

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Прионная болезнь Гестмана—Штросслера: Описание семейного случая

ДАДАЛИ Е.Л., ШАГИНА О.А., ПОЛЯКОВ А.В.

ГУ Медико-генетический научный центр РАМН
Москва, 115478, Москворечье, 1, факс: 324-81-10, e-mail: Schagina@dnalab.ru

Представлено описание клинико-генетических характеристик трех больных членов семьи с аутосомно-доминантным наследованием болезни Герстманна—Штросслера (БГШ), обусловленной мутацией Ala117Val в гене *PRNP*. Как и в большинстве случаев этого аллельного варианта, клинические симптомы заболевания у обследованных больных соответствовали «теленцефалической» форме БГШ.

Ключевые слова: прионные болезни, болезнь Гестмана—Штросслера, ген *PRNP*, наследуемая мутация

Введение

Прионные болезни (ПБ), или губкообразные энцефалопатии, — новый класс заболеваний, в основе патогенеза которых лежат конформационные изменения клеточной изоформы прионного белка (PrP^C), приводящие к превращению его в патологическую изоформу [1, 2, 7, 17]. Обозначение белка прионным (prion) было предложено американским биохимиком С. Прузинером и составлено из первых слогов двух слов — proteinaceous infectious particle — (инфекционная белковая частица) с перестановкой двух букв [19]. Этот белок экспрессируется главным образом в структурах ЦНС и играет важную роль в регуляции циркадных ритмов, функционировании синапсов, трофики нейронов и выживаемости клеток Пуркинью. Превращение нормального прионного белка в его патологическую изоформу PrP^{Sc}, которая отличается пространственной организацией третичной структуры и устойчивостью к действию клеточных протеаз, происходит при попадании в организм тканей, содержащих патологические молекулы прионного белка или в результате мутации в гене прионного белка (*PRNP*), возникшей в соматической клетке-мишени или унаследованной от родителей. Пути попадания в организм патологической изоформы прионного белка различны. Это может быть мясо зараженных животных, трансплантация человеческих тканей (мозговой оболочки или роговицы), гемотрансфузии или лекарственные препараты, содержащие человеческие гормоны (ятрогенный путь) [2, 3, 17, 18]. Для запуска патогенетического механизма ПБ достаточно попадание в организм одной молекулы патологической изоформы приона, которая, взаимодействуя с клеточной изоформой, приводит к экспоненциальному росту молекул PrP^C в нервной системе.

Наибольшее количество случаев ПБ обусловлено возникновением соматической мутации в гене *PRNP*. На долю менделирующих вариантов ПБ приходится не более 10% описанных к настоящему времени случаев. Выделяют 3 нозологические формы наследственных ПБ: болезнь Крейтцфельда—Якоба (БКЯ), БГШ и семейная фатальная

бессонница (СФБ) [3, 4, 9, 17]. Все эти нозологические формы наследуются по аутосомно-доминантному типу, имеют высокую пенетрантность и варьирующую экспрессивность. Наиболее часто диагностируется БКЯ, в то время как БГШ встречается с частотой не более 1:10 млн чел. Ген *PRNP* содержит 2 экзона, кодирующих два белковых домена, N-терминальный домен, содержащий октапептидные повторы и C-терминальный домен. К настоящему времени описано 30 различных мутаций в гене *PRNP*, основными из которых являются миссенс-, нонсенс-мутации и инсерции октапептидных повторов [17]. Ряд мутаций приводит к преимущественному возникновению определенных фенотипов ПБ, однако большинство описанных мутаций обуславливает широкую вариабельность клинических симптомов поражения ЦНС, основными из которых являются деменция, атаксия, миоклонии, экстрапиримидные и пирамидные расстройства [5, 8, 18].

С учетом редкости наследственных ПБ и трудности их распознавания представляется целесообразным описание отдельных семейных случаев с целью ознакомления широкого круга врачей с особенностями клинических проявлений этих заболеваний. Представленное нами наблюдение является первым описанием семейного случая ПБ с верифицированной мутацией в гене *PRNP* в России.

