

# Атипичные формы синдрома Ретта и их значение для изучения расстройств аутистического спектра

**Докладчик: Мария Зеленова**

**Авторы:**

**Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Зеленова М.А., Юров И.Ю.**

Обособленное структурное подразделение «**Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева**» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;

ФГБНУ «**Научный центр психического здоровья**», Москва;

ФГБОУ ВО «**Московский государственный психолого-педагогический университет**», Москва;

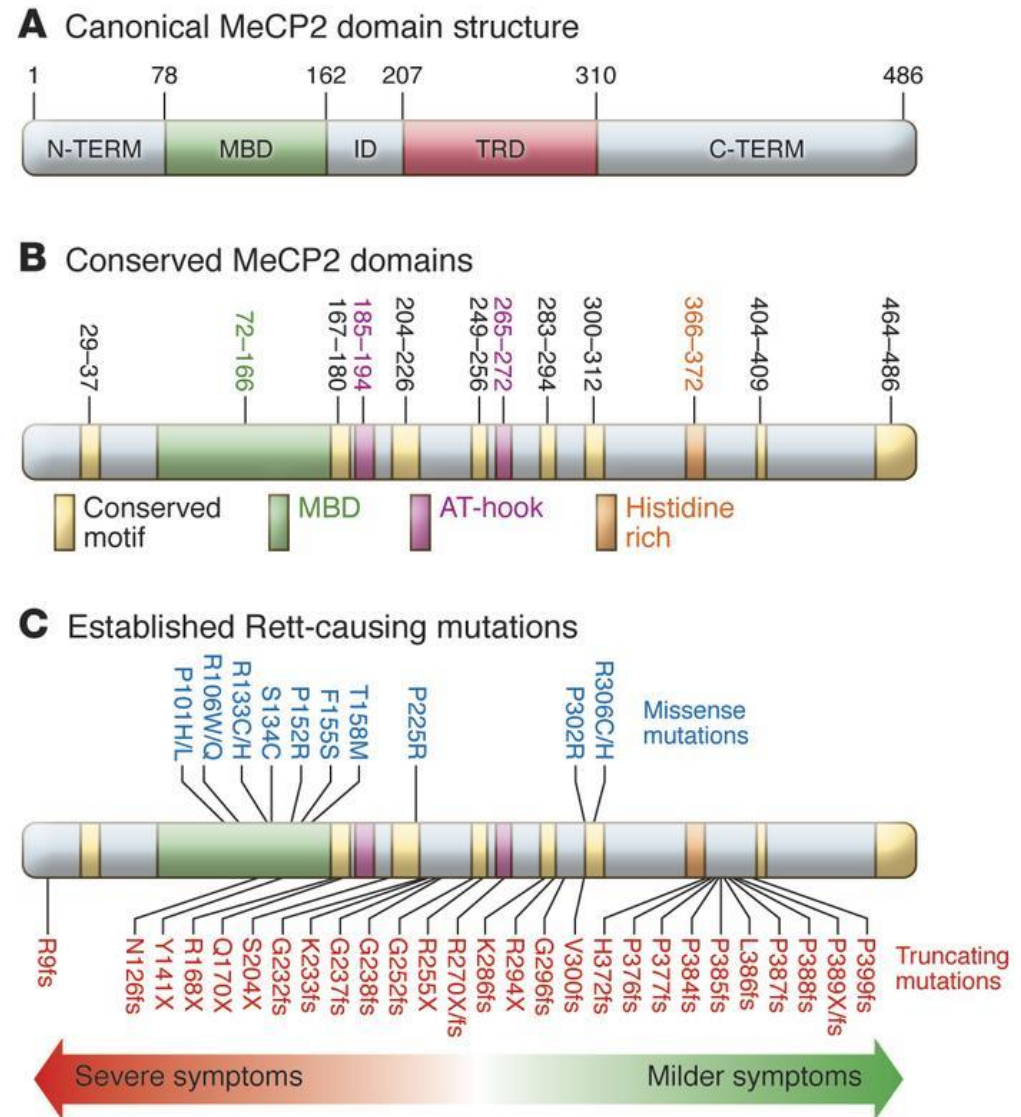
ФГБОУ ДПО «**Российская медицинская академия последипломного образования**» Минздрава России, Москва

# Мутации в гене MECP2 при синдроме Ретта

Частота синдрома ~  
1:10000 девочек.

