



Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.
Павлова

Кафедра неврологии и мануальной медицины



Синдром FXTAS

Кондрашина Мария Сергеевна

Студент 4 курса лечебного факультета ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова

Научный руководитель: Сергей Валентинович Зевахин - к.м.н., асс. кафедры
неврологии и мануальной медицины ФПО ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова.

Санкт-Петербург, 2022

Синдром FXTAS

(fragile X- associated tremor/ ataxia syndrome) –нейродегенеративное заболевание, наблюдаемое у носителей старшего возраста «мутантного» аллеля гена FMR1 (экспансия тринуклеотидных повторов -CGG- от 55 до 200 – «премутация»). Основные клинические особенности FXTAS включают интенционный тремор и мозжечковую атаксию (X-сцепленная рецессивная атаксия).

Эпидемиология

FXTAS был впервые описан в 2001 году

Возраст. Процент распространенности тремора и атаксии у мужчин-носителей увеличивается с возрастом. Среди мужчин в возрасте 50 лет распространенность составляет 17%, а в возрасте 80 лет - 75%.

Пол. Примерно более 40% мужчин с премутацией в конечном итоге будут иметь FXTAS, в отличие от женщин-носителей (13-16%).

Число повторов –CGG- определяет тяжесть клинических проявлений

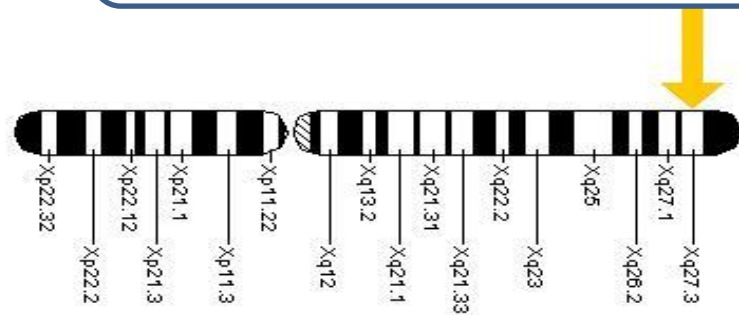
Патогенез

- менее 45 повторов CGG → здоровые люди
- 46–54 повторов CGG → серая зона
- 55–200 повторов CGG → премутации
(носители могут иметь такие состояния
как FXPOI/FXAND /**FXTAS**)
- Более 200 повторов CGG → FXS (синдром
Мартина-Белл)

