



НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АУТИЗМА

Н.Л. Горбачевская, д.б.н., профессор

Научная лаборатория ФРЦ по организации комплексного
сопровождения детей с РАС , МГППУ:

Александр Сорокин,

Дарья Переверзева,

Светлана Тюшкевич,

Елизавета Давыдова,

Камилла Данилина,

Ульяна Мамохина,

Ксения Салимова

Москва, 2018





Нейробиологические исследования РАС.

Нейроанатомия и нейроморфология

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) предполагает прямое измерение органического поражения структур головного мозга.
- Diffusion Tensor Imaging (DTI) измеряет целостность участков белого вещества в головном мозге.
- Функциональная нейровизуализация (fMRI) обеспечивает измерение кровотока в головном мозге, которое можно оценить во время выполнения различных задач.
- Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) измеряет метаболические изменения в головном мозге . Менее распространенный и редко используемый у маленьких детей из-за использования радиоизотопов,
- Технология Near Infrared Spectroscopy (NIRS) - это метод измерения светопоглощения в мозге для оценки изменений кровотока
- **ЭЭГ-исследования**





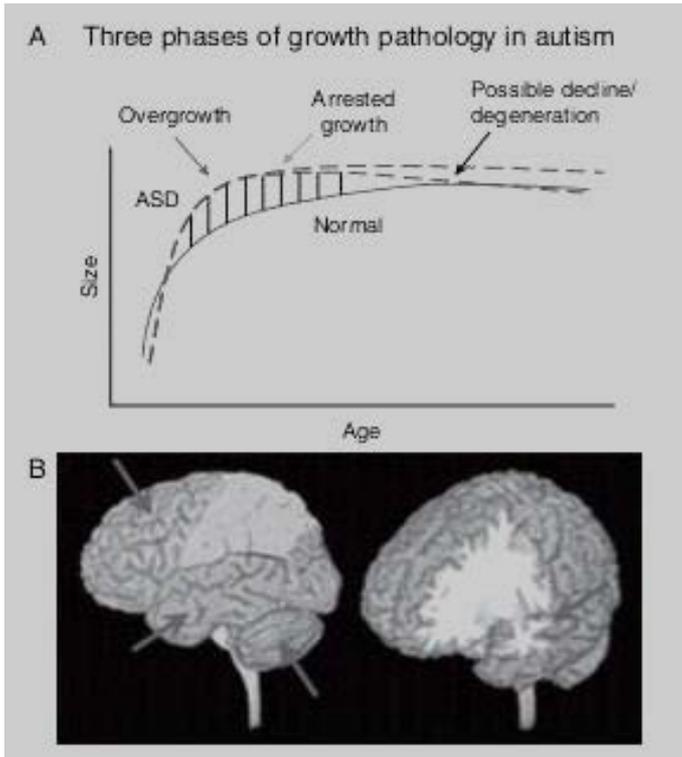
Нейроанатомия аутизма

- По данным лонгитюдных исследований было получено:
- Значительное увеличение размеров больших полушарий г.м. у детей 2-5 лет (Schumann, Bloss et al., 2010)
- Ускоренный темпа потери серого вещества в нескольких областях, включая кору лобных долей у аутичных детей старшего и предподросткового возраста (Hardan, Libove et al., 2009)
- Чрезмерный рост мозга в первые годы жизни, а также ускоренные темпы уменьшения объема мозга с возраста от 10 до 50 лет (Courchesne, Campbell et al., 2010)
- Уменьшение количества клеток Пуркинье (Baily et al,1998)
- Уменьшение числа пирамидных нейронов
- Уменьшение длины дендритов, особенно в лобной, височной и моторной коре. Увеличение числа корковых колонок при уменьшении их объема.
- Обнаружены размытые границы серого и белого вещества, что может быть результатом нетипичной пролиферации, дефектами в организации миграции нейронов в пре и постнатальном онтогенезе, неэффективным апоптозом, нарушением программы созреванием нейронов (Mann C. et al, 2018)

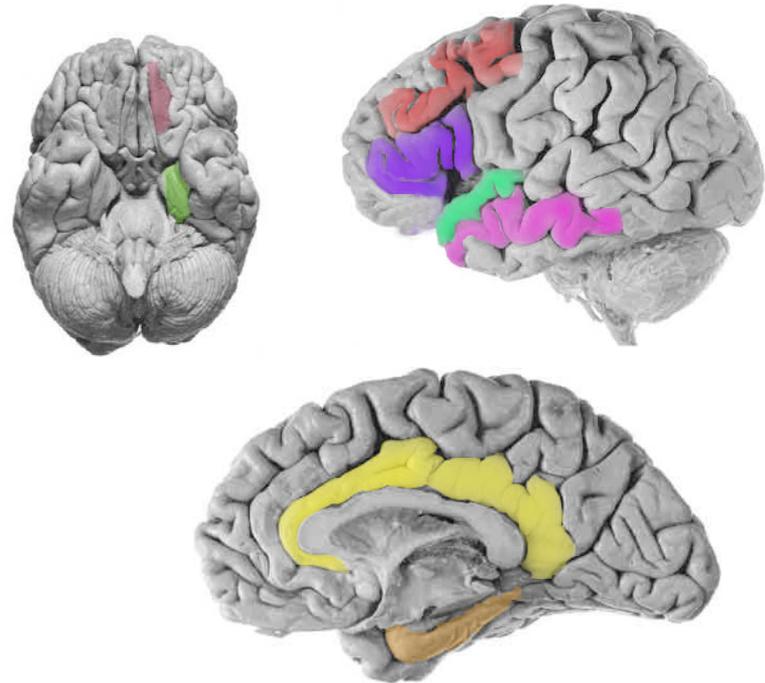




Атипичная траектория развития мозга при аутизме



Участки коры, размеры которых уменьшены у больных с аутизмом



Courchesne, E., Pierce, K., et al., (2007). Mapping early brain development in autism. *Neuron*, 56(2), 399-413. Philip RC, Dauvermann MR, et al., (2012) *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2012;36:901–942



Нейроанатомия аутизма. Основные результаты

1. Нарушения развития мозга возникают в самом раннем возрасте.
2. Основные модели аутизма указывают на атипичное развитие нейрональных связей между функциональными отделами мозга : чрезмерное увеличение локальных связей и дефицит удаленных связей. (Kana, R. K . *et al*, 2011; Emerson, R. W. *et al.*, 2017). Показаны нарушения связей соматосенсорной коры, зрительной коры и субкортикальных областей мозга при аутизме (Chen, C. P. *et al.* 2015).
3. До 3-х лет обнаруживается ускоренный рост лобной коры, височной коры и миндалевидного тела, затем остановка и нейродегенерация в подростковом возрасте.





