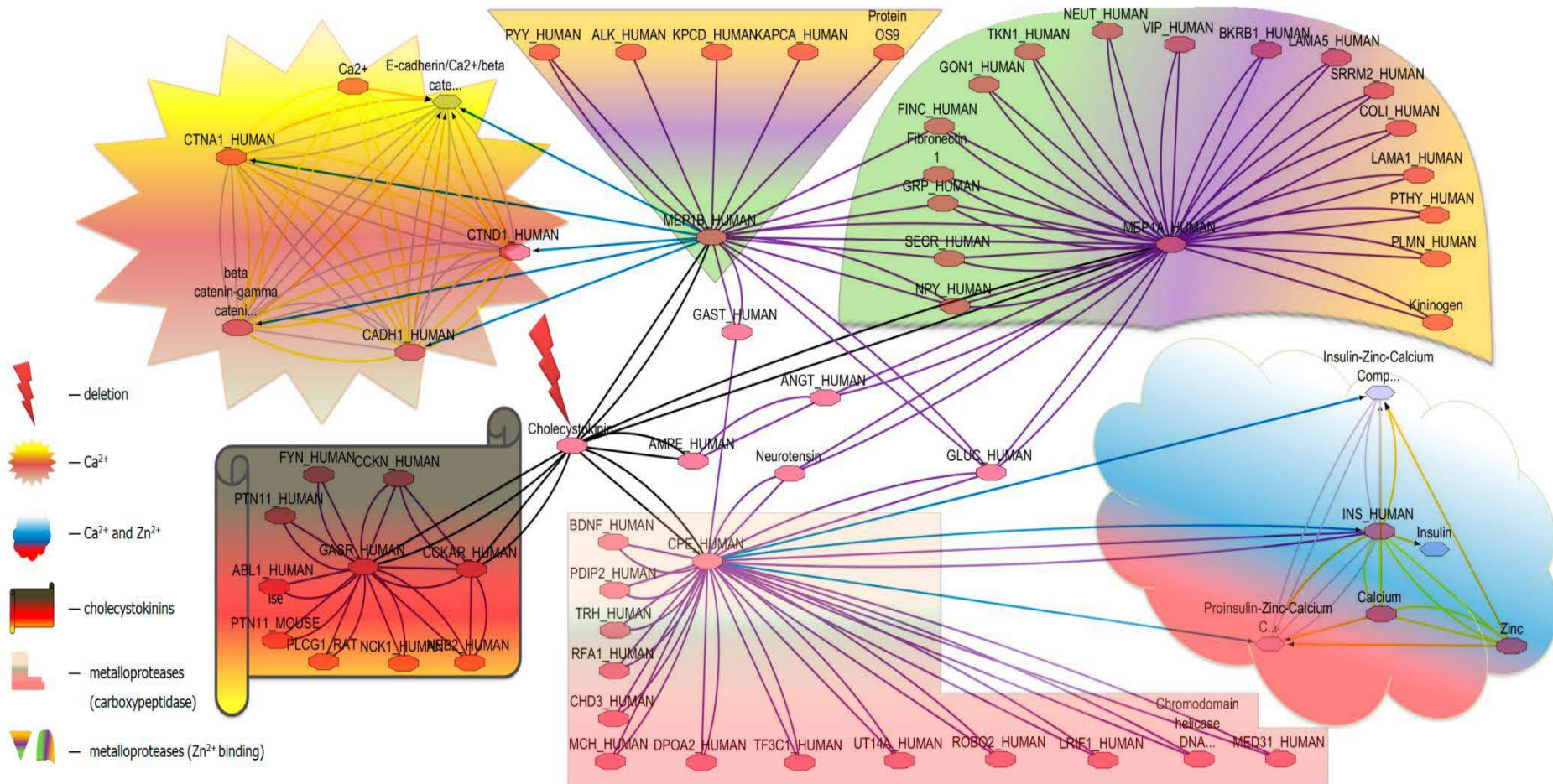
3p22.1p21.31 microdeletion identifies *CCK* as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances



Ivan Y. Iourov^{1,2,3*}, Svetlana G. Vorsanova^{1,2,4}, Victoria Y. Voinova^{1,2,4} and Yuri B. Yurov^{1,2,4}