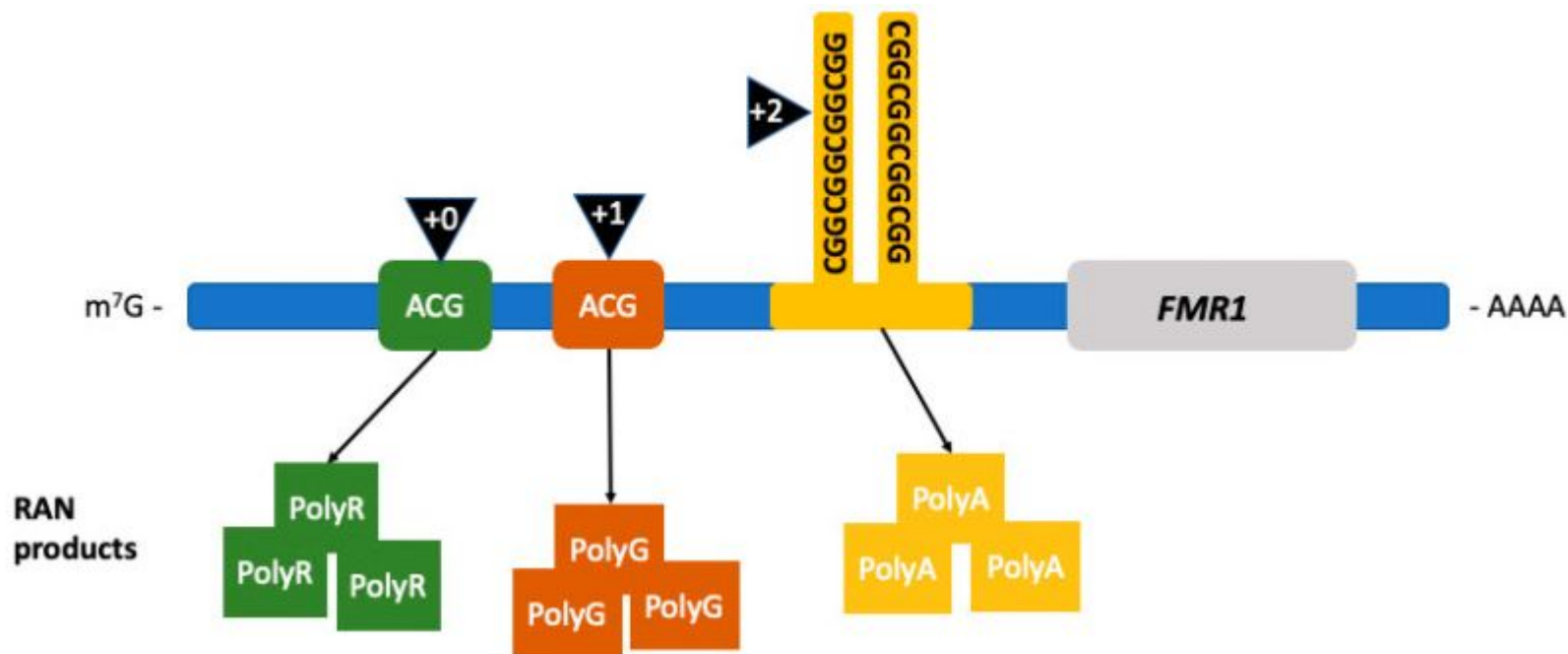
Патогенез

- Премутация в гене *FMR1* (число повторов -CGG- от 55 до 200) → нейротоксический эффект (через 3 молекулярных механизма) → развитие FXTAS
- Премутация в гене *FMR1* (число повторов -CGG- от 55 до 200) → нарушение регуляции Ca^{+2} с последующей митохондриальной дисфункцией