Нейроанатомия аутизма



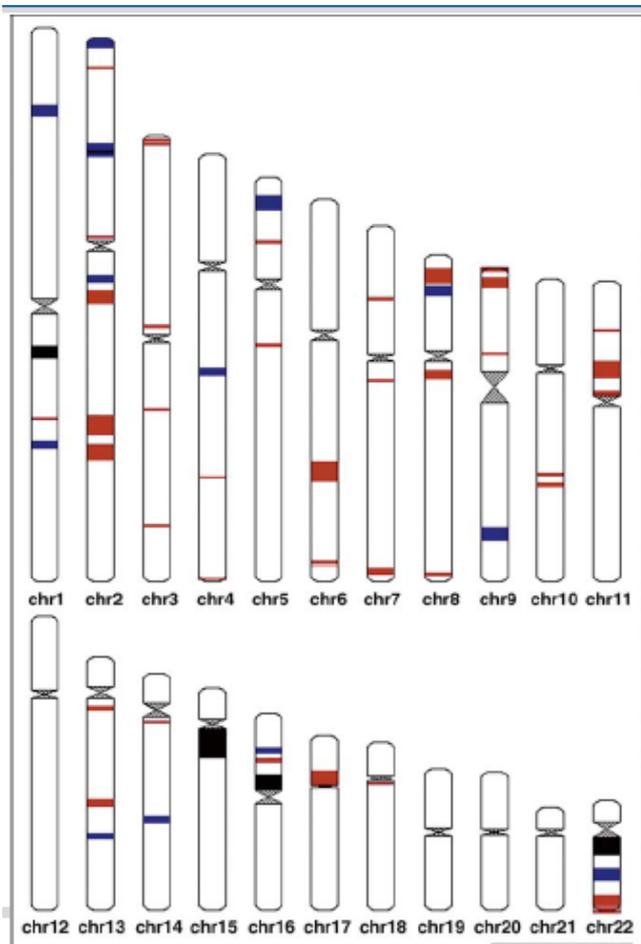
4. Выявлено, что микроструктурные нарушения фронто-лимбических функциональных связей в 6 месяцев жизни определяют способность к совместному вниманию (основа социальной коммуникации) в 9 месяцев жизни. (Elison, J. T. *et al.* (2013).
5. Нарушения микроструктурной организация мозолистого тела ассоциируется с трудностями зрительно-моторной координации 7-ми месячных детей, у которых впоследствии будет диагностирован аутизм (Elison, J. T. *et al.*, 2015)

Современные нейроанатомические исследования убедительно доказывают, что в основе поведенческих нарушений при аутизме лежит патология развития нейрональных структур мозга. К сожалению, эти современные методы исследования малоприменимы для массовой диагностики РАС.



Нейробиологические исследования РАС.

Генетические факторы аутизма

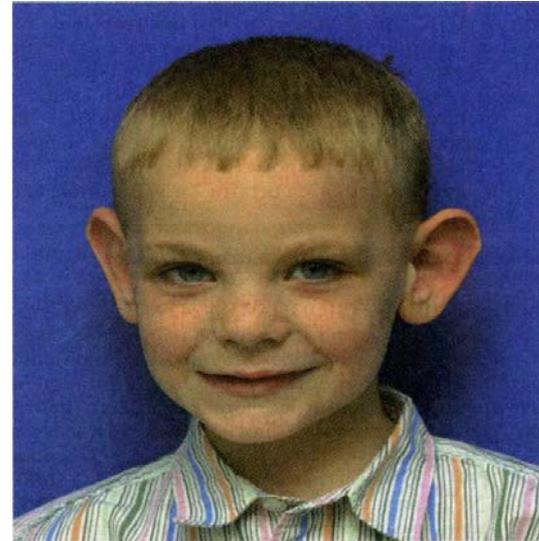


- Огромное количество самых разнообразных нарушений практически во всех хромосомах человека. Описано более 800 генов, ассоциированных с РАС.
- РАС, SCH, РАС и SCH
- Синдромы с одиночными генными мутациями и аутистическими симптомами значительно продвинули молекулярное и клеточное понимание расстройств спектра аутизма.



Синдромальные формы аутизма

- Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (FXS)
- Синдром премутации ФРАХА (FXS/AT)





Синдромальные формы аутизма

- Синдром Ретта
- Туберозный склероз





Синдромальные формы аутизма

- Нейрофиброматоз
- Синдром Ангельмана





Синдромальные формы аутизма

- Фенилкетонурия
- Вело-кардио-
фациальный
синдром





Синдром Мартина-Белл

Синдром умственной отсталости
сцепленной с ломкой хромосомой X
(FXS)



Синдром Мартина –Белл (FXS)



Частота заболевания-

- 1:2500 – 4000. Среди лиц с РАС от 4-х до 7 %. Заболевание описано Martin & Bell, 1943г как сцепленная с полом умственная отсталость со специфическими фенотипическими проявлениями. Vertkerk et.al, 1991- описали
- увеличенное число CGG повторов в промоторе гена **FMR1**, которое сопровождается гиперметилированием промотора и функциональным выключением гена. Продукт этого гена - белок FMRP необходим для регуляции синаптической передачи. От 60% до 90% детей с FXS имеют расстройства аутистического спектра.