IMPACT
FACTOR
2.66

Наш опыт: трансляционное исследование



Терапия после геномных исследований: пример из литературы



Ген *GRIN1*
(глутаматный рецептор,
ионотропный, N-метил - D-
аспартат, субъединица 1)



Миссенс - мутация

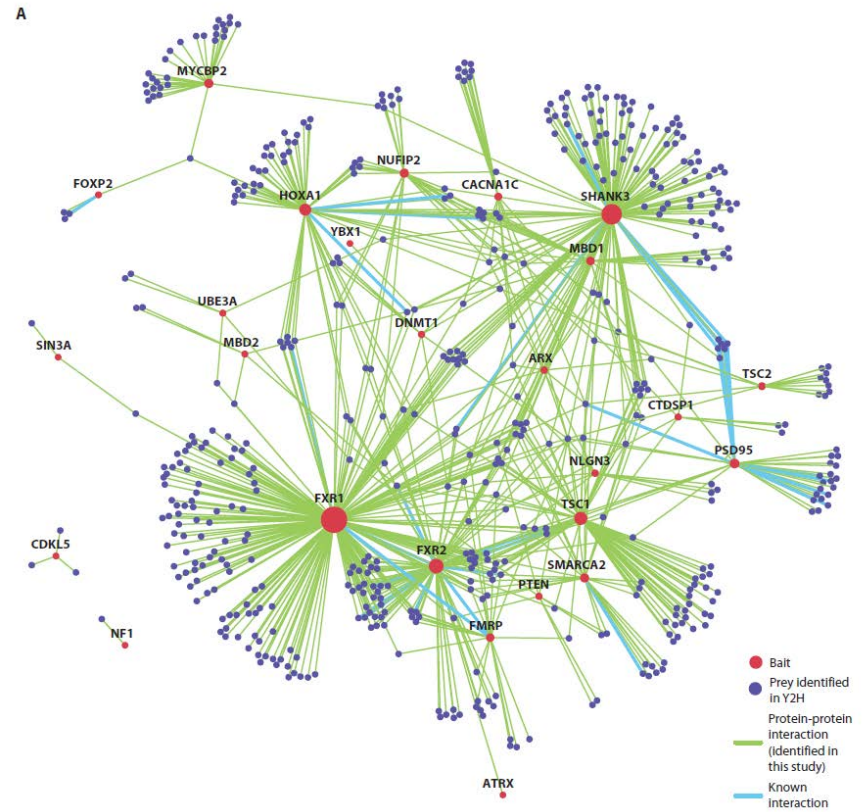
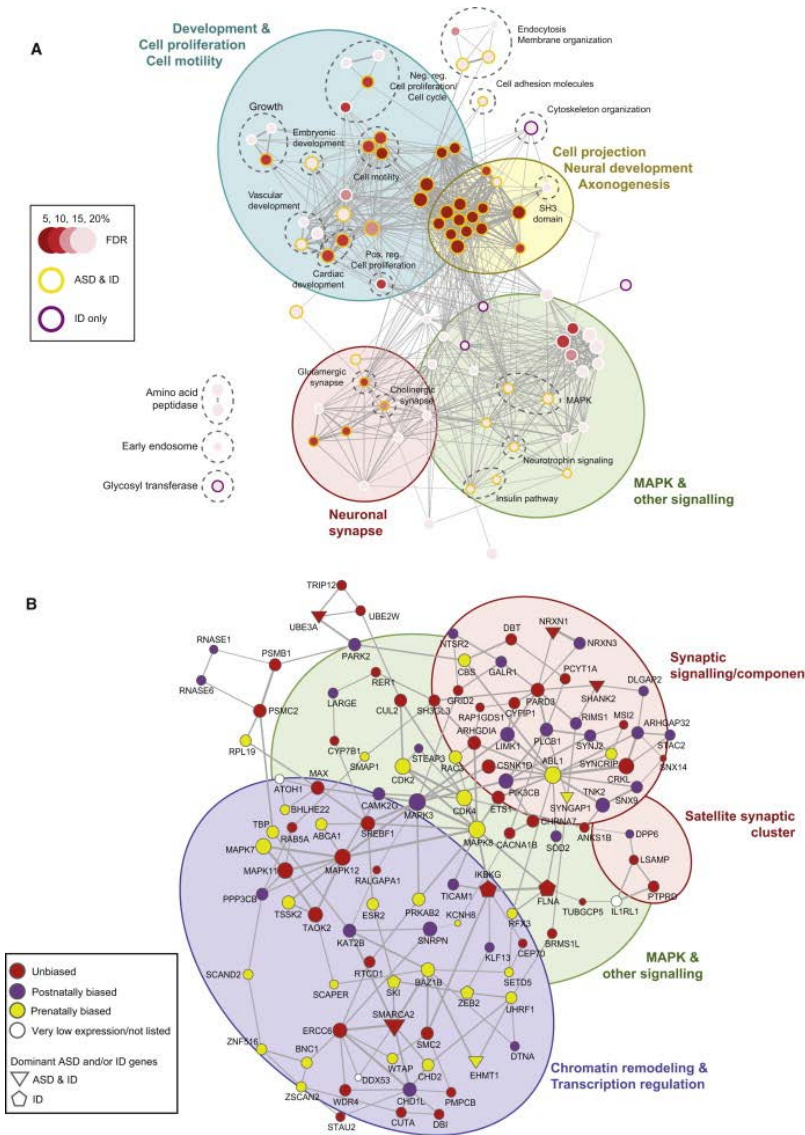