Мутации в гене  
MECP2:

70-90%  
спорадических  
случаев  
>50% семейных  
случаев

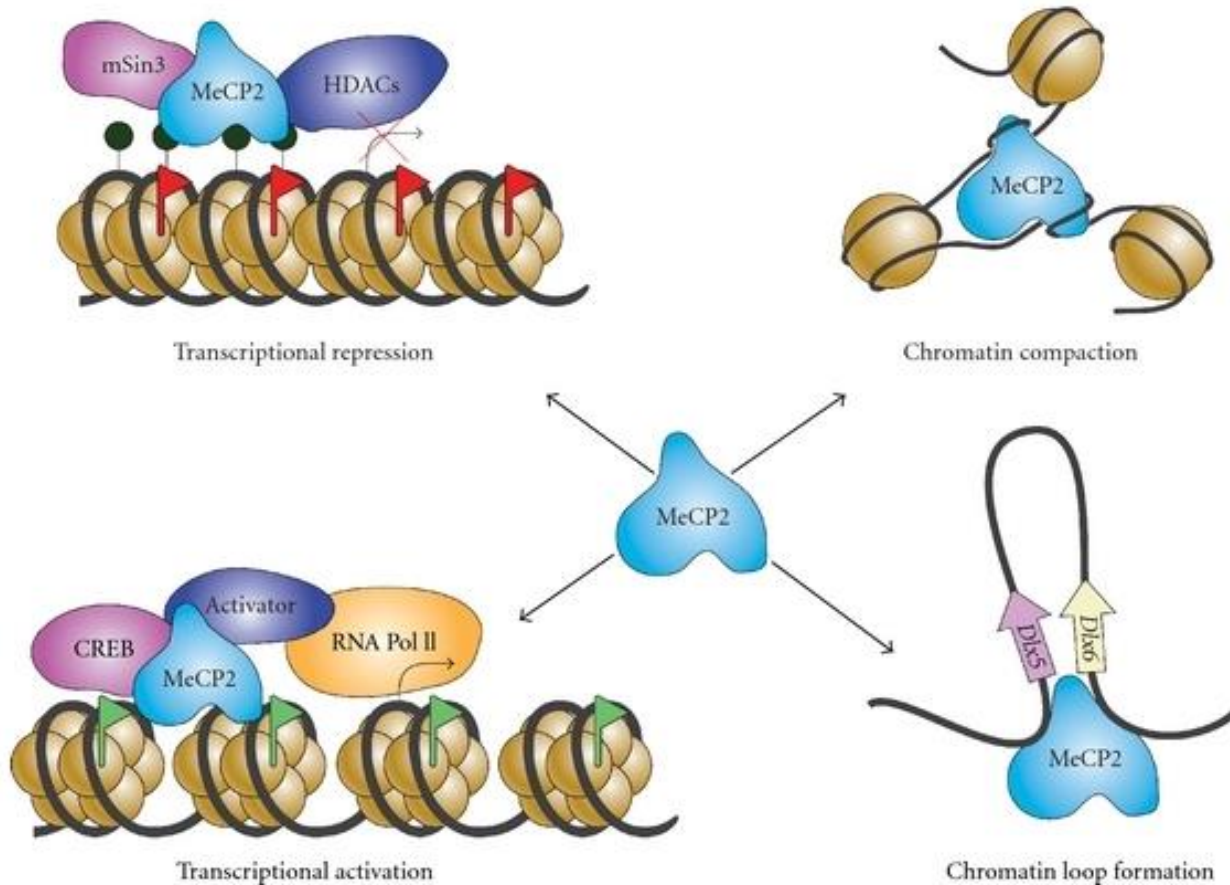


*MECP2*



Глобальный регулятор транскрипции, в том числе репрессор транскрипции

MeCP2 functions



Отсутствие работающей копии *MECP2*



Нарушение экспрессии большого количества генов

# Синдром Ретта

*Предполагать диагноз, когда наблюдается постнатальная задержка роста головы*

## Типичные СИМПТОМЫ

1. Период регресса с последующей стабилизацией состояния
2. Все основные критерии и отсутствие исключających.
3. Дополнительные критерии не обязательны, хотя часто присутствуют.

