



Будущее нейрофизиологических исследований аутизма

Татьяна Строганова

Лаборатория исследований аутизма

Московский Психолого-педагогический Университет

Аутизмы: диагностика и лечение. Настоящее (Gillberg and colleagues, 2016; RDoC)

- *РАС – не спектр одного нарушения развития, а множество болезней, имеющих разные этиологию и патогенез.*
- *Сегодняшняя диагностика (МКБ-10; DSM-V) основана на внешних поведенческих симптомах, а не на этиологии и патогенезе болезни и не может помочь ни в постановке дифференциального диагноза, ни в выборе лечения*
- *Фармакологического лечения с доказанной эффективностью нет, успешность поведенческих способов коррекции сомнительна (нет двойных слепых клинических проб с контролем плацебо-эффекта)*
- *Нет способов раннего выявления РАС*
- ***Надежные** объективные биологические маркеры болезней РАС (генетические, физиологические, нейронная активность (фМРТ, ДТТ, ЭЭГ, etc)) отсутствуют*
- **БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ!**

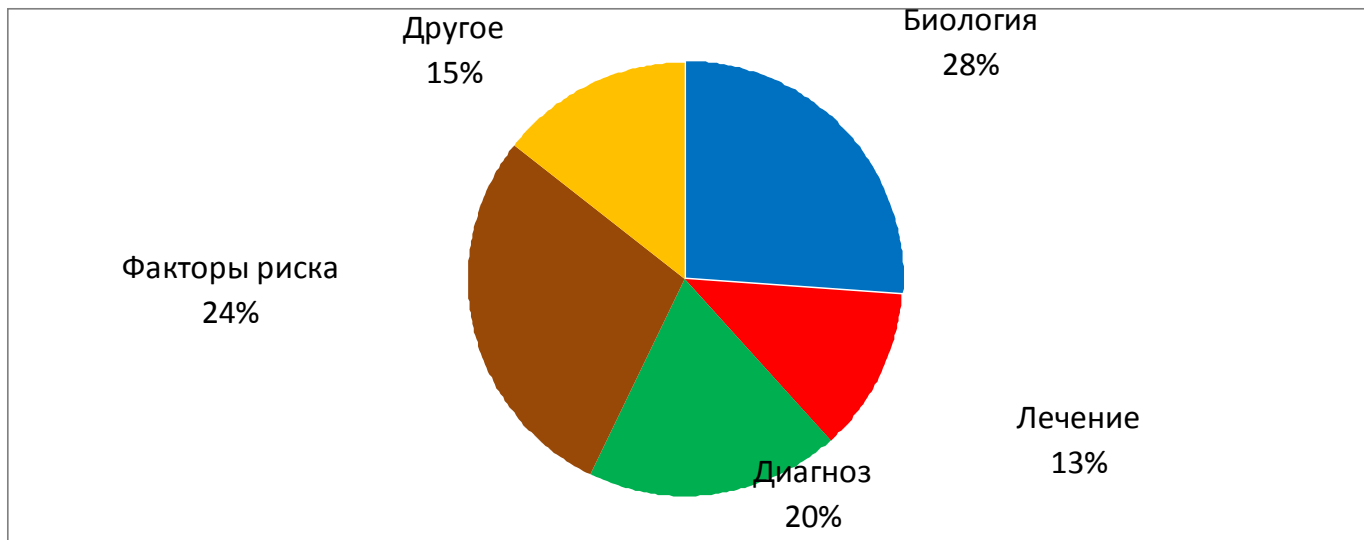
Rev J Autism Dev Disord (2016) 3:302–329
DOI 10.1007/s40489-016-0085-x