Мемантин
(селективный блокатор N-
метил-D-аспартат
(NMDA) — глутаматных
рецепторов)

**Personalized therapy in a *GRIN1* mutated girl with
intellectual disability and epilepsy**

Papa et al. *Clinical Dysmorphology*: 2018 – V.27 – I.1 - p 18–20

Не гены, а процессы – кандидаты!!

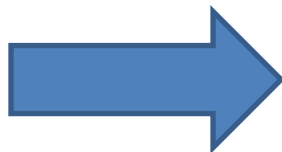


Sakai Y. et al. Protein interactome reveals converging molecular pathways among autism disorders //Science translational medicine. – 2011. – T. 3. – №. 86. – C. 86ra49-86ra49.

Pinto D. et al. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders //The American Journal of Human Genetics. – 2014. – T. 94. – №. 5. – C. 677-694.

Медико-генетическое консультирование

1. Анализ родословной, клиническое описание пациента, предварительный диагноз. Направление на генетические исследования.



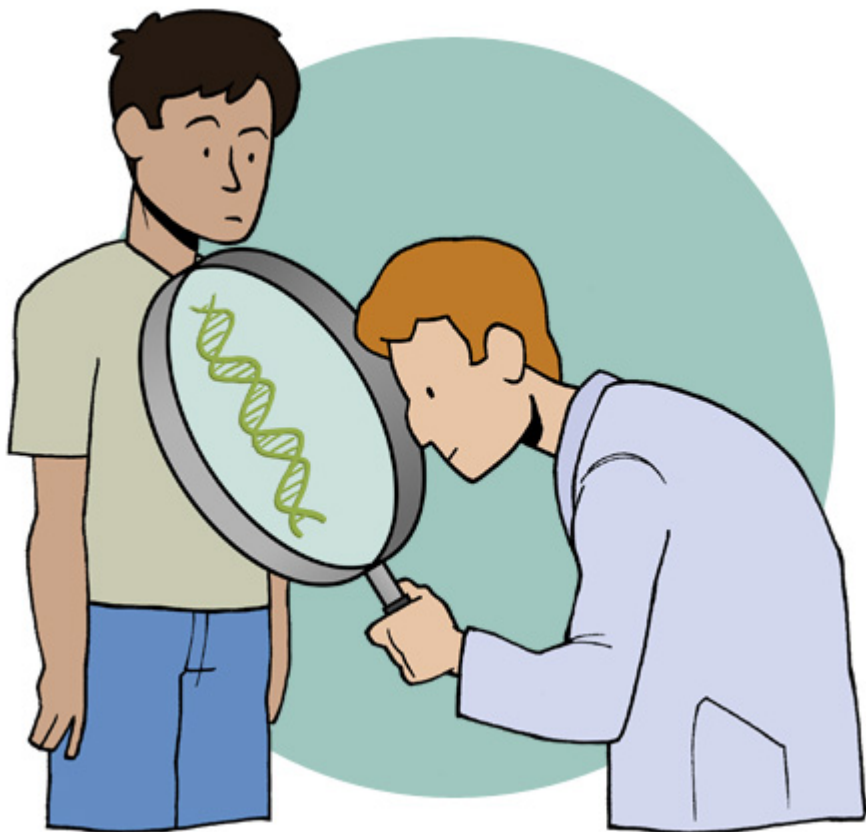
2. Интерпретация результатов генетических исследований.