## Основные критерии

1. Частичная или полная потеря целенаправленных движений рук
2. Частичная или полная потеря приобретенной разговорной речи
3. Нарушение или отсутствие ходьбы
4. Стереотипные движения рук

## Атипичные СИМПТОМЫ

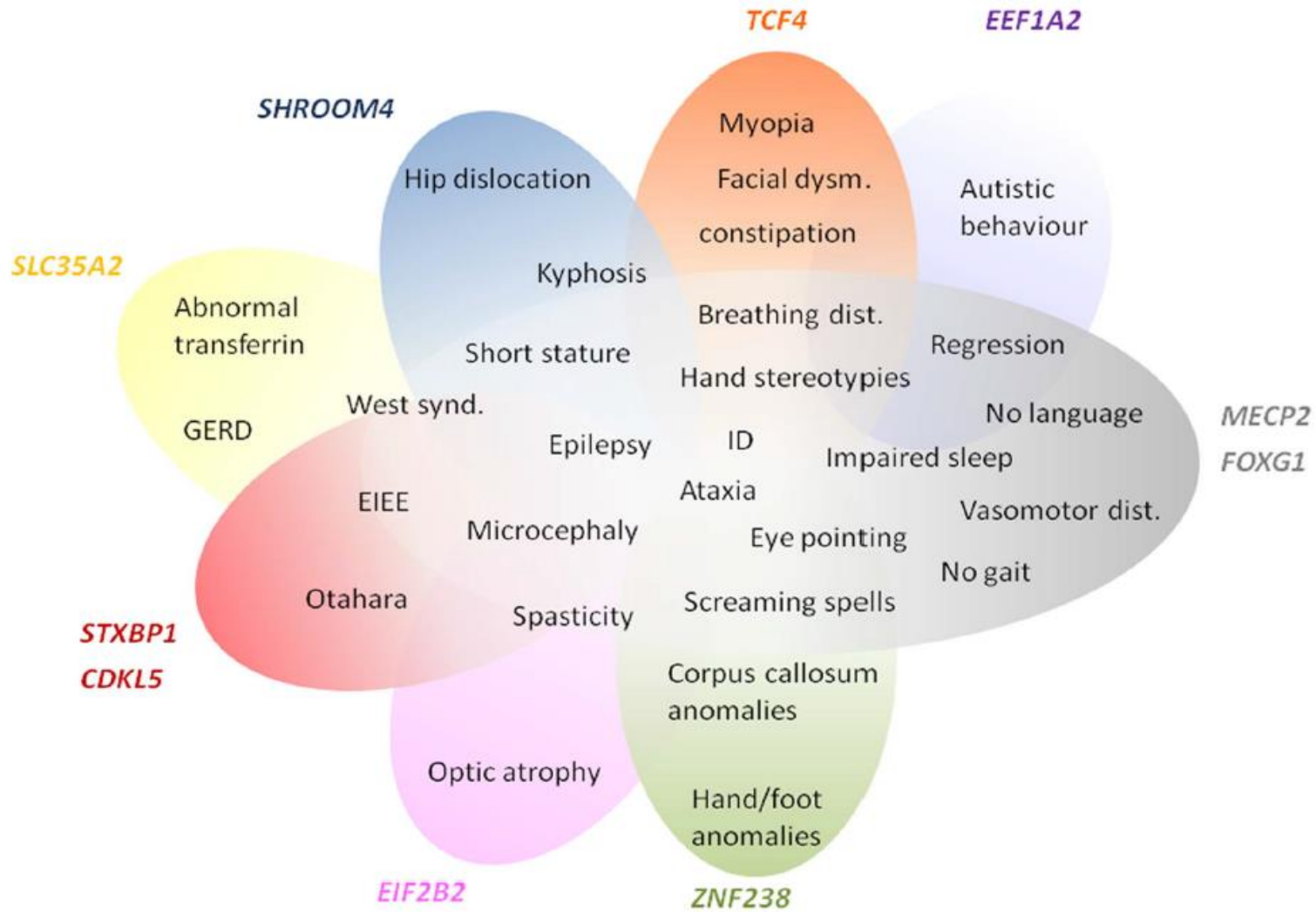
1. Период регресса с последующей стабилизацией состояния
2. Как минимум 2 из 4 основных критериев
3. Пять из 11 дополнительных критериев