REVIEW PAPER

ASD Validity

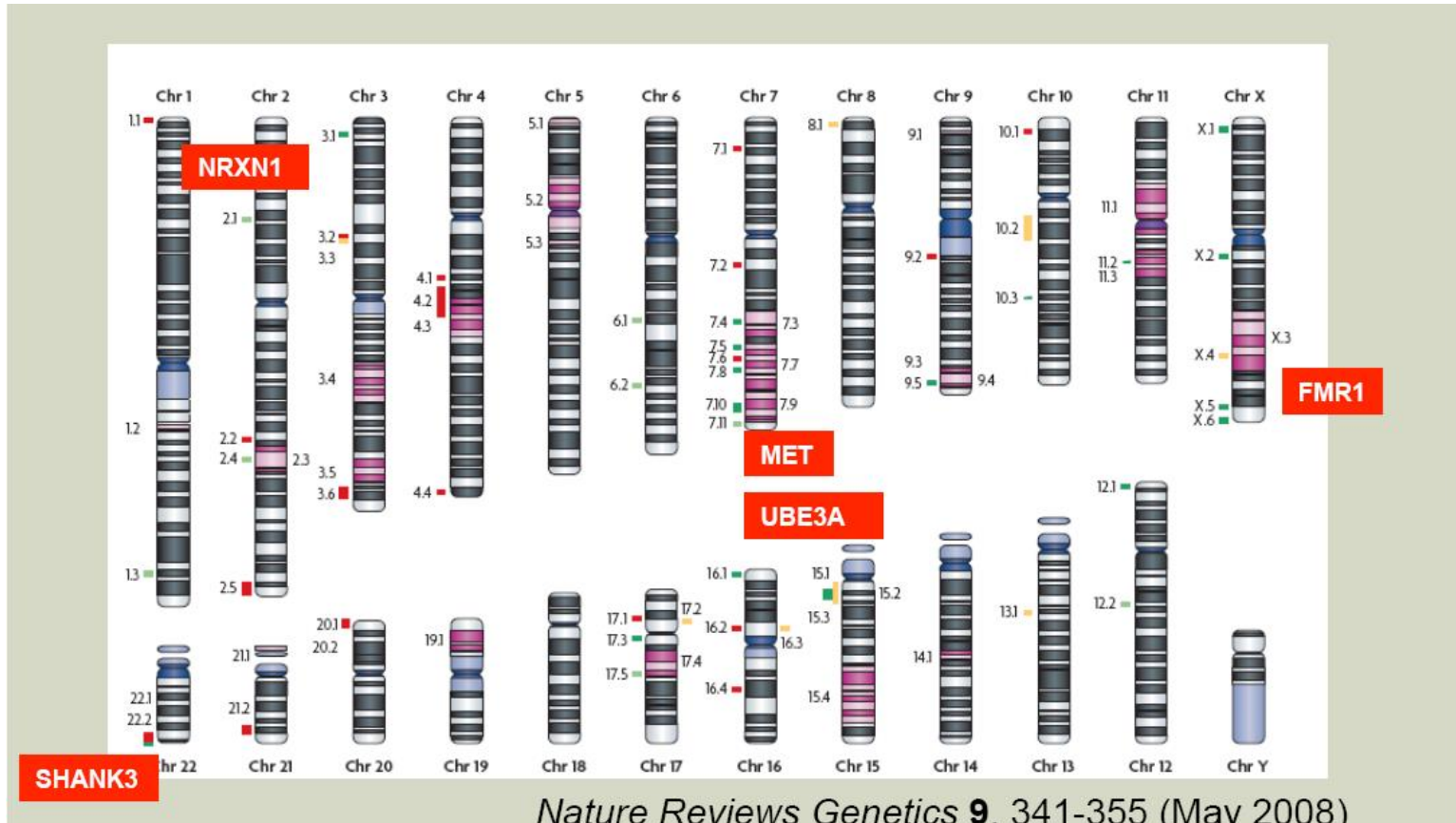
Lynn Waterhouse¹ · Eric London² · Christopher Gillberg³

США: Процент финансирования исследований РАС* (\$400, 000,000) по направлениям



- 2010: federal funding reached \$334 million & private funding exceeded \$74 million