3. Определение прогноза заболевания для пациента.

4. Определение вероятности повторения заболевания в семье.

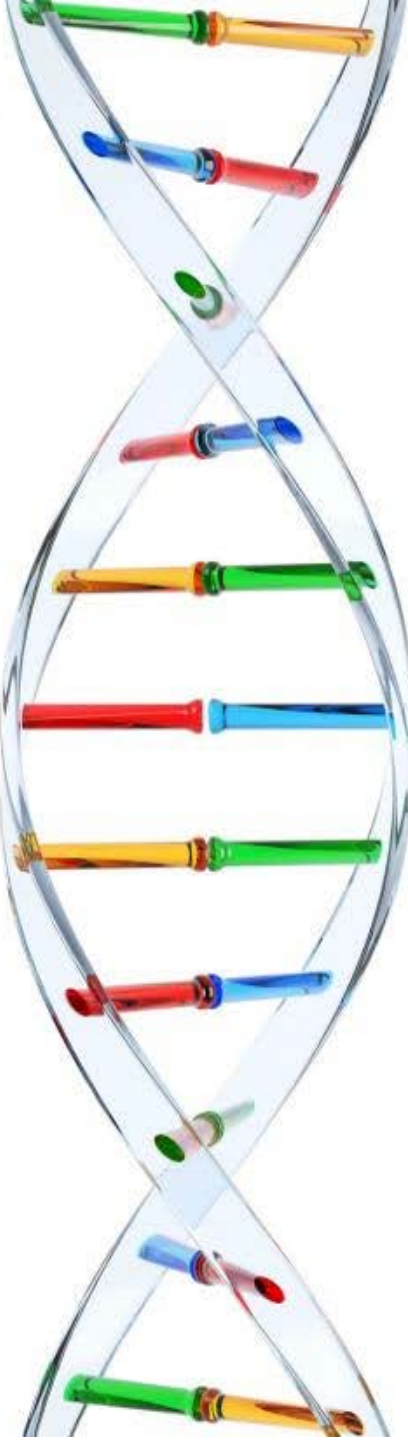
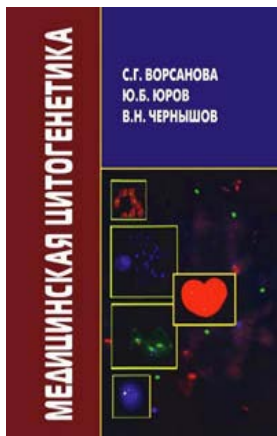
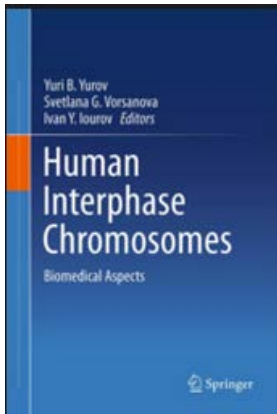
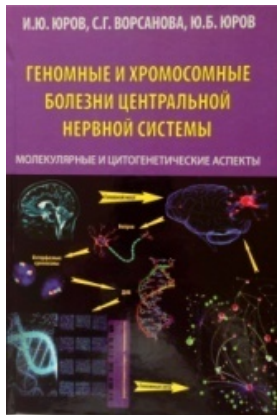
5. Назначение медикаментозной терапии.

6. Рекомендации.



Заключение

- Генетические причины могут выявляться в ~ 50% случаев РАС.
- РАС могут наблюдаться при различных нарушениях генома (нет «гена аутизма»).
- Генетических причин заболевания может быть несколько одновременно.
- Многие гены, ассоциированные с аутизмом, могут быть объединены в геномные сети, изменение которых лежит в основе нарушения функционирования головного мозга.
- Для выбора терапии необходимо знать молекулярные и клеточные механизмы заболевания.
- Медико-генетическое консультирование – неотъемлемая часть корректного «ведения» пациента.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

д.б.н., проф РАН. Юров И.Ю.
ivan.iourov@gmail.com
ФГБНУ «НЦПЗ»
Лаб. молекулярной генетики и
цитогеномики мозга
им проф. Ю.Б. Юрова