Материал и методы исследований

Под нашим наблюдением находилась семья Р. с наличием трех больных в двух поколениях (мать и двое ее сыновей). Двое больных членов семьи на момент обследования скончались. Сведения о клинических проявлениях и течении у них заболевания были получены на основании анализа медицинских документов. Для уточнения характера поражения нервной системы больному проведен неврологический осмотр, электромиографическое исследование и МРТ головного мозга.

Материалом для исследования служили образцы ДНК, выделенные из периферической крови больных. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов выполняли с

помощью готового набора реактивов для выделения DIAtom™ DNA Prep 100 (Isogene Lab.ltd., Россия) по протоколу производителя.

Для выявления изменений нуклеотидной последовательности гена *PRNP* использовался метод прямого автоматического секвенирования, которое проводилось согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABI Prism 3100 (Applied Biosystems, США). В качестве матрицы для секвенирования использовали фрагменты ДНК, полученные после проведения ПЦР с использованием оригинальных олигонуклеотидных праймеров, которые синтезировались в НПО «SYNTOL». Анализ результатов секвенирования осуществлялся с помощью программ Chromas и BLAST ([http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/blast](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast)).

Результаты и их обсуждение

Пробанд — 35-летний мужчина обратился с жалобами на нарушение координации движений, скованность мышц, изменение речи, поперхивание при еде и снижение памяти. Первые признаки заболевания появились в возрасте 34 года и характеризовались дизартрией и ухудшением памяти на текущие события. Постепенно присоединились поперхивания при еде, чувство скованности в мышцах рук и ног и расстройства координации. При осмотре больного выявлены снижение критики к своему состоянию, эйфоричность, снижение кратковременной памяти, когнитивные расстройства и речевые perseverации. Больной охотно вступал в контакт и весело рассказывал о беспокоящих его симптомах. В неврологическом статусе доминировали симптомы поражения экстрапирамидной системы в виде повышения тонуса по пластическому типу в мышцах рук и ног, тремора пальцев кистей, а также пирамидной симптоматики в виде сухожильной гиперрефлексии, патологических стопных знаков и клонусов кистей и стоп. Координаторные расстройства были выражены нерезко и характеризовались пошатыванием в позе Ромберга, интенцией при выполнении пальценосовой пробы и умеренной дизартрией. Глоточный и небный рефлексы были резко усилены. Отмечались также рефлексы орального автоматизма (хоботковый и Маринеску—Радовичи). Расстройства чувствительности и поражение ядер черепно-мозговых нервов выявлены не были. При проведении МРТ головного мозга с анализом изображений в аксиальной, сагитальной и корональной плоскостях участки изменения интенсивности сигнала не выявлены. Отмечалось лишь расширение субарахноидального пространства по конвекситальной поверхности лобных, височных и теменных долей, что свидетельствовало о наличии атрофических процессов в головном мозге. На электроэнцефалограмме определялось умеренное нарушение биоэлектрической активности мозга в виде дисфункций диэнцефальных структур, общемозговые изменения ирритативного характера на фоне диффузной дизритмии. Признаки очаговой и пароксизмальной активности выявлены не были.

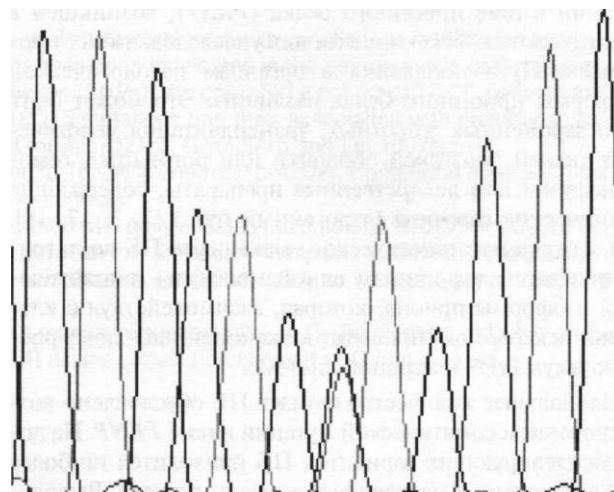
Анализ медицинских документов матери и брата больного свидетельствовал о наличии клинических симптомов, практически идентичных таковым у пробанда. Первые симптомы у матери пробанда появились в возрасте 37 лет, а у брата — в 31 год. Оба они умерли спустя 2 года от начала заболевания, патологоанатомическое вскрытие не проводилось. Мать больного наблюдалась с диагнозом *рассеянный склероз*, а брат — с диагнозом *энцефалопатия сложного генеза*. Вскрытие родственников пробанда не проводилось.