# Ассоциированные нарушения генома

Кариотип	Комментарии	Ссылки
47, XXX	RTT у пробанда и синдром Туретта у сиблинга	Simonic I, Gericke GS, Lippert M, Schoeman JF. Additional clinical and cytogenetic findings associated with Rett syndrome. Am J Med Genet <b>1997</b> ; 31: 331-337.
46, XX, dup 11q23.3	Атипичный синдром Ретта	Delobel B, Delannoy V, Pini G, et al. Identification and molecular characterization of a small 11q23.3 de novo duplication in a patient with Rett syndrome manifestations. Am J Med Genet <b>1998</b> ; 80: 273-280.
46,XX, dup(18)(q21.1q22.3)	Атипичный синдром Ретта совмещенный с клиническими манифестациями моносомии 18q	Gustavsson P, Kimber E, Wahlstrom J, Anneren G. Monosomy 18q syndrome and atypical Rett syndrome in a girl with an interstitial deletion (18)(q21.1q22.3). Am J Med Genet <b>1999</b> ; 82: 348-351.
47,XXX	Атипичный синдром Ретта у девочки с мутацией <i>MECP2</i>	Hammer S, Dorrani N, Hartiala J, Stein S, Schanen NC. Rett syndrome in a 47,XXX patient with a de novo <i>MECP2</i> mutation. Am J Med Genet <b>2003</b> ; 122A: 223-226.
46, XX, del(2)(q34)	Делеция de novo у девочки с сохранной речью и отсутствием мутации в гене <i>MECP2</i>	Pescucci S, Meloni I, Bruttini M, et al. Chromosome 2 deletion encompassing the MAP2 gene in a patient with autism and Rett-like features. Clin Genet <b>2003</b> ; 64: 497-501.



# Гены, ассоциированные с синдромом Ретта



Scheme representing phenotype overlap of the genes already identified as causing neurodevelopmental disorders and the RTT phenotype.

# Сдвиг X-инактивации

Table 1  
Results of cytogenetic analysis of non-random or skewed chromosome X inactivation in girls with RTT<sup>a</sup>

No. and age of patients (years)	Number of cells	Ratio of active to inactive X chromosomes with small C-band	Origin of chromosome X with small C-band	The level of statistical significance ( <i>P</i> value)	Status of X inactivation
1.3657, 4	100	26:74	Paternal	< 0.001	Skewed (paternal X)
2.3845, 2	100	55:45	Paternal	> 0.15	Random
3.3943, 4 and 5	100*, 100**	38:62, 37:63	Maternal	< 0.001	Skewed (maternal X)
4.3981, 5	100	18:82	Paternal	< 0.001	Skewed (paternal X)
5.3867, 4 and 5	100*, 100**	7:93, 9:91	Paternal	< 0.001	Skewed (paternal X)
6.4059, 6	100	36:64	Paternal	< 0.001	Skewed (paternal X)
7.4051, 5	100	91:9	Maternal	< 0.001	Skewed (paternal X)
8.4036, 4	100	69:31	Maternal	< 0.001	Skewed (paternal X)

<sup>a</sup> Statistical analysis was performed using a *t*-test. Patients with RTT nos. 1, 3, 5, and 7 have MeCP2 mutations T197M, T158M, R168M, and R388T, respectively (Giovannucci Uzielli, pers. commun.). \*Analyzed in 1999; \*\*analyzed 1 year later in 2000.

Vorsanova S. G.,  
Iourov I. Y., Yurov Y.  
B. Neurological,  
genetic and epigenetic  
features of Rett  
syndrome //Journal of  
Pediatric Neurology. –  
2004. – Т. 2. – №. 4. –  
С. 179-190.