Расположение гена *FMR1*

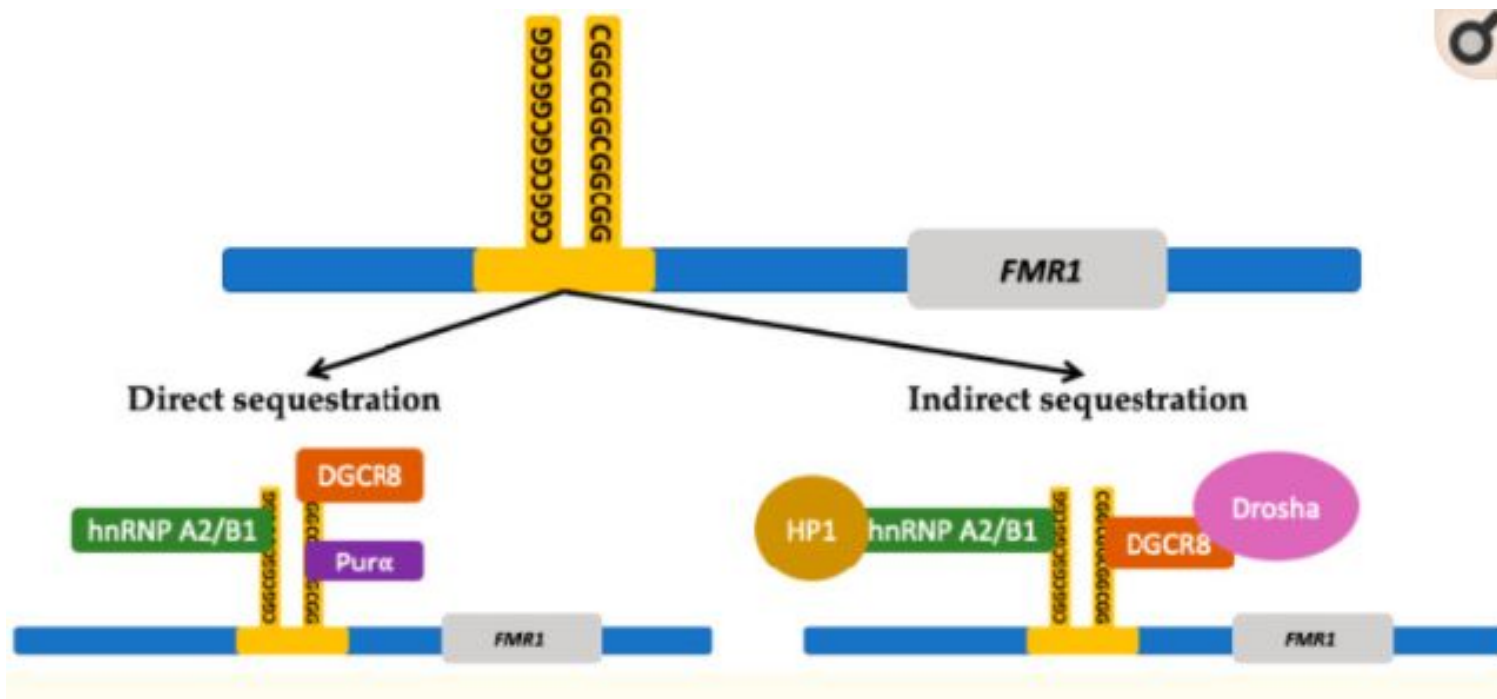


RAN-трансляция



RAN-трансляция приводит к производству продуктов RAN в зависимости от места, где происходит инициация трансляции. Инициация (черные треугольники), происходящая в рамке считывания +0, приводит к продукции FMRpolyR, +1 к **FMRpolyG (наиболее токсичный)** и, +2 в области повторов CGG к продукции FMRpolyA.