Механизм мутации гена *FMR1*



Норма



Премутация



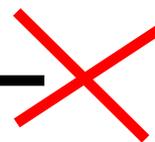
Мутация



Метили-
рованная
полная
мутация



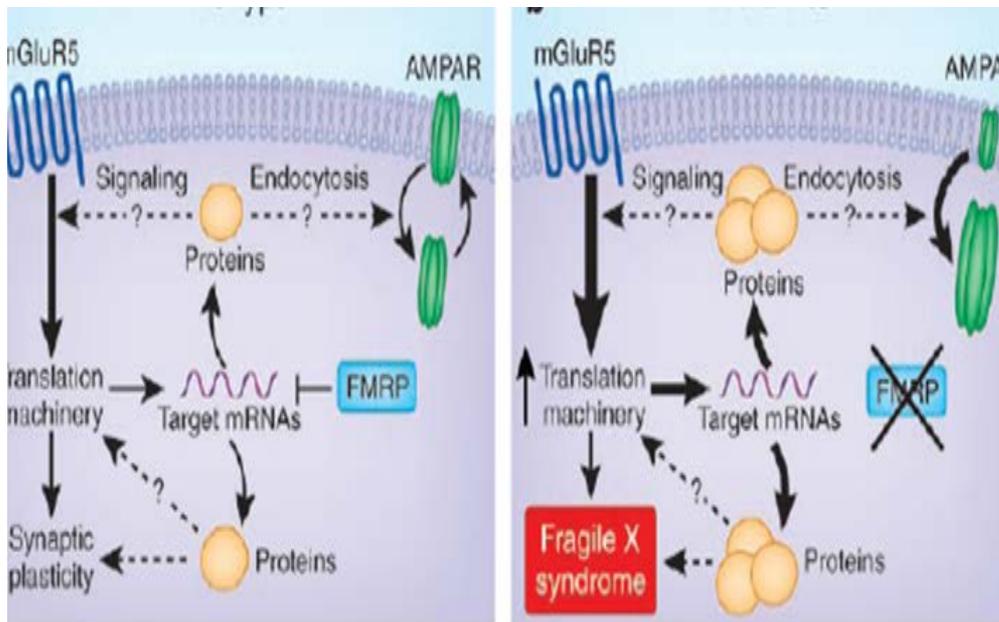
ДНК



Транскрипция
блокируется,
FMR1-белок
не образуется



Патогенез. Отсутствие выработки первичного продукта при синдроме Мартина -Белл



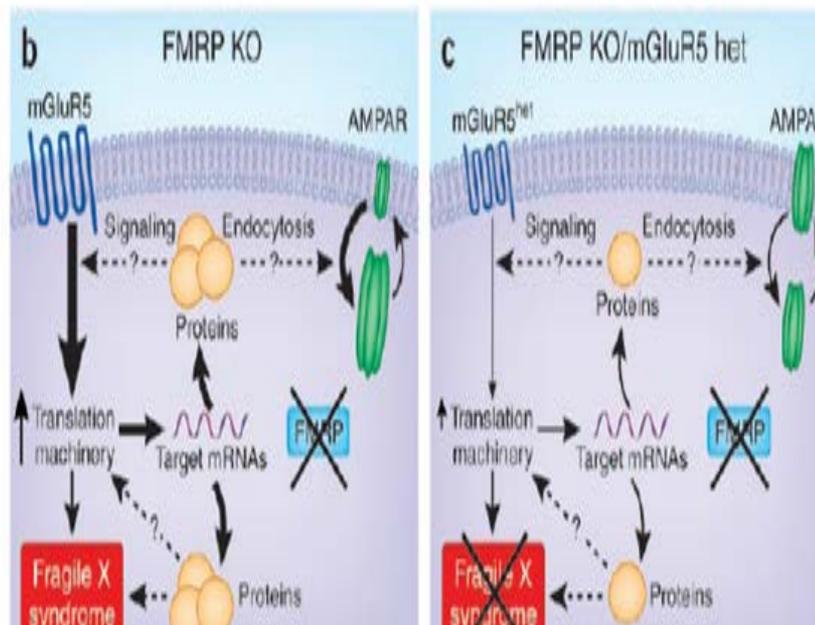
Отсутствие белка FMRP приводит к значительному увеличению долговременной депрессии в нейроне, что ведет к морфологическим изменениям шипиков и нарушению синаптических связей.

Особенно страдают нейронные сети гиппокампа и мозжечка. Количество белка FMRP отчетливо коррелирует с уровнем интеллекта



Исследования на животных с отсутствием гена FMR1 - путь к терапии

- Огромный прогресс в понимании биологических механизмов синдрома позволил тестировать новые препараты, действие которых основано на понимании механизма нарушений, лежащих в основе расстройства.
- Уменьшение уровня mGluR5 приводит у мышей к реверсии практически всех симптомов FXS. Это важное подтверждение теории и надежда на терапию у пациентов с FXS и с другими формами РАС





Синдром Мартина-Белл (FXS)

Проведение генетических тестов на наличие мутации в гене *FMR1* необходимо **для каждого ребенка** с задержкой развития, нарушениями в обучении, и, особенно, нарушениями аутистического спектра и интеллектуальными нарушениями. Правильно поставленный диагноз позволит подобрать адекватную терапию и даст возможность предотвратить повторные случаи FXS в семье.





Кому нужно проводить скрининг на премутацию?

Целесообразно также проверять количество **CGG** повторов гена **FMR1**

1. У женщин с бесплодием или ранней менопаузой.
2. У пожилых людей, проявляющих ранние симптомы болезни Паркинсона, тремор или когнитивную дисфункцию





Синдром Ретта (РТТ).



- Синдром Ретта это тяжелое наследственное заболевание проявляющееся в нарушении развития нервной системы и поражающем, преимущественно, девочек в возрасте 6-18 мес. Частота встречаемости заболевания составляет 1: 10000 новорожденных девочек (Hagberg В Hagberg G., 1997). Заболевание характеризуется стадийностью течения :1-стадия-остановка развития, 2 –регресс с потерей речи и моторных навыков, 3- псевдостационарная , 4-потеря навыков ходьбы.

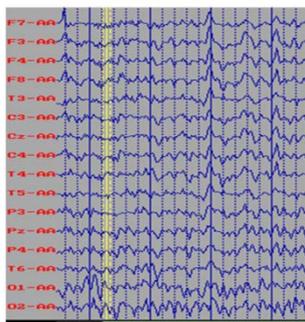




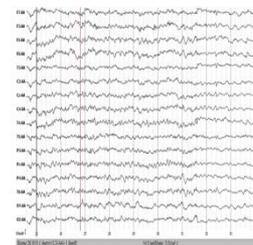
4 стадии синдрома Ретта



Первая стадия заболевания



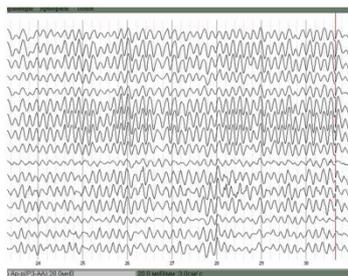
Вторая стадия- период регресса



Синдром Ретта. 3-я стадия

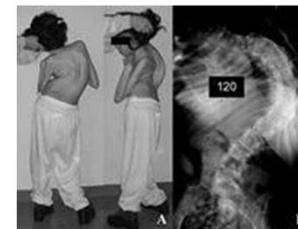


ЭЭГ ребенка с РТТ



Четвертая стадия синдрома Ретта

Мультифокальные очаги





Открытие мутации гена MeCP2



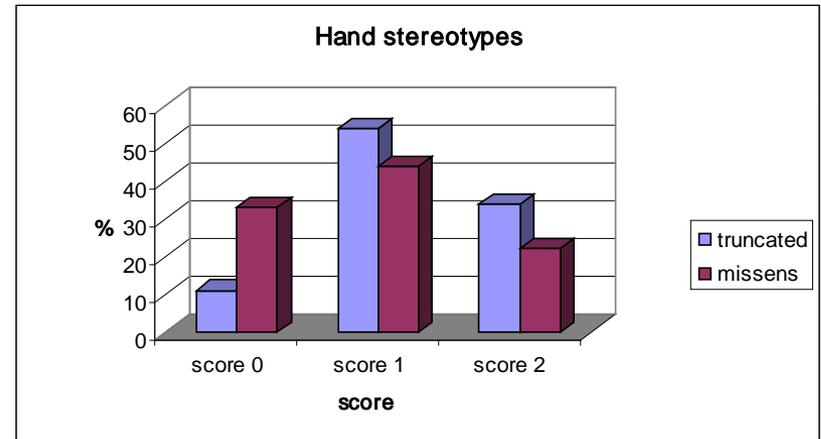
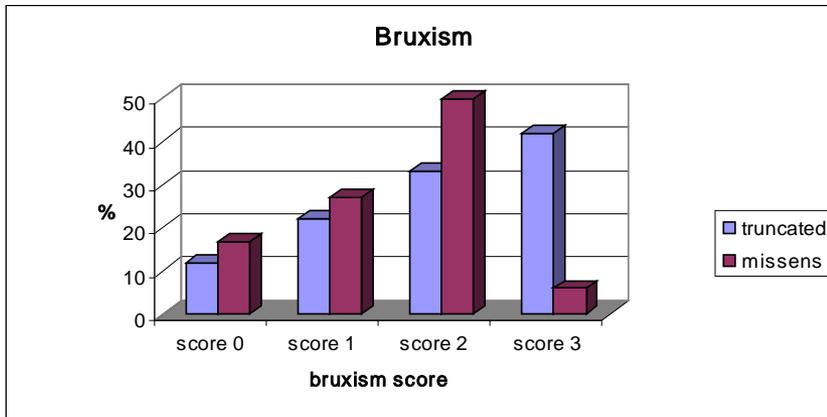
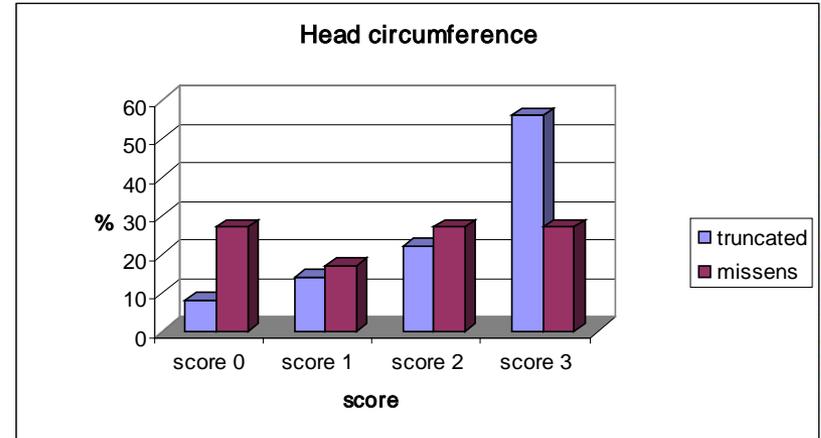
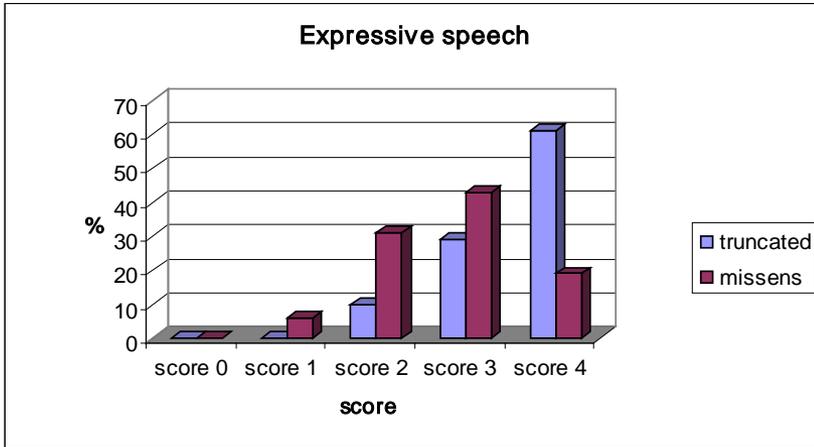
Huda Y. Zoghbi