Вклад числа детей со сдвигом X-инактивации против немутантной  
хромосомы X в группу тяжелых фенотипических проявлений RTT.



# Исследование генетических причин синдрома Ретта в группе без мутаций гена *MECP2*



MOLECULAR  
CYTOGENETICS

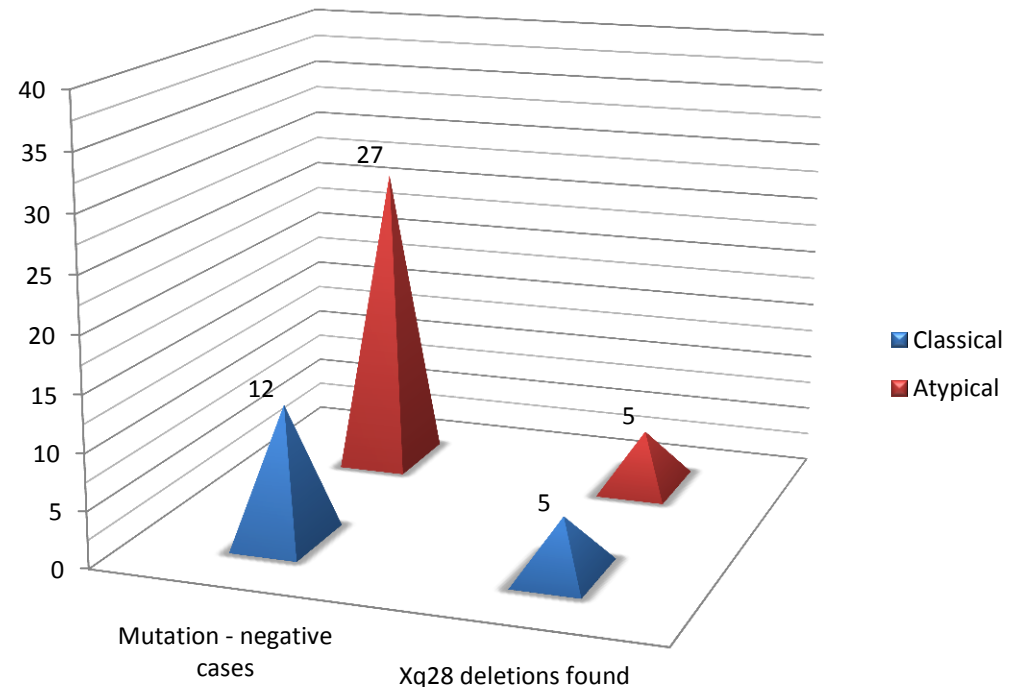
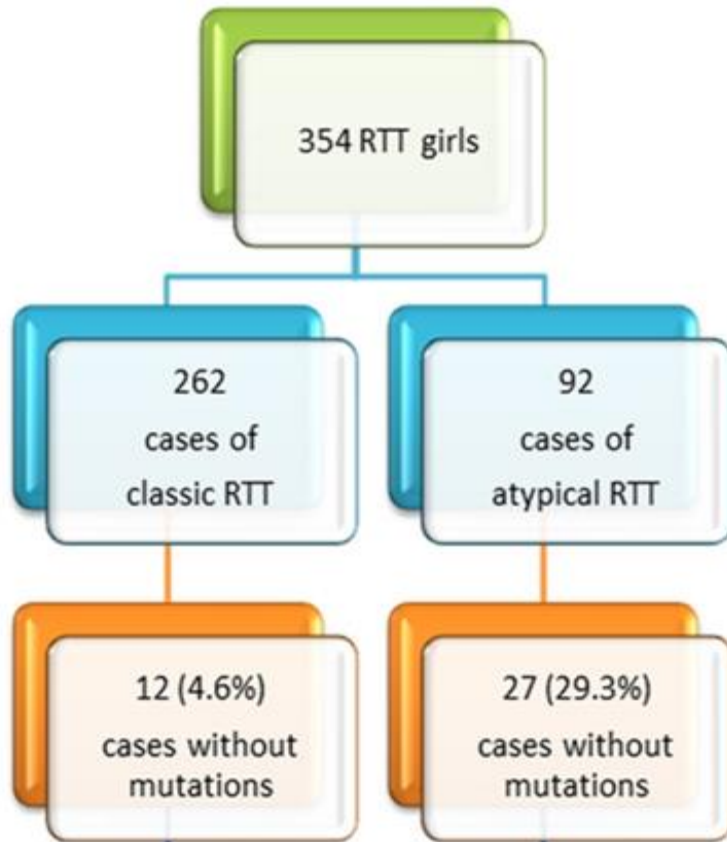
Impact Factor: 2.140