Секвестрация РНК и других белков премутационной мРНК *FMR1*

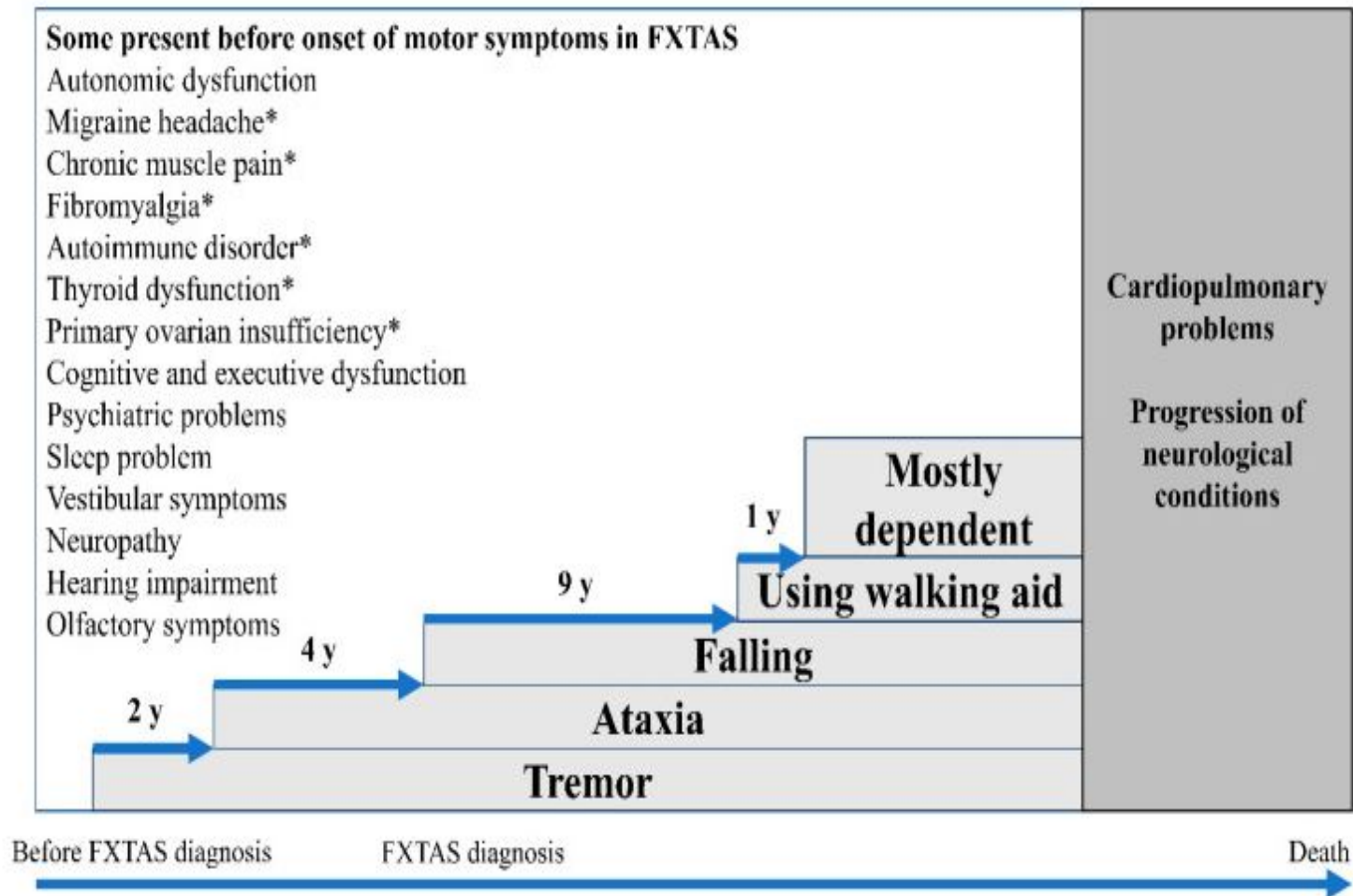


Секвестрация белков делает клетку функционально дефицитной по отношению к белкам, которые играют важную роль во многих клеточных механизмах, таких как **сплайсинг** (белок (hnRNP A2/B1)), **транспорт мРНК в цитоплазме** (hnRNP A2/B1, Pur- альфа), процессинг микроРНК (белок (DGCR8) и комплекс Drosha) и **образование гетерохроматина** (гетерохроматиновый белок 1 (HP1)).

Образование R-петлей во время транскрипции

R-петли формируются во время экспансии триплета CGG в локусе *FMR1*. Эти складчатые структуры приводят к нестабильности генома. Сайты становятся хрупкими и подвержены повреждениям ДНК, включая делеции и транслокации. Повреждение ДНК следует корректировать с помощью молекулярного сигнального пути ответа на повреждение ДНК (DDR). Однако этот ответ, по-видимому, нарушен при FXTAS.

Клиническая картина



Clinical manifestations of the fragile X premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) overtime. * Clinical manifestations which are more prevalent in females with the fragile X premutation than males. (Adapted from Leehey et al. 2007; Greco et al. 2006) [42,75].