- В октябре 1999 года исследователи College of Medicine & Stanford под руководством Huda Y. Zoghbi описали мутацию в гене MeCP2, локализованном в хромосоме X (X,28q).
- Мутация спорадическая, частота повторных случаев в семье не выше популяционной. **Тяжесть клинических проявлений при синдроме Ретта определяется типом и положением мутации, а также статусом инактивации хромосомы X.**



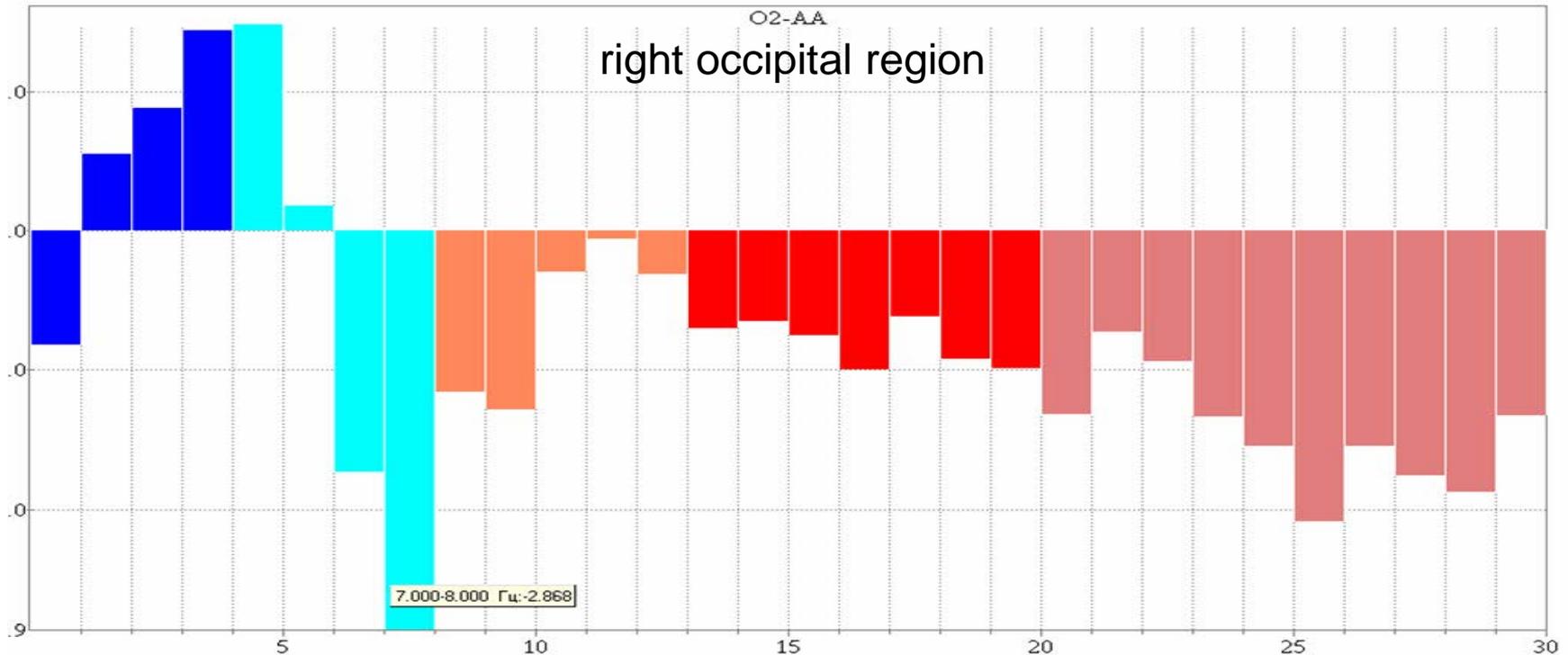


Корреляция клинических данных с типом мутации. Патологические знаки более всего выражены при обрывающей мутации (В.Ю.Воинова и др., 2007)





Сравнение спектральных характеристик ЭЭГ у детей с синдромом Ретта с обрывающей мутацией и мутацией замены.