RESEARCH

Open Access

Xq28 (*MECP2*) microdeletions are common in mutation-negative females with Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease

Ivan Y Iourov<sup>1,2,3\*</sup>, Svetlana G Vorsanova<sup>1,2,4</sup>, Victoria Y Voinova<sup>1,2,4</sup>, Oxana S Kurinnaia<sup>1,2,4</sup>, Maria A Zelenova<sup>1,2</sup>, Irina A Demidova<sup>1,2,4</sup> and Yuri B Yurov<sup>1,2,4</sup>





Xq28 (MECP2) microdeletions are common in mutation-negative females with Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease

Ivan Y Iourov<sup>1,2,3\*</sup>, Svetlana G Vorsanova<sup>1,2,4</sup>, Victoria Y Voinova<sup>1,2,4</sup>, Oxana S Kurinna<sup>1,2,4</sup>, Maria A Zelenova<sup>1,2</sup>, Irina A Demidova<sup>1,2,4</sup> and Yuri B Yurov<sup>1,2,4</sup>

Impact Factor: 2.140

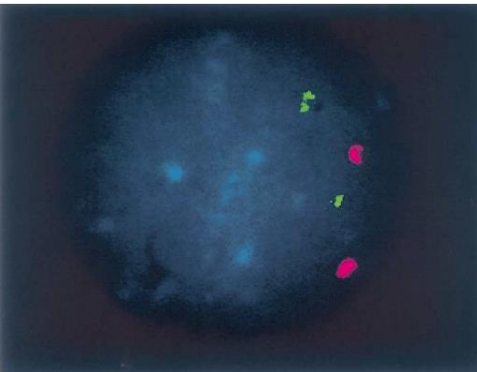


Fig. 2. Examples of FISH on interphase nuclei with chromosome X-specific centromeric and region-specific probes (locus Xq28) showing different types of signals (SD and SD) in a girl with RTT. Cy3-labeled centromeric alphoid DNA probe was used. Two single red signals indicate simultaneously replicating centromeric DNA from both X chromosomes. PAC clone 671D9 (MeCP2 gene) was labeled by biotin and detected with FITC-avidin. Two asynchronously replicating loci could be seen: one single green signal represents late replicating X chromosome, while one double green signal represents early replicating X chromosome. Interphase nuclei were counterstained with fluorescent dye Hoechst 33258 (blue color).

Age (months)	Additional clinical features	Size (kb)	Breakpoints*	
			Proximal	Distal
Atypical RTT				
118	Multiple hematomas, teeth anomalies	502.428	153,145,800	153,648,227
132	Prenatal hypotrophy, facial dysmorphisms	502.428	153,145,800	153,648,227
58	Prenatal hypotrophy, facial dysmorphisms, clinodactyly, dentinogenesis imperfecta, cerebellar vermis hypoplasia, epidural cystic changes in the thoracic spine	502.428	153,145,800	153,648,227
48	Prenatal hypotrophy, facial dysmorphisms, verrucous patches on the trunk, patent foramen ovale	539.545	153,108,683	153,648,227
22	Facial dysmorphisms	877.444	152,731,931	153,609,374
Classic RTT				
204	Prenatal hypotrophy, facial dysmorphisms	99.371	153,213,483	153,312,854
74	Hydronephrosis, polycystic kidney disease	99.371	153,213,483	153,312,854
49	Prenatal hypotrophy, facial dysmorphisms	99.371	153,213,483	153,312,854
101**	—	99.371	153,213,483	153,312,854
98	Prenatal hypotrophy	99.371	153,213,483	153,312,854

\* — according to assembly: hg19 Feb. 2009 Genome Reference Consortium GRCh37;

\*\* — somatic mosaicism and discrepancy between array CGH and FISH data.