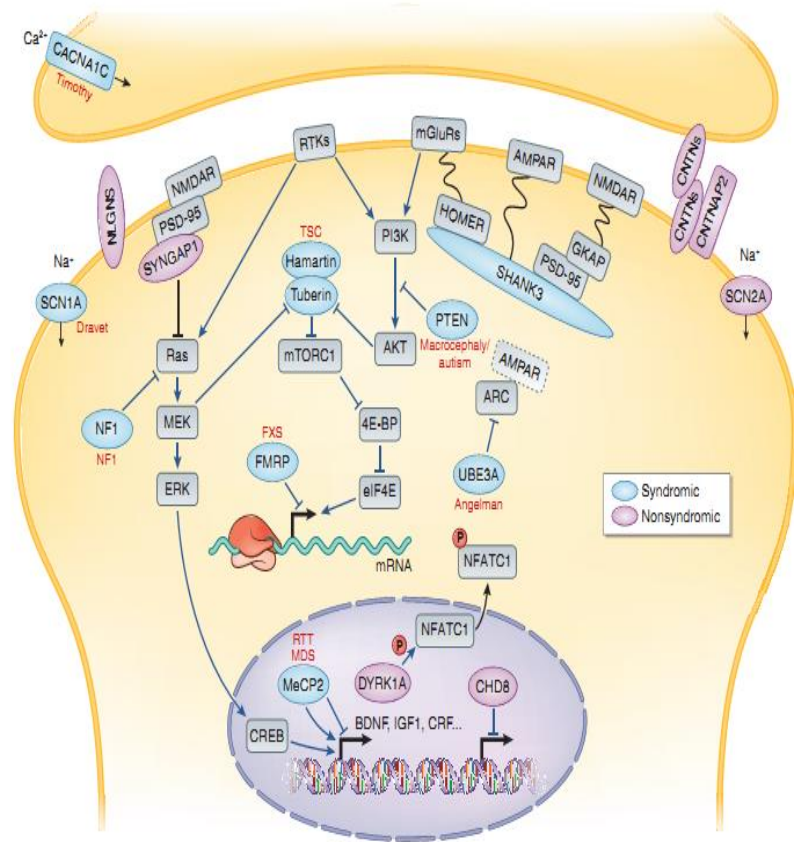
Аутизмы, ассоциированные гены. настоящее



РАС и синдромальный аутизм: разнообразие генетических поломок на разных уровнях сходится на нарушении функций синапсов

DIVERSE GENETIC CAUSES

- Known single gene genetic disorder: 5-7%
 - Fragile X
 - PTEN Macrocephaly Syndrome
 - Tuberous Sclerosis
- Metabolic Conditions: 5%
 - Mitochondrial Disorders
 - PKU
 - Creatinine Deficiency
- De Novo CNVs: 7-20% of individual with idiopathic ASDs
 - 15q11.2-3 duplications; 16p11.2 deletions and dup.
- Cytogenetically visible chromosomal abnormalities: 5% (P-W/Ang., Turner, Trisomy 21)



Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders

nature neuroscience

Ассоциированные с аутизмом мутации затрагивают архитектуру и функции нейронов

- *Белки клеточной адгезии и архитектуры синапсов*
 - *Эпигенетические регуляторы нейронной активности*
 - *Регуляторы экспрессии генов*
 - *Архитектура Na⁺ каналов*
 - *Ca²⁺ каналов*
 - *Химическая передача сигнала (нейротрансммиттеры)*
 - *Энергетический обмен в митохондриях*
 - *Регуляция активности микроглии*
 - *Другое*
-
- *GeneReviews, <http://www.genetest.org>. Copyright, University of Washington, Seattle 1997-2010.*

Животные модели синдромальных вариантов аутизма – уроки и обещания на будущее

- *Излечение возможно, если препараты используют*
 - *Направленно, в соответствии с патогенезом*
 - *например для животных с дефицитом белка FMRP*
 - *mGluR антагонист mavoglurant*
 - *диуретик bumetanide – антагонист хлорного транспортера NKCC1, снижающего концентрацию внутриклеточного хлора*
 - *в раннем возрасте!*
 - *Первые результаты клинических испытаний новых препаратов для пациентов с РАС (см. Lemonier et al, Translational Psychiatry (2012); Jeste and Geshwind, SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE (2016))*