При проведении ДНК анализа выявлена миссенс-мутация С.350Т в гене *PRNP* в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене аминокислоты аланина на валин в положении 117 полипептидной цепи, что подтвердило диагноз *прионная болезнь* (рисунок). Анализ клинических проявлений и сопоставление их с данными литературы свидетельствовали в пользу диагноза БГШ.

Обнаруженная у пробанда мутация была единственной нуклеотидной заменой в гене *PRNP*. Нами не выявлен полиморфизм в 129 кодоне гена, который, по мнению ряда авторов, может служить фактором риска возникновения спорадических случаев ПБ или модифицировать тяжесть течения моногенных вариантов.

A117V

T C C A G G C T G G



Мутация A117V в гене *PRNP*, обнаруженная в результате прямого автоматического секвенирования

К настоящему времени в литературе имеется описание 492 хорошо документированных случаев ПБ, встречающихся в трех клинических вариантах, которые различаются особенностями клинических проявлений и электроэнцефалографических параметров. Наиболее распространенным фенотипом заболеваний этой группы является БКЯ. Заболевание в большинстве случаев манифестирует в возрасте 50–60 лет и характеризуется злокачественным течением. Смерть больного наступает через несколько месяцев от момента манифестации заболевания. Первым симптомом, как правило, бывает деменция, которая быстро прогрессирует и остается ведущим клиническим проявлением, часто сопровождаясь психическими нарушениями. Очаговая неврологическая симптоматика присоединяется по мере прогрессирования заболевания и характеризуется диплопией, корковой слепотой, дизартрией, атаксией миоклониями, экстрапирамидными, пирамидными симптомами и газовыми расстройствами. Характерным признаком БКЯ является наличие на электроэнцефалограмме повторяющихся стереотипных острых полифазных пиков, длительностью менее 200 мс.

Вторым по частоте фенотипом ПБ является БГШ, первое описание которой сделано в 1936 г. [9]. Она характеризуется преобладанием полиморфной неврологической симптоматики в виде атаксии, дизартрии, пирамидной и экстрапирамидной симптоматики, в то время как деменция присоединяется по мере прогрессирования заболевания. Для этой формы ПБ не характерны судороги и наличие очагов эпиактивности на ЭЭГ. Заболевание манифестирует в возрасте от 30 до 50 лет, быстро прогрессирует, приводя к смерти больных в течение 4 мес. — 7 лет. Эта нозологическая форма наиболее часто обнаруживается в семейных случаях ПБ.

Третье заболевание этой группы — СФБ — встречается крайне редко: во всем мире описано только 30 случаев. Клинические проявления характеризуются неизлечимой бессонницей, дизавтономией, проявляющейся в резких перепадах артериального давления, изменении частоты сердечных сокращений, одышке и эпизодах гипертермии.

Идентифицированы различные мутации у больных с аутосомно-доминантными вариантами ПБ, однако наиболее часто обнаруживались мутации Phe198Ser, Val210Ile, Ala117Val, Glu200Lys, Asp178Asn и Pro102Leu, а также инсерции октапептидных повторов [7, 11, 17]. В ряде работ показано увеличение частот встречаемости той или иной мутации в выборках больных с ПБ из разных стран [13, 15, 17]. Так, в Германии наиболее часто обнаруживается мутация Asp178Asn [20], а в Великобритании — Pro102Leu [17]. К настоящему времени не выявлено специфических мутаций в гене *PRNP*, приводящих к возникновению определенной нозологической формы ПБ. Показано лишь, что инсерция октапептидных повторов в N-терминальный домен гена наиболее часто приводит к возникновению фенотипа БКЯ. Кроме

того, в больших семьях с наличием сегрегации заболевания в нескольких поколениях зачастую наблюдался клинический полиморфизм.