Диагностика

Данные анамнеза заболевания, клинические признаки

ДНК – тестирование

МРТ головного мозга

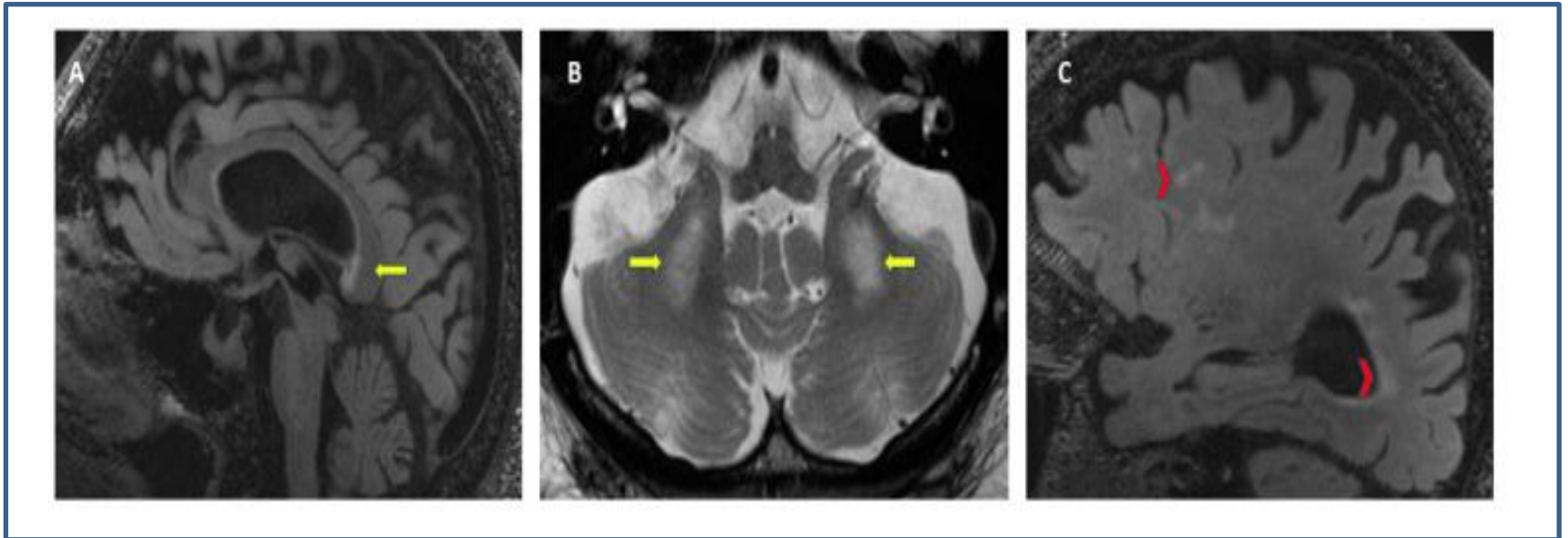
Диагностика

Diagnostic criteria and categories for FXTAS. Adapted from Hall et al. 2014 [155].

Clinical	Major	Intention tremor Cerebellar gait ataxia
	Minor	Parkinsonism Neuropathy
		Memory and executive function deficits
Neuroradiological	Major	White matter lesions in the middle cerebellar peduncles (MCP sign) or brainstem
	Minor	White matter lesions in the splenium of the corpus callosum Cerebral white matter lesions
		Moderate–severe brain atrophy
Neuropathological	Major	Ubiquitin-positive intranuclear inclusions
Diagnostic categories		
	Definite	1 clinical major AND 1 neuroradiological major OR 1 neuropathological major
	Probable	2 clinical major OR 1 clinical minor + 1 radiological minor
	Possible	1 clinical major + 1 clinical minor

* *FMRI* mutation includes premutation, gray zone and FM with mosaicism.

Диагностика



Нейрорадиологические критерии диагностики FXTAS.

- (А) T2-FLAIR: поражения белого вещества в валике мозолистого тела;
- (В) T2-TSE: симметричные поражения белого вещества в средних ножках мозжечка (симптом MCP);
- (С) T2-FLAIR: поражения белого вещества головного мозга и атрофия головного мозга.

Дифференциальный диагноз

Множественная системная атрофия

Паренхиматозная кортикальная мозжечковая атрофия

Аутосомно-доминантные атаксии

Болезнь Паркинсона

**Другие нейродегенеративные заболевания
(прогрессирующий надъядерный паралич, деменция с
тельцами Леви и др.)**

**Болезнь Бинсвангера, болезнь Альцгеймера, болезнь
Гентингтона**

Лечение

Текущее лечение включает лекарственные средства для облегчения симптомов тремора, атаксии, изменений настроения, беспокойства, снижения когнитивных функций, деменции, невропатической боли или фибромиалгии.