Будущее. Крутой поворот в диагностике и лечении РАС- вызовы

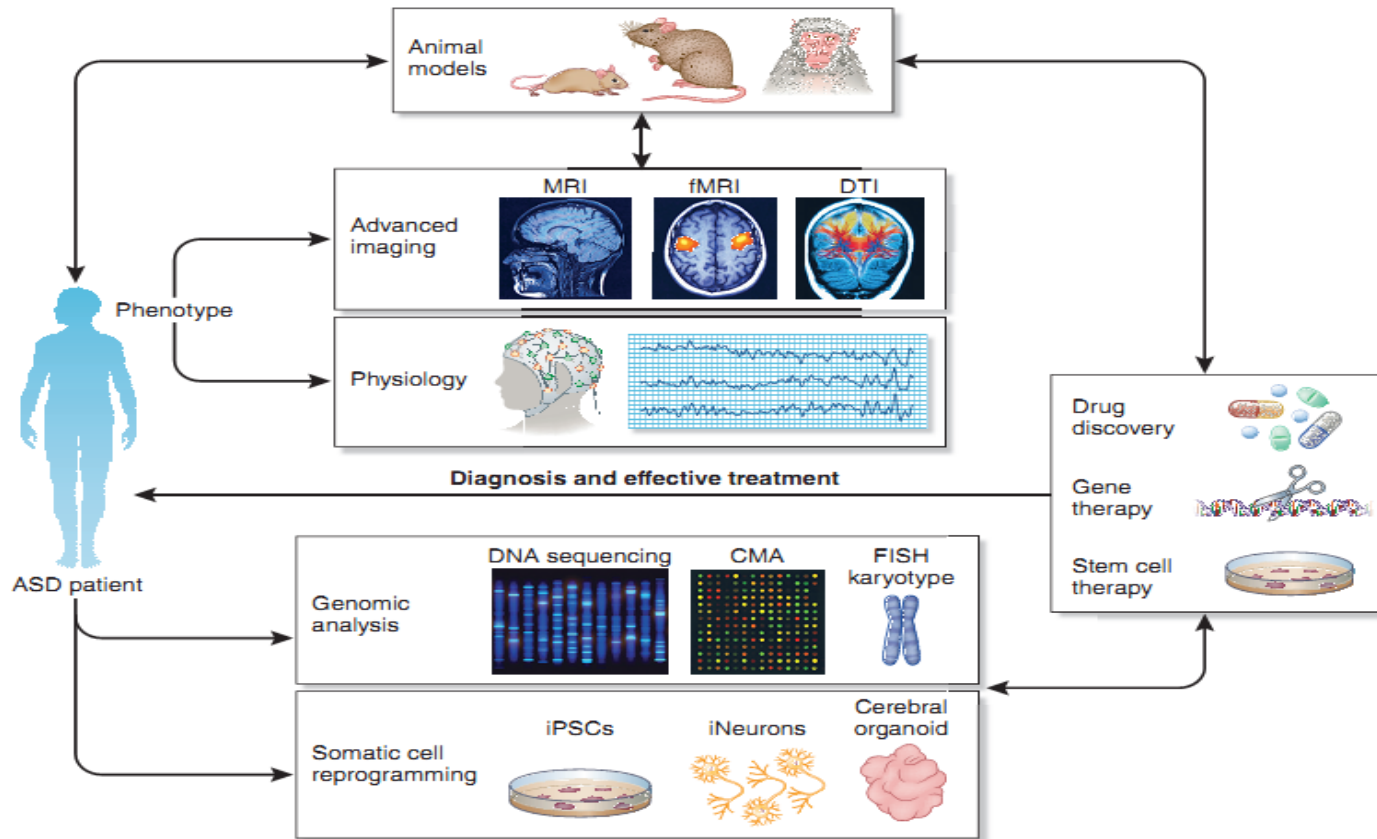
● Биологические исследования

- ◆ *Переход к биологическим критериям диагностики (RDoC – Research Domain Criteria National Institute of Mental Health, 2016)*
- ◆ *Использование геномных технологий и нейро-эндофенотипов для выяснения затронутых у пациента молекулярно-генетических путей, персонализированного подхода к лечению*

● Big Data Подход (объединенные базы данных)

