

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ФАТАЛЬНОЙ СЕМЕЙНОЙ БЕССОННИЦЫ

© Асылгужина Алсу Рамилевна, Сагомонов Антон Витальевич

Научный руководитель: к.м.н., доцент Гладин Дмитрий Павлович
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Контактная информация: Асылгужина Алсу Рамилевна — студентка 1 курса педиатрического факультета.
E-mail: asylgushina.a@mail.ru

Ключевые слова: фатальная семейная бессонница, прионные болезни.

Актуальность исследования: ведется активное изучение прионных болезней, входящих в группу нейроинфекций. Они поражают центральную нервную систему и носят внезапный характер [1]. В связи с асимптоматичным инкубационным периодом важным представляется разработка доступных методов диагностики, скрининга и терапии таких заболеваний [2]. Однако трудность в диагностике заключается в том, что при констатации причины смерти редко рассматривают болезни, вызванные прионами. Фатальная семейная бессонница (ФСБ), в связи с локальным характером своей эпидемиологии, является наиболее оптимальной нозологией для исследований, так как новые случаи этого заболевания регистрируются по сей день [3].

Цель исследования: изучить молекулярные механизмы патогенеза фатальной семейной бессонницы. Рассмотреть потенциальные способы диагностики и терапии прионных болезней.

Материалы и методы: критический анализ зарубежных литературных источников: eLibrary, PubMed, Medscape, ACOG.

Результаты: причиной наследственной формы фатальной семейной бессонницы является мутация в 178 кодоне гена PRNP нормального прионного белка PRP в сочетании с 129 кодоном, кодирующим метионин. Полиморфизм 129 кодона на мутантном аллеле оказывает влияние на конформацию нормального прионного белка PRP, в результате чего образуется белок PrP^{Sc}, обладающим нейротоксическими свойствами. Также отличительной особенностью PrP^{Sc}, вызывающего фатальную семейную бессонницу, является недостаточная представленность негликозилированных форм PrP^{Sc}. Кроме того, возможно существование двух групп пациентов с разным фенотипом: гомозигот и гетерозигот. У гомозигот, в отличие от гетерозигот, продолжительность заболевания короче, бессонница более тяжелая, а гистопатология более ограничена таламусом. Это связано с 129 кодоном на нормальном аллеле. Таким образом, кодон 129 в сочетании с мутацией D178N играет двойную роль: на мутантном аллеле он определяет основные фенотипические особенности заболевания, в то время как на нормальном аллеле он модулирует продолжительность и тяжесть течения заболевания. В настоящее время активно ведется создание и совершенствование диагностических критериев для выявления прионных нозологий, улучшаются методы лабораторной, в том числе молекулярной, диагностики. Проводятся исследования по поиску методов терапии. Перспективной представляется использование системы CRISPR/Cas9 для редактирования генома при ФСБ. Первые признаки фатальной семейной бессонницы отмечаются чаще всего в среднем и пожилом возрасте, но это не отменяет проявления болезни у более молодых людей.

Выводы: ФСБ является аутосомно-доминантным наследственным заболеванием, связанным с мутацией D178N в сочетании с 129 кодоном, кодирующим метионин. Чаще всего проявляется между 4 и 6 десятилетием и приводит к летальному исходу. Экспресс-диагностика мутаций гена PRNP в данный момент не представляется возможной в связи с высокой биологической опасностью и отсутствием диагностических критериев. Однако перспективной возможностью представляется использование технологии CRISPR/Cas9 в терапии прионных заболеваний, в том числе ФСБ.

Литература

1. Tian C. et al. Comparative analysis of gene expression profiles between cortex and thalamus in Chinese fatal familial insomnia patients //Molecular neurobiology. — 2013. — Т. 48. — № 1. — С. 36–48.

2. Krasnianski A. et al. Fatal familial insomnia: clinical features and early identification //Annals of neurology. — 2008. — T. 63. — № . 5. — C. 658–661.
3. Bouybayoune I. et al. Transgenic fatal familial insomnia mice indicate prion infectivity-independent mechanisms of pathogenesis and phenotypic expression of disease //PLoS pathogens. — 2015. — T. 11. — № . 4. — C. e1004796.