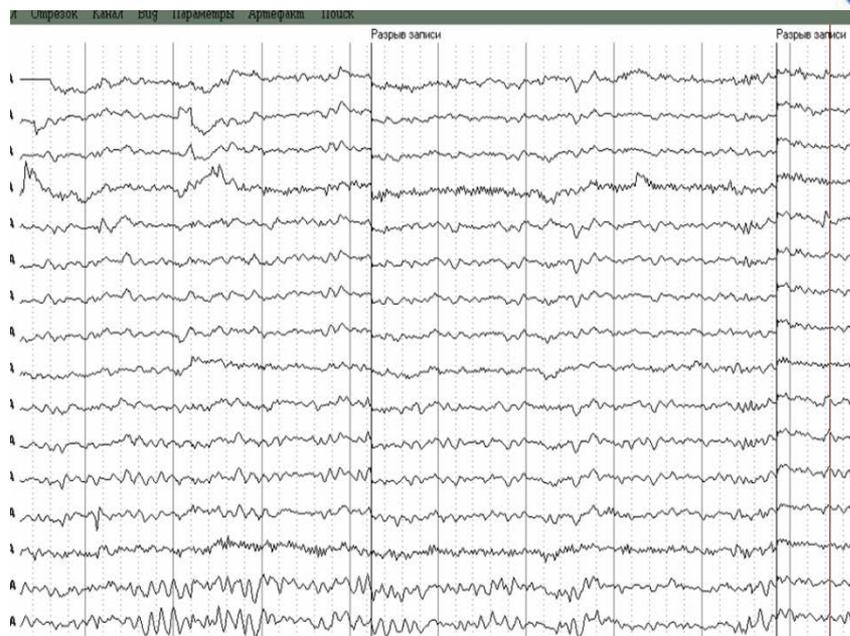
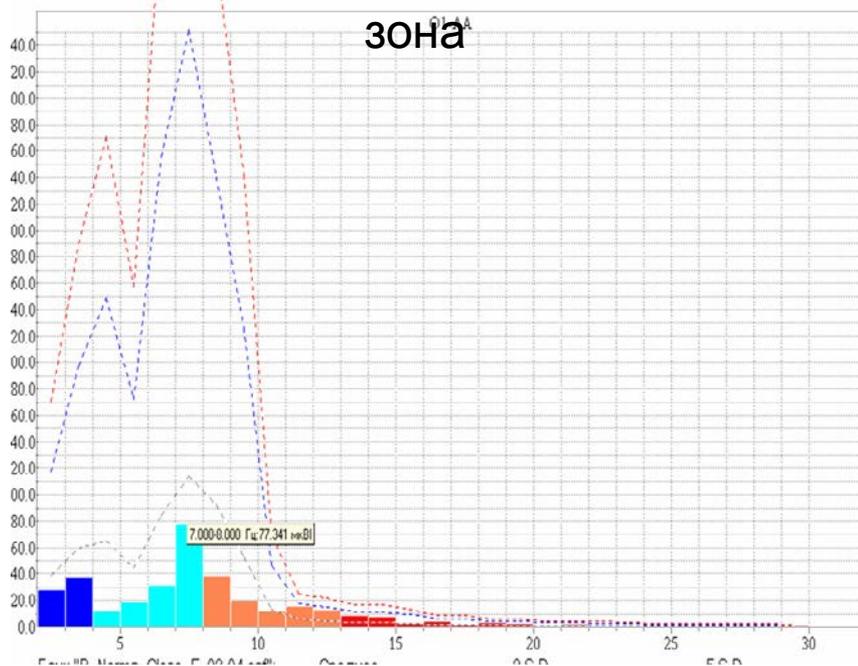
При обрывающей мутации больше выражена медленная активность дельта и тета-полосы частот и меньше альфа и бета-активность.



Неслучайная X-инактивация (XCL (2/98) у девочки 3-х лет с РТТ (“form fruste”) (R133C). В ЭЭГ отчетливая альфа-активность в затылочных зонах коры.



Левая затылочная зона





Нейробиологические исследования недифференцированных форм РАС.

Нейрофизиология

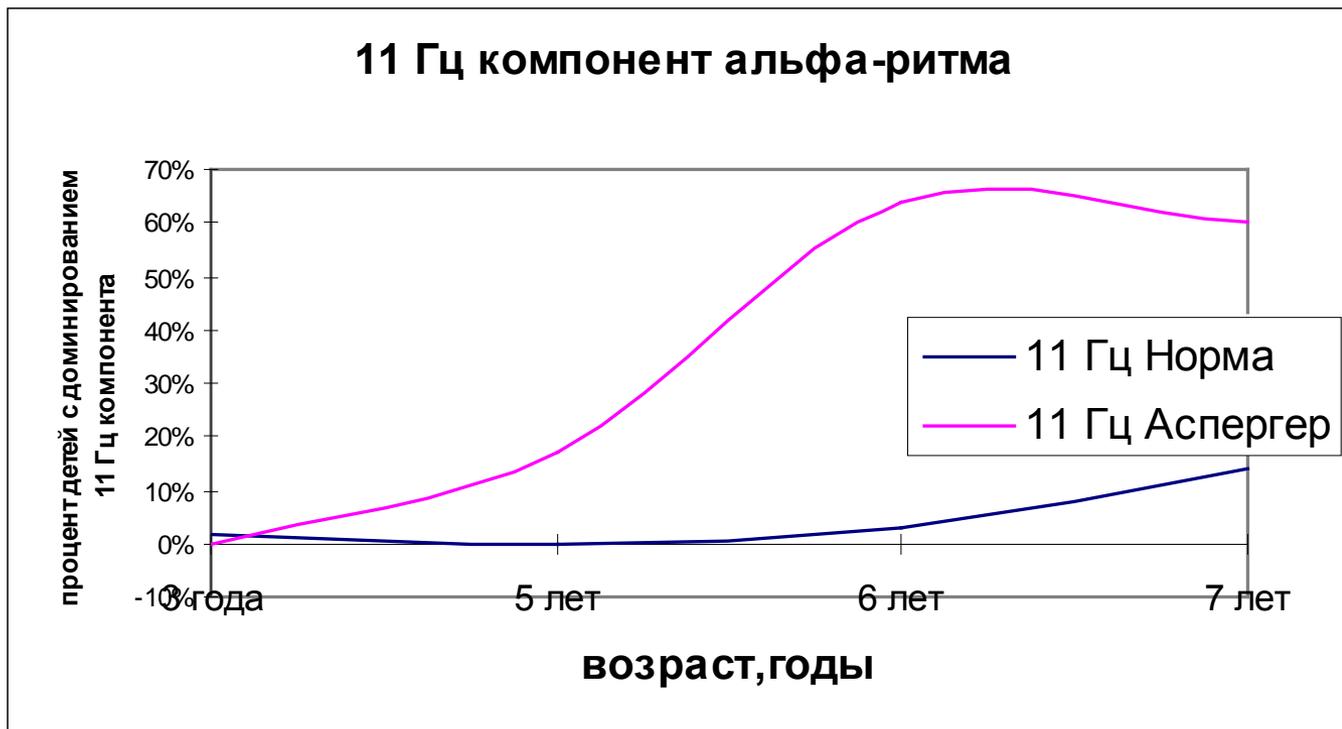
Результаты количественного сравнительного анализа ЭЭГ-данных у детей и подростков с РАС с нормативными ЭЭГ-данными выявили:

- Общее снижение амплитуды колебаний, максимально выраженное в острые периоды болезни (стадия регресса)
- Нарушение онтогенетических закономерностей формирования ЭЭГ
- Дефицит зрительного и сенсомоторного ритмов альфа-диапазона
- Повышенный уровень бета-2 активности
- Нарушение функционирования «зеркальных нейронов».