- ◆ *Существующие ныне Big Data*
- ◆ *планируемые консорциумы*

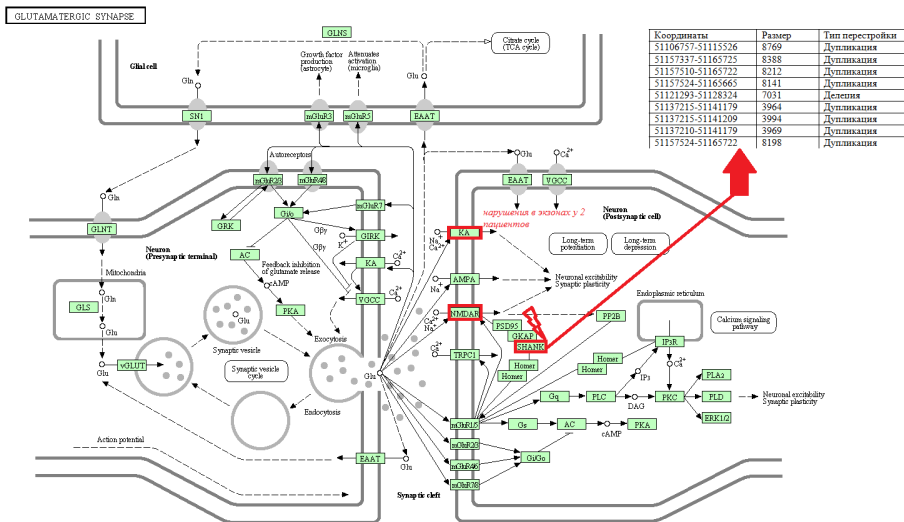
Роль нейрофизиологии человека в будущем – трансляционные исследования, направленные на дифференциальную диагностику патологии молекулярно-генетических путей РАС



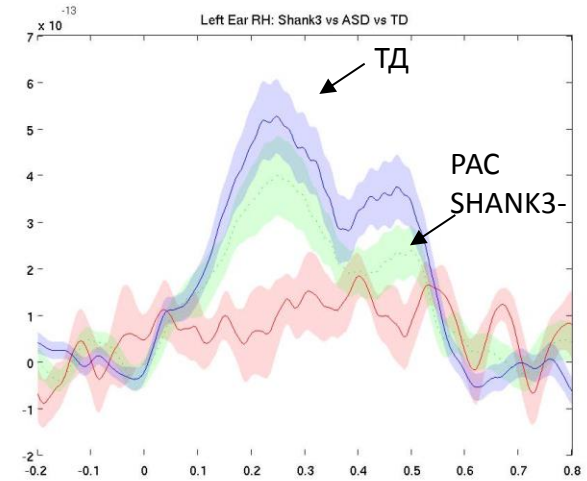
Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders

Это возможно! Слуховой резонанс на частоте гамма ритмов подавлен как на моделях с блокадой NMDAR, так и у особой группы детей с РАС, имеющих мутации гена SHANK3

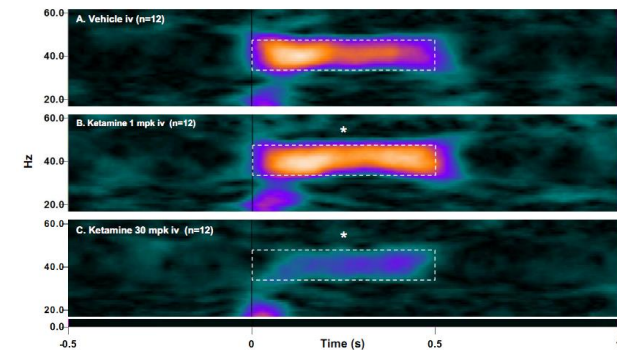
Дети с РАС носители SHANK3 мутаций Сысоева и др. 2016



ПАС SHANK3+



Модель блокады NMDAR Sivarao et al, Nature, 2016



СПАСИБО!

- дети и их родители, участвовавшие в исследованиях
- Грант Российского Научного Фонда, без чьей поддержки исследования были бы остановлены
- Зарубежные партнеры (Vl. Litvak, K, Friston – UCL, GB)

- Елена Орехова
- Анна Буторина
- Марина Цетлин
- Ольга Сысоева
- Илья Галюта
- Галина Чухотова
- Андрей Прокофьев
- Молодые сотрудники, аспиранты и студенты, участвующие в работе