# Делеции гена MECP2 как более мягкий подтип заболевания

## Клинические характеристики

Поздний возраст регресса

Сохраненный навык ходьбы

Легкая диспраксия движений рук

Отсутствие микроцефалии

Низкий вес при рождении ~2/3 случаев

Сосудистые дорзальные кожные гемангиомы

Подобие пигментного дерматоза

Гипоплазия ствола мозжечка

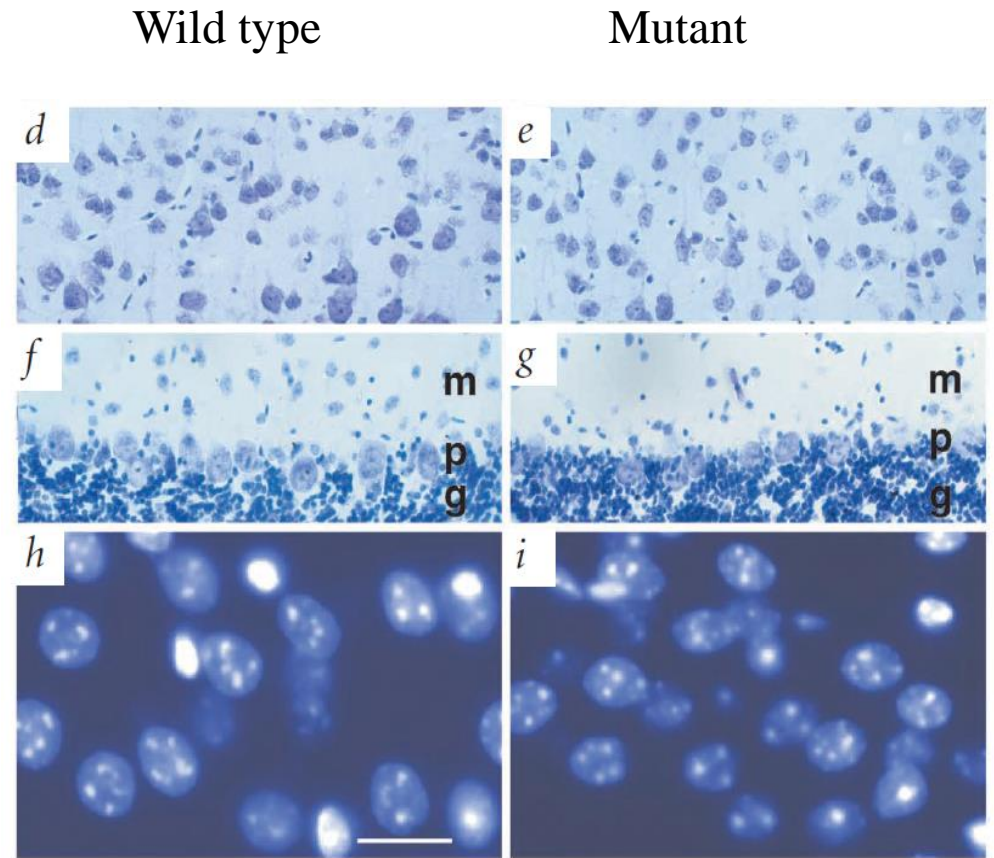
Поликистоз почек

Открытое овальное окно

Лицевые микроаномалии

# Мышинные модели

- Изначально нормальное развитие
- Позже – раскоординированная походка
- Трудности с дыханием
- Обхватывание задних конечностей
- Гипоактивность
- Микроцефалия
- Уменьшение тела (сомы) нейрона
- Снижение синаптической пластичности



Уменьшенные нейроны и нейронные ядра в различных областях мозга мышей с нокаутом *Mecp2*.

Chen RZ, Akbarian S, Tudor M, Jaenisch R. Deficiency of methyl-CpG binding protein-2 in CNS neurons results in a Rett-like phenotype in mice. *Nat Genet.* 2001;27(3):327–331.