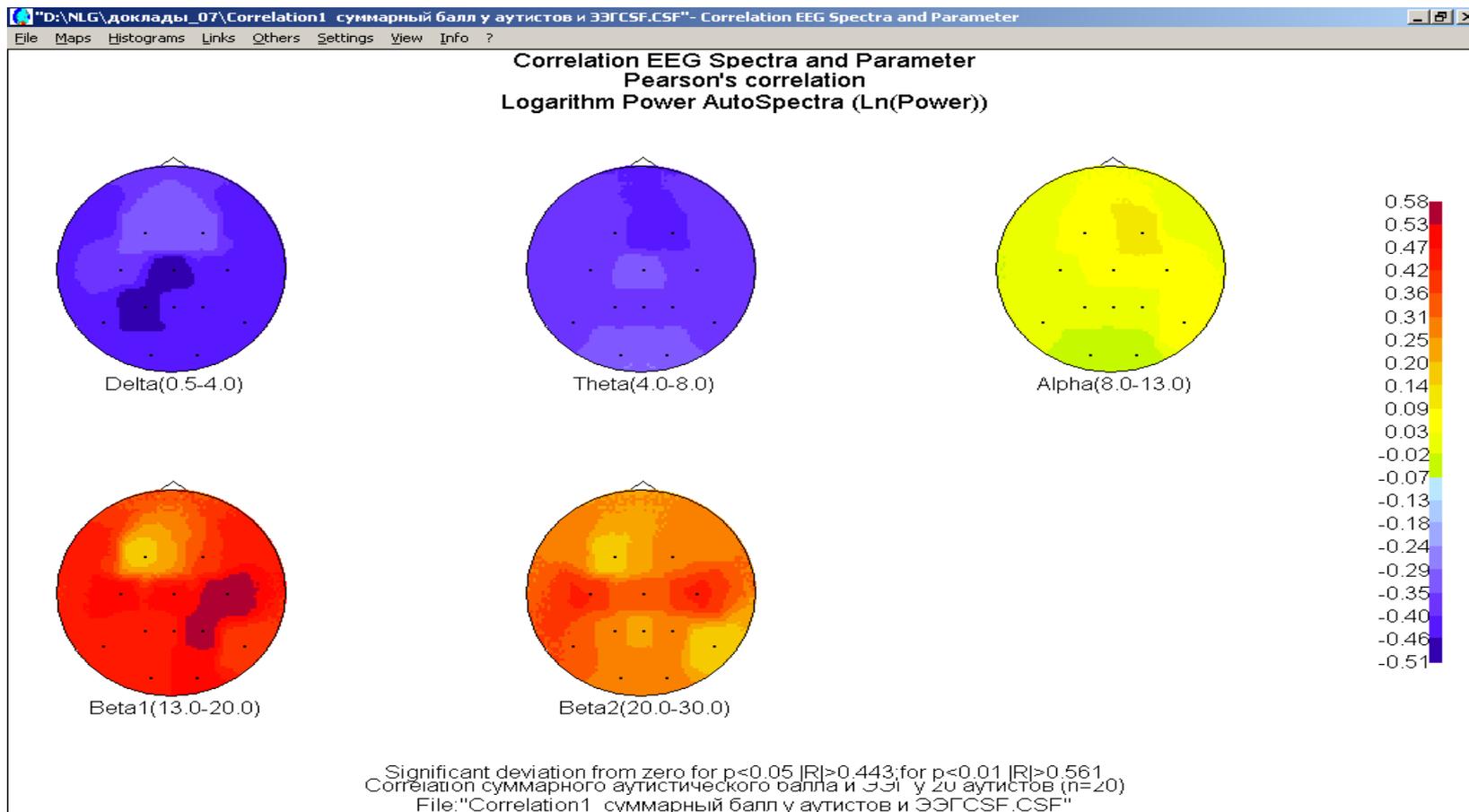


Нарушение онтогенетических закономерностей формирования ЭЭГ





Корреляция значений спектральных характеристик ЭЭГ и выраженности аутистических проявлений по данным (PER).

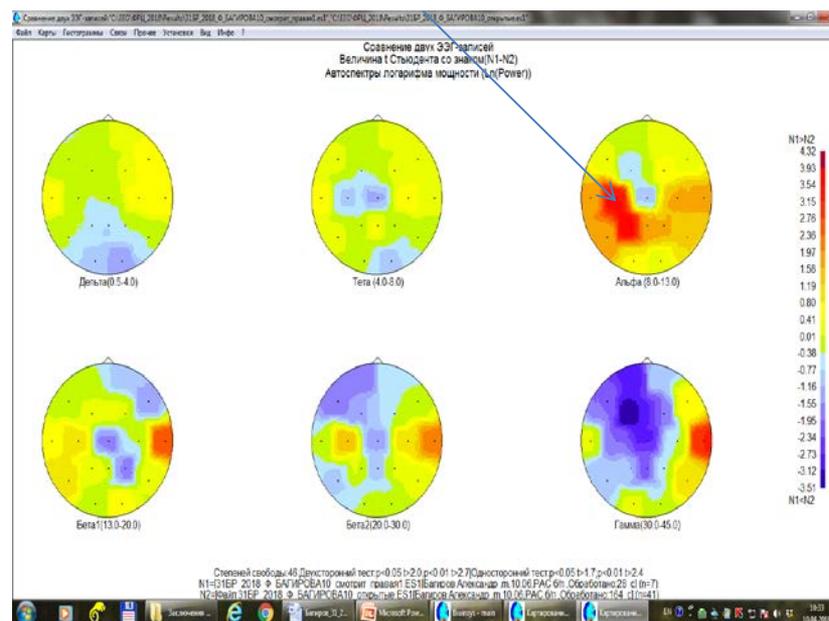
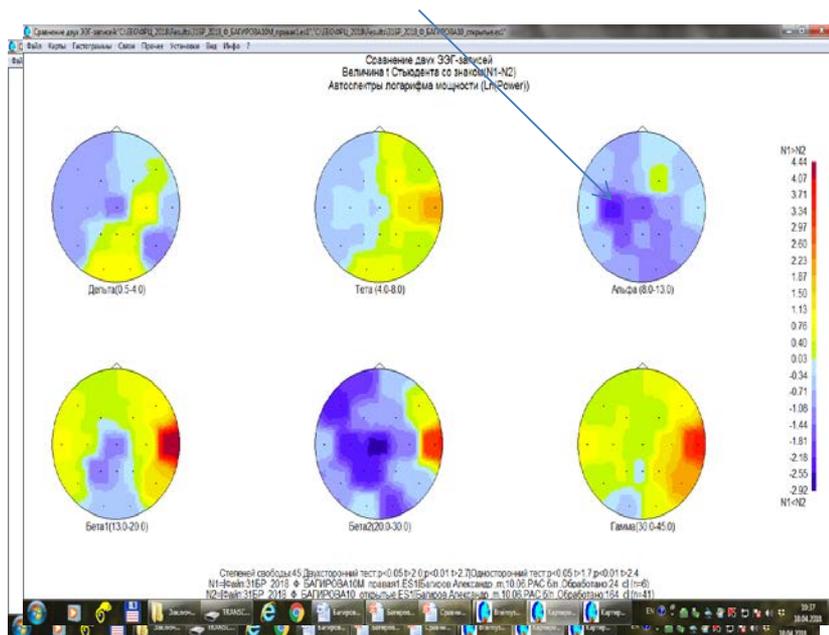




Реакция на моторные пробы и на наблюдение за движением руки экспериментатора у подростка с РАС

