

УДК 575.224.4; 575.1; 616.8

А. А. ТАШЕНОВА, Н. П. КАБЫШЕВА, Е. А. АРЫНОВА, О. Х. ХАМДИЕВА,
Б. Б. ЖУСИЛОВА, Ш. А. БЕЙСЕМБАЕВА, Н. Б. АХМАТУЛИНА

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ СИНДРОМА MELAS И MERRF СРЕДИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

РГП « Институт общей генетики и цитологии» КН МОН РК, г. Алматы

Изучена выявляемость синдромов MELAS и MERRF среди больных эпилепсией, наблюдавшихся в специализированном медицинском центре г.Алматы. Показано, что частота встречаемости синдромов MELAS и MERRF в изучаемой нами популяции (больные эпилепсией, наблюдающиеся в клиниках РК) составила около 1 %, что сопоставимо с частотой ее встречаемости у больных эпилепсией в других популяциях мира. Остальные 99 % выявленных случаев идиопатической эпилепсии, по-видимому, можно отнести к группе эпилепсий, наследуемая природа которых обусловлена мутационными изменениями в ядерной ДНК, что согласуется с литературными данными.

Существует много типов эпилепсий, этиологически связанных с повреждениями ядДНК, либо совокупности генов разной локализации, в том числе и митохондриальных. Митохондриальные болезни (МБ) привлекают в последнее время пристальное внимание исследователей во всем мире. К группе общезвестных митохондриальных заболеваний относится миоклоническая эпилепсия, имеющая особую значимость вследствие дебюта в детском возрасте и наличия выраженных неврологических проявлений. Отсутствие работ, выполненные с учетом клинико-фенотипических, клинико-генетических характеристик во взаимосвязи с поражением органов и систем определяет актуальность изучения проблемы митохондриальных заболеваний и имеет высокий научный и практический интерес.

В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение частоты встречаемости митохондриальных болезней связанных с мутациями в генах транспортной РНК лейцина, кодируемая геном MT-TL1, которая приводит к синдрому MELAS и транспортной РНК лизина кодируемая геном MT-TK приводящая к синдрому MERRF.

Синдром MELAS (*Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes* - митохондриальная энцефаломиопатия, лактацидоз с инсультоподобными эпизодами) обычно манифестирует в 5-20 лет. Заболевание проявляется в первую очередь острыми инсультоподобными эпизодами с развитием очаговых изменений в затылочных и теменно-височкой областях мозга и появлением соответствующей неврологической симптоматики. Причиной возникновения инсультов является митохондриальная ангиопатия, характеризующаяся избыточной пролиферацией митохондрий в стенах артериол и капилляров сосудов мозга [1]. По мере прогрессирования заболевания, на фоне рекуррентного характера инсультов нарастает неврологическая симптоматика – у больного возникают мышечная слабость, судороги, миоклонии, атаксия и нейросенсорная тугоухость, также характерный признак - лактацидоз [2], семьи с большим числом больных не описаны [3]. При синдроме MELAS 80-90% случаев выявляется мутация в 3243-м нуклеотиде гена лейциновой тРНК митохондрий. По данным одного крупного исследования, эта мутация является самой распространённой из 10 наиболее известных митохондриальных мутаций в общей популяции [4]. Другое крупное исследование австралийской популяции говорит о распространённости на уровне 236/100000 чел (1 из 423) [5]. Возможно, гетероплазмия, а также влияние других генов, обуславливают многообразие проявлений мутации: она описана у пациентов с синдромами MIDD и MELAS, при сочетании MELAS/MERRF, при синдроме Лея, хронической прогрессирующей внешней офтальмоплегии (СРЕО), синдроме Кернса-Сейра.

Интересно отметить, что пропорция митохондрий с этой мутацией в крови относительно «здоровых» митохондрий с возрастом медленно снижается, что затрудняет оценку уровня мутации, поскольку в других тканях он остаётся высоким [6].