Guy J, Hendrich B, Holmes M, Martin JE, Bird A. A mouse *Mecp2*-null mutation causes neurological symptoms that mimic Rett syndrome. *Nat Genet.* 2001;27(3):322–326.

# Мышинные модели

**На каком этапе развития/жизни критична работа MeCP2?**

- Остановка экспрессии у взрослых особей (2 месяца)
- Смерть самцов через ~10 недель

**Обратимы ли нарушения, вызываемые недостатком MeCP2?**

- Экспрессия MeCP2 была активирована после появления неврологических симптомов
- Снижение тяжести атаксии, уменьшение частоты хватания задних конечностей и тремора, улучшение регуляции дыхания и увеличение продолжительности жизни

# Дупликация 1q21.1q21.2

- Когорта из 347 пациентов с РАС, умственной отсталостью, пороками развития
- У 24 пациентов отмечался Ретт-подобный фенотип
- Методы исследования: Affymetrix Cytoscan HD (2,7М probes) и Nimblegene (180К probes).

Patient #	Clinical features
1 (RTT-like)	Гипертелоризм глаз, эпикант, сандалевидная щель, брахидактилия пальцев ног, гипертрихоз, клинодактилия, <b>микроцефалия</b> , регресс навыков, широкое переносье, стереотипные движения
2(RTT-like)	Задержка роста, <b>микроцефалия</b> , умственная отсталость, <i>эпилепсия</i> , аутизм, гипоплазия дистальных фаланг, маленькие стопы, диспластичные уши, плоский затылок, брахицефалия, короткая шея, плоскостопие, сколиоз, аутоагрессия, регресс навыков.
3	Спинномозжечковая атрофия, тяжелая задержка психомоторного развития, церебральный паралич, птоз, <b>частичная атрофия зрительного нерва</b> , гипоплазия червя мозжечка.
4 (RTT-like)	<b>Микроцефалия</b> , регресс навыков, стереотипные движения
5	<b>Частичная атрофия зрительного нерва</b> , атипичный аутизм, амблиопия, умственная отсталость, задержка развития речи, дефицит внимания, нарушение мелкой и крупной моторики

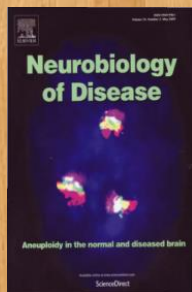


# Выводы

**Делеция гена *MECP2* у человека (в отличие от мутаций) представляет собой подобие нокаута данного гена у мышей, следовательно, можно предположить, что успех по активации экспрессии гена у мышей может означать высокую вероятность успеха аналогичной процедуры у человека.**

1. У девочек с РТТ и делециями в участке Xq28 наблюдается особый подтип заболевания, проявляющийся в виде клинически более легких форм.
2. Отсутствие мутаций гена *MECP2*, показанное молекулярно-генетическими методами, не является исключающим критерием для клинического диагноза РТТ
3. Интерактомный анализ генов дупликации **1q21.1q21.2** позволяет предположить, что существует геномная сеть Ретт - подобного фенотипа, который включает в себя широкий спектр элементов (генов), и каскад процессов, регулируемых этими генами. Этот каскад может быть мишенью для дальнейших исследований РАС.

# СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



ФГБНУ Научный центр психического здоровья,  
д.б.н., проф., засл. деятель науки  
**Юров Ю.Б. [y\\_yurov@yahoo.com](mailto:y_yurov@yahoo.com),**  
д.б.н., проф. **Юров И.Ю. [ivan.iourov@gmail.com](mailto:ivan.iourov@gmail.com)**  
им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО  
РНИМУОСП НИКИ педиатрии им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,  
зав.лаб. - д.б.н., проф., засл. деятель науки  
**Ворсанова С.Г. [svorsanova@mail.ru](mailto:svorsanova@mail.ru)**  
Лаборатория «Расстройства аутистического спектра:  
поведение, нейробиология, геном», МГППУ.  
д.б.н., проф. **Строганова Т.А**



При поддержке  
Российского  
Научного Фонда  
(грант № 14-35-  
00060).