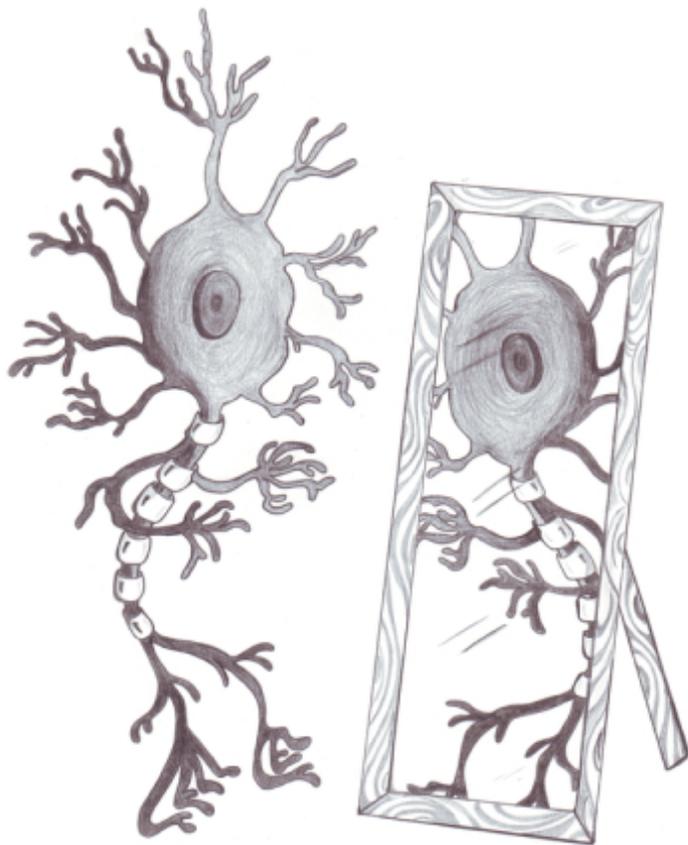
При сжимании правой руки в кулак наблюдается депрессия сенсомоторного ритма в центральной зоне левого полушария.

При наблюдении за сжиманием правой руки в кулак экспериментатора наблюдается увеличение сенсомоторного ритма в центральной зоне левого полушария.





Система зеркальных нейронов (Дж. Риццолатти с коллегами)



- Дети школьного возраста с РАС, которые демонстрирующие лучшие показатели моторного подражания (по данным ЭЭГ) имели более высокие навыки социализации и коммуникации.





Диагностика РАС с помощью нейрофизиологических методов

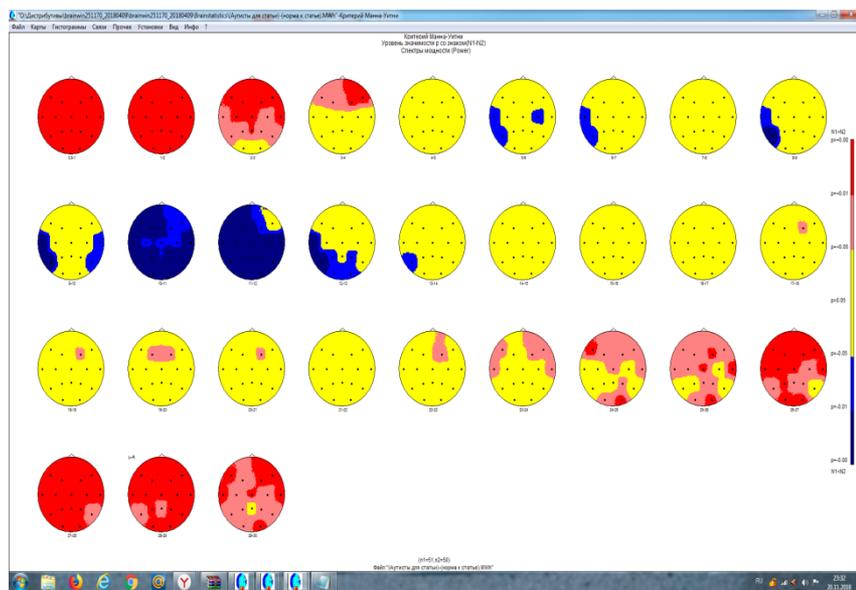
Метод математической классификации ЭЭГ оказался в состоянии разграничить детей с РАС и детей с низким риском РАС с вероятностью около 100% (**EEG Analytics for Early Detection of Autism Spectrum Disorder: A data-driven approach** [William J. Bosl](#), [Helen Tager-Flusberg](#) & [Charles A. Nelson](#) *Scientific Reports* **volume 8**, (2018)). Исследовано 188 младенцев в возрасте 3,6,9,12, 24 и 36 месяцев жизни. 2 группы: высокий риск РАС 99 младенцев (есть старший ребенок с РАС), низкий риск РАС 89 младенцев (нет старшего ребенка с РАС). Запись ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с открытыми глазами в течение 2 минут. 19 электродов, установленных по системе 10-20%. Чувствительность и специфичность около 100%. Разграничение возможно уже в 3 месяца и сохраняется на всем исследованном промежутке времени - до 36 месяцев.

Наше исследование (Горбачевская и др. 2018) позволило достоверно ($P < 0,01$) разграничить по данным ЭЭГ-картирования детей с одинаково низким уровнем адаптивных навыков по наличию или отсутствию РАС.

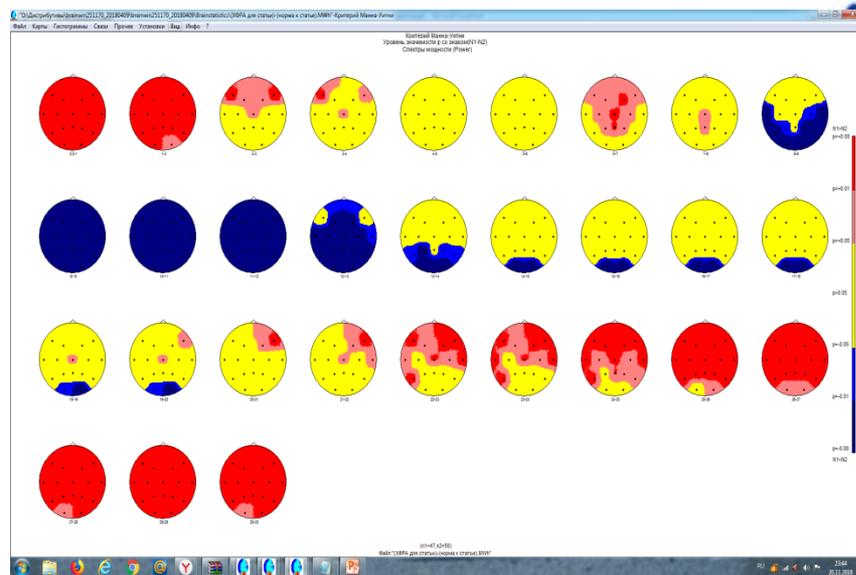


Данные сравнительного ЭЭГ-картирования. Тестируется программа классификации спектральных характеристик ЭЭГ детей и подростков по группам: PAC, FXS и норма.

ЭЭГ 50 испытуемых с PAC (от 3-х до 18 лет)/
ЭЭГ 50 нормотипичных детей ($P < 0,01$)



ЭЭГ 47 испытуемых с FXS (от 3-х до 18 лет)/
ЭЭГ 50 нормотипичных детей ($P < 0,01$)