Обнаруженная нами мутация Ala117Val у больного из семьи с аутосомно-доминантной сегрегацией БГШ является первым, хорошо документированным случаем наследственных ПБ в России. Впервые эту мутацию в гене *PRNP* обнаружил Doh-uga K. с соавторами в 1989 г. [8] у больного с клиническими проявлениями БГШ. Позже описано наличие этой мутации в нескольких больших семьях с сегрегацией этого заболевания из различных регионов мира, в том числе в большой семье из штата Индиана, включающей в себя 64 больных. Наблюдение за этой семьей ведется с 1792 г., а мутация в гене *PRNP* обнаружена лишь в 1993 г. Интересно отметить, что клинические проявления у пораженных членов этой семьи полностью соответствовали таковым при БГШ и совпадали с неврологическими признаками, выявленными у наблюдаемого нами больного [8, 16]. Однако при обследовании других семей с БГШ, обусловленной наличием этой мутации, выявлен клинический полиморфизм, как внутрисемейный, так и межсемейный. Однако, по мнению ряда авторов [5, 8, 16], у всех больных с мутацией Ala117Val наблюдается так называемый теленцефалический тип БГШ, в противоположность атактическому типу, наблюдаемому при другой мутации Pro102Leu в гене *PRNP*, наиболее часто обнаруживаемой у больных с фенотипом БГШ. Характерным симптомом теленцефалического фенотипа является сочетание поражения экстрапирамидной системы с псевдобульбарной симптоматикой и рано возникающей деменцией. При проведении патологоанатомического исследования мозга больных с БГШ, имеющих эту мутацию, Farlow с соавторами [9] обнаружили множественные амилоидоподобные пластины в различных участках мозга, при этом спонгиозная дегенерация была выражена умеренно. Эти данные противоречат результатам других исследователей, свидетельствующим о преобладании спонгиозных изменений при отсутствии амилоидоподобных включений в мозге больных с семейными вариантами ПБ. Результаты этих исследований позволяли высказать гипотезу о том, что при наследственных вариантах ПБ может образовываться аномальная форма прионного белка, отличная от PrP^{Sc}, так как известно, что именно эта изоформа белка является основой образования амилоидоподобных включений в нейронах (прионных палочек). Этот процесс рассматривается в качестве первого шага патогенеза ПБ, приводящего к снижению скорости репликации, вакуолизации и гибели нейронов. В связи с этим представляются интерес экспериментальные исследования, проведенные Hegde с соавторами [14], которые показали, что при мутации Ala117Val образуется особая патологическая изоформа прионного белка, обозначенная ^{ctm}PrP. В отличие от PrP^{Sc}, который сразу после выхода из аппарата Гольджи оседает в нейронах в виде амилоидоподобных

включений, значительная часть белка $^{C^{tm}}$ PrP, так же как и нормальный прионный белок, достигает мембраны нейронов, однако быстро деградирует. Авторы считают, что обнаруженный ими белок $^{C^{tm}}$ PrP играет важную роль в патогенезе различных ПБ и при ряде мутаций он образуется под действием накопления патологической изоформы PrP^{Sc}, а мутация Alal17Val приводит к его преимущественному образованию.

Таким образом, нами представлено описание первого в России случая диагностики семейного варианта БГШ, обусловленного мутацией в гене *PRNP*. Как и у большинства больных с этой мутацией, описанных в различных популяциях мира, у наблюдаемого нами больного клинические проявления соответствовали «теленцефалическому» варианту БГШ.