Новые терапевтические подходы

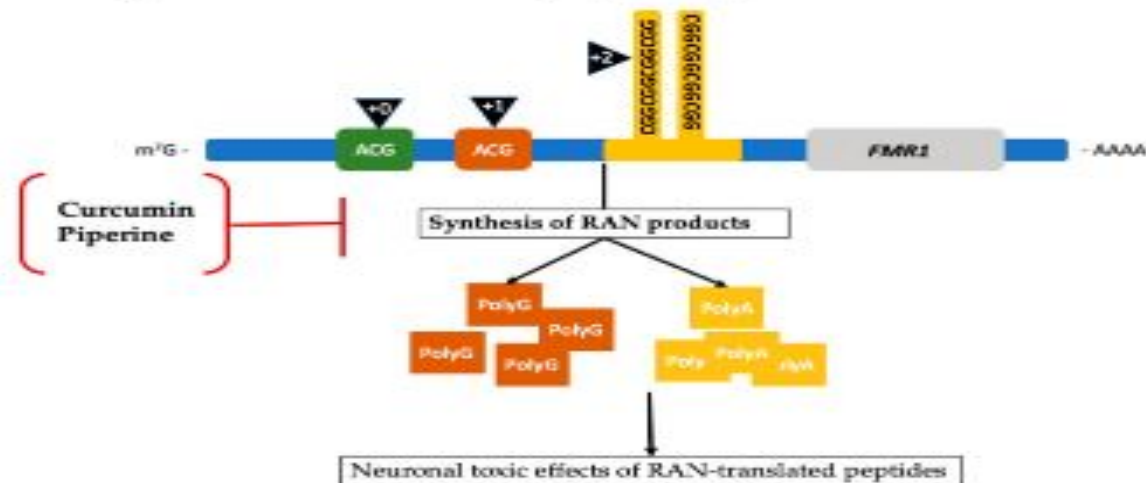
Лекарство/ Соединение	Молекулярный механизм	Фазы клинических испытаний завершены
	Снижает выработку RANT и FMRpolyG, снижая его накопление.	
Куркумин	Избирательно связывает повторы РНК CGG, потенциально снижая секвестрацию РНК-связывающих белков и снижая клеточную токсичность, вызванную повторами CGG.	доклинический
Цитидин-5'-дифосфохолин (цитиколин)	Ингибирование фосфолипазы A ₂ (PLA ₂), приводящее к подавлению клеточной токсичности, индуцированной повторами CGG.	Фаза 2
Мемантин	Неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартата (NMDA) предложен для нормализации связанной с премутацией аномальной реакции нейронов на глутамат.	Фаза 2
Пиперин	Избирательно связывает повторы РНК CGG, потенциально снижая секвестрацию РНК-связывающих белков и снижая клеточную токсичность, вызванную повторами CGG.	доклинический
	Положительный аллостерический модулятор рецепторов ГАМК.	
Аллопрегнанолон	Снижение экспрессии белка каспазы-3, приводящее к снижению апоптоза. Ингибирование поры перехода митохондриальной проницаемости, которая участвует во внутреннем пути апоптоза.	Фаза 2

Перспективы лечения

A. Reduction of RNA binding proteins sequestration



B. Reduced production of toxic homopolymeric proteins



Список литературы

- Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Pathophysiology and Clinical Implications. Cabal-Herrera AM, Tassanakijpanich N, Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ, 2020;
- Fragile X syndrome. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey DB Jr, Moine H, Kooy RF, Tassone F, Gantois I, Sonenberg N, Mandel JL, Hagerman PJ, *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Sep 29;
- Fragile X syndrome due to a missense mutation. Myrick LK, Nakamoto-Kinoshita M, Lindor NM, Kirmani S, Cheng X, Warren ST, *Eur J Hum Genet*. 2014 Oct;
- The fragile X mental retardation 1 gene (FMR1): historical perspective, phenotypes, mechanism, pathology, and epidemiology. Grigsby J *Clin Neuropsychol*. 2016 Aug;
- Emerging topics in FXTAS. Hall DA, Birch RC, Anheim M, Jøneh AE, Pintado E, O'Keefe J, Trollor JN, Stebbins GT, Hagerman RJ, Fahn S, Berry-Kravis E, Leehey MA *J Neurodev Disord*. 2014;
- Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: phenotypic comparisons with other movement disorders. Robertson EE, Hall DA, McAsey AR, O'Keefe JA *Clin Neuropsychol*. 2016 Aug;
- Curcumin Regulates the r(CG)^{exp} RNA Hairpin Structure and Ameliorate Defects in Fragile X-Associated Tremor Ataxia Syndrome. Verma AK, Khan E, Mishra SK, Mishra A, Charlet-Berguerand N, Kumar A *Front Neurosci*. 2020.