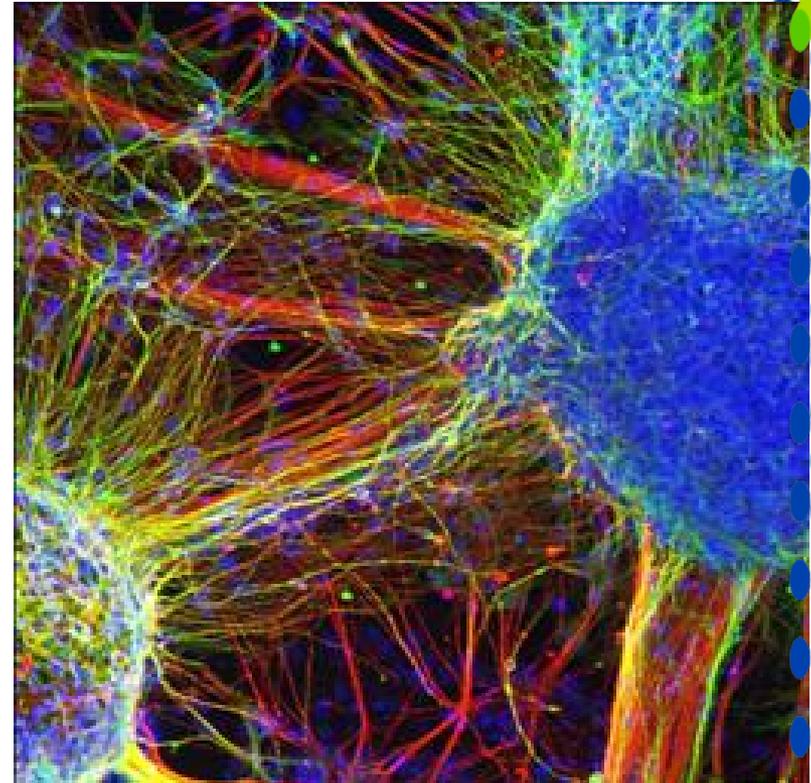




Нейробиологические исследования РАС.

Исследование плюрипотентных стволовых клеток

- Расстройство спектра аутизма представляет собой сложное расстройство развития, патофизиология которого остается неуловимой вследствие недоступности исследования нейронов мозга пациента. Этот дефицит потенциально может быть обойден нейронной дифференциацией индуцированных плюрипотентных стволовых клеток.





Idiopathic Autism: Cellular and Molecular Phenotypes in Pluripotent Stem Cell-Derived Neurons. [Mol Neurobiol.](#) 2017

Aug;54(6) [Liu X](#) et al.

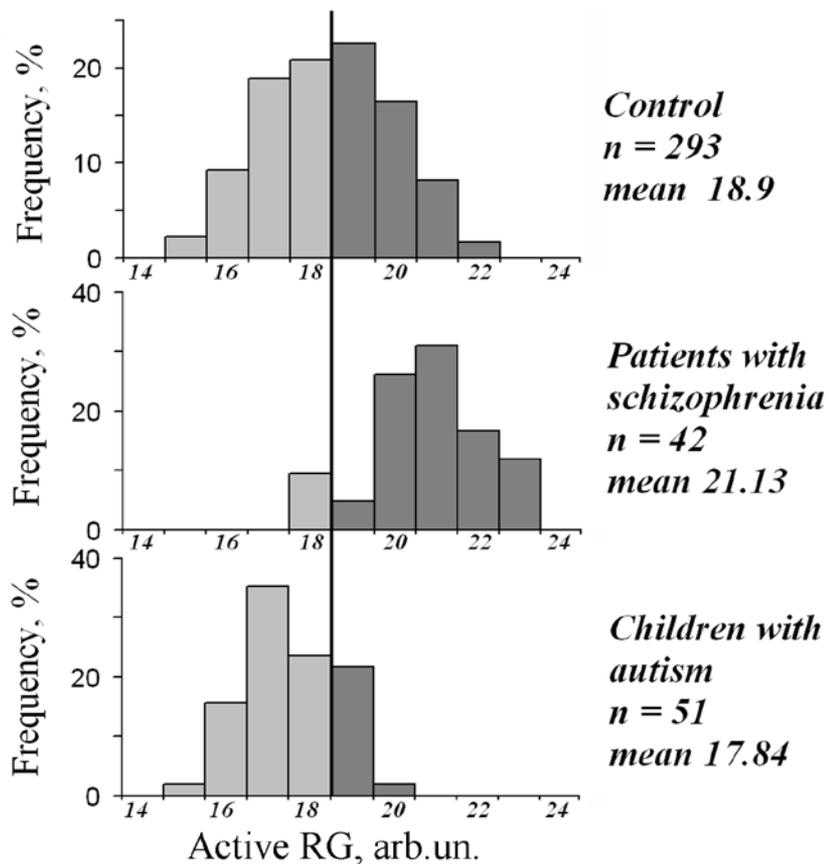
- Исследовались нейроны, полученные из iPSC от индивидуумов с РАС и их сибсов. Было доказано, что стратегия iPSC может быть эффективно использована для моделирования идиопатических форм РАС. Оказалось, что нарушения экспрессии генов, идентифицированных в нейронах пациентов с РАС были связаны не только с РАС, но также с детской шизофренией, эпилепсией, СДВГ и биполярным расстройством. Эти результаты согласуются с хорошо известными результатами исследований генов-кандидатов РАС, мутации в которых также обнаружены при других нарушениях нервно-психического развития.
- Т.о. получена ценная модель для дальнейшего изучения идиопатических форм РАС. Такой подход обеспечит уникальное понимание клеточных и молекулярных основ РАС, особенно в сочетании с надежными данными клинического и психологического исследования пациента.





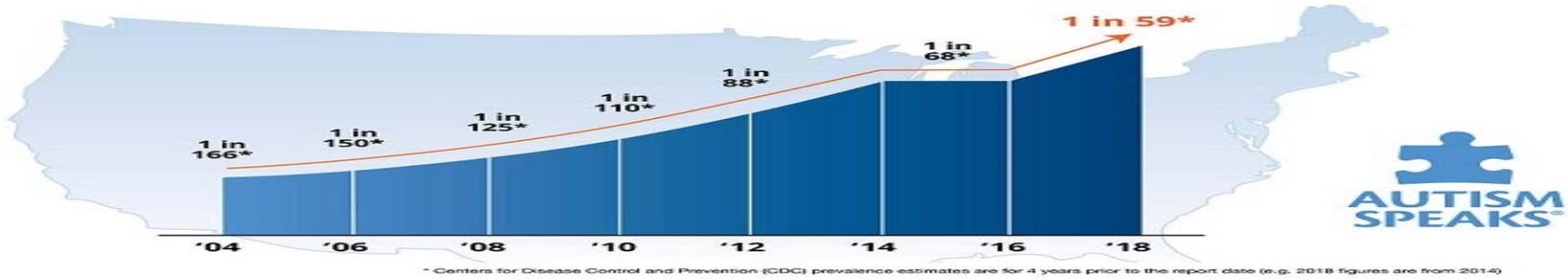
Нейробиологические исследования РАС.

Влияние средовых факторов



- Близкое к оптимуму количество транскрипционно активных копий РГ в геноме обеспечивает максимальную стрессоустойчивость, выживаемость и продолжительность жизни, тогда как низкие или высокие количества активных РГ понижают сопротивляемость клетки и организма и определяют предрасположенность к тому или иному многофакторному заболеванию (МФЗ).
- (О возможной роли копийности рибосомных генов в развитии психических заболеваний. Л.Н.Пороховник и др. Психиатрия № 2, 2018,с.89-105.)
- Обнаружена низкая копийность активных рибосомных генов у лиц с РАС .





Заключение

- За последние годы наметился серьезный прогресс в понимании патогенеза РАС, выявлены его ранние нейробиологические маркеры, разрабатываются методы ранней помощи детям с РАС, но стремительный рост этого расстройства развития нервной системы не останавливается. В подавляющем большинстве случаев причиной этого расстройства является сочетание генетических и средовых факторов. Необходимо объединение усилий всех специалистов, чтобы оказывать эффективную помощь людям с РАС.





Спасибо за внимание!