Список литературы

1. Завалишин И.А., Шитикова И.Е., Жученко Т.Д. Прионы и прионные болезни // Клиническая микробиология и анти-микробная терапия. — 2000. — Т. 2, №2. — С. 1—12.
2. Покровский В.И., Киселев О.И., Чепкасский Б.Л. Прионы и прионные болезни. — М.: Изд-во РАМН, 2004. — С. 384.
3. Покровский В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология. — Гэотар Медицина, 2007. — 816 с.
4. Погодина В.В., Гулевская Т.С., Карамышева В.Я., Ройхель В.М. и др. Патоморфология головного мозга при прионных болезнях. — Медицина, 2003. — 208 с.
5. Brown P., Goldfarb L.G., Brown W.T., Goldgaber D., Rubenstein R., Kascsak R.J. et al. Clinical and molecular genetic study of a large German kindred with Gerstmann—Straussler—Scheinker syndrome // *Neurology*. - 1991. - Vol. 41. - P. 375-359.
6. Brown P., Cervenakova L., Boellaard J.W. et al. Identification of the PRNP gene mutation in Jakob's original Creutzfeldt—Jakob disease family // *Lancet*. - 1994. - Vol. 344. - P. 130-131.
7. Colling J., Sidle K.C., Meads J. et al. Molecular analysis of prion strain variation and aetiology «new variant» CJD // *Nature*. — 1996. - Vol. 383. - P. 685-690.
8. Doh-Ura K, Tateishi J., Sasaki H., Kitamoto T., Sakaki Y. Pro-leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann—Straussler syndrome // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1989. - Vol. 163. - P. 974—979.
9. Farlow M.R., Yee R.D., Dlouhy S.R. et al. Gerstmann—Straussler—Scheinker disease. I. Extending the clinical spectrum // *Neurology*. - 1989. - Vol. 39. - P. 1446-1452.
10. Gerstmann J., Straussler E., Scheineker I. Ueber eine eigenartige hereditäre Erkrankung des Zentralnervensystems // *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* - 1936. - Vol. 154. - P. 736-762.
11. Goldfarb L., Brown P., Little B. et al. A new (two-repeat) octapeptide coding inset mutation in Creutzfeld—Jakob disease // *Neurology*. - 1993. - Vol. 43. - P. 2392-2394.
12. Guentchev M., Wanschitz J., Voinglander T. et al. Selective neuronal vulnerability in human prion diseases. Fatal familial insomnia differs from other types of prion diseases // *Amer. J. Pathol.* — 1999. - Vol. 155. - P. 1453-1457.
13. Hainfellner J.A., Brantner-Inthaler S., Cervenakova L. et al. The original Gerstmann—Straussler—Scheineker from Austria: divergent clinicopathological phenotypes but constant PrP genotype // *Brain Pathol.* - 1995. - Vol. 5. - P. 201-211.
14. Hegde R.S., Mastianni J.A., Scott M.R. et al. A transmembrane form of the prion protein in neurodegenerative disease // *Science*. - 1998. - Vol. 279. - P. 827-834.
15. Laplanche J., Delasnerie- Laupretre N., Brandel J.P. et al. Molecular genetics of prion disease in France // *Neurology*. — 1994. - Vol. 44. - P. 2347-2351.
16. Malluci G.R., Campbell T.A., Dickinson A. et al. Inherited prion disease with an alanine to valine mutation at codon 117 in the prion protein gene // *Brain*. - 1999. — Vol. 122. — P. 1823-1837.
17. Mead S. Prion disease genetics // *Europ. J. Hum. genet.* — 2006. - Vol. 14. - P. 237-281.
18. Piccardo P., Dlouchy S.R., Lievens P. et al. Phenotypic variability of Gerstmann—Straussler—Scheineker disease associated with prion protein heterogeneity // 1998. — Vol. 57. — P. 979—989.
19. Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie // *Science*. - 1982. - Vol. 216. - P. 136-144.
20. Windl O., Giese A., Schulz-Schaeffer W. et al. Molecular genetics of human prion disease in Germany // *Hum. genet.* — 1999. - Vol. 105. - P. 244-252.

Prion Gerstmann—Straussler disease:

A description of a family case

Dadali E.L., Schagina O.A., Polyakov A.V.

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

The description of clinical-genetic characteristics of three sick members of family with the AD form of Gerstmann—Straussler disease is submitted. The reason of disease in family was mutation Alal 17Val of the gene *PRNP*. As well as in most case of this variant, clinical symptoms of disease at the surveyed patients corresponded as «telencephalic» form of disease.