Вторая по частоте мутация, приводящая к возникновению синдрома MELAS, – замена Т на С в 3271-ом положении mtДНК [4, 7].

Синдром MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers - миоклоническая эпилепсия в сочетании с рваными, красными мышечными волокнами, мутации) - заболевание, обусловленное точечными мутациями митохондриальной тРНК лизина кодируемая митохондриальным геном MT-TK; при этом изменяется конформация тРНК и нарушается трансляция (очевидно, на рибосомном уровне), и точечными мутациями митохондриальной тРНК лейцина, кодируемая митохондриальным геном MT-TL1 [8]. Синдром включает митохондриальную миопатию, миоклонии, большие эпилептические припадки, деменцию, атаксию и тугоухость; наружная офтальмоплегия не характерна. Различная степень поражение скелетных мышц с уменьшением содержания цитохромов; содержание пирувата и/или лактата в крови увеличено. Как и при других митохондриальных болезнях, имеются значительные индивидуальные различия в симптоматике [1].

Болезнь чаще начинается в детстве или в молодости. Повышена концентрация лактата и пирувата в крови и в СМЖ, в мышечной ткани имеются рваные мышечные волокна. Болезнь неуклонно прогрессирует, большинство больных умирают на третьем или четвертом десятилетии в состоянии тяжелой деменции [3].

У родственников по материнской линии может быть неполная картина синдрома, в части случаев семейный анамнез не отягощен. Характерны мутации, затрагивающие нуклеотиды 8344 и 8356 гена лизиновой тРНК [5].

Мутации в генах транспортной РНК могут иметь различные клинические проявления. По-видимому, по причине влияния ядерного генома. Но самое интересное, что при одинаковом уровне гетероплазии (порядка 70%) признаки поражений центральной нервной системы наблюдаются практически у всех больных с MELAS и крайне редко – у больных с MERRF. А вероятность рождения больного ребенка при этом же уровне гетероплазии (т.е. ~ 70%) у носительницы мутации MELAS намного – в 11,4 раза – выше, чем у носительницы мутации MERRF. Почему так происходит, непонятно [6].

С целью изучения частоты встречаемости синдрома MELAS и MERRF нами были обследованы больные, наблюдавшиеся в специализированном медицинском центре Казахстана. Было выявлено 193 пациента с идиопатической формой (генетически детерминированной) эпилепсией, т.к. имели анамнестическую наследственную предрасположенность к эпилепсии. Всем больным проводилось полное обследование по следующей схеме: анкетирование, в том числе сбор анамнеза жизни и заболевания, данные о наследственности, данные осмотра пациента, данные лабораторных и инструментальных методов исследования: биохимические анализы крови, ЭЭГ, МРТ, ЯМР, тонометрия, офтальмоскопия, биомикроскопия. После уточнения клинического диагноза, поставленного на основании данных анамнеза, в совокупности с комплексом лабораторных, инструментальных и генеалогического методов исследования, у выявленных больных с предполагаемыми наследуемыми формами эпилепсии были взяты образцы крови для генетического исследования включавшего ПЦР-анализ и ПДРФ-анализ на наличие мутаций в гене MT-TL1 и MT-TK.

ПДРФ-анализ на наличие мутаций в гене MT-TL1 (рис. 1), ответственной за развитие синдрома MELAS выявил мутацию в положении 3243 с частотой 0,52% у пациентов с идиопатической эпилепсией в изучаемой нами популяции.

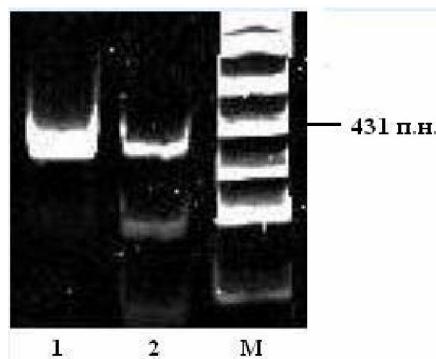


Рис. 1. Электрофорограмма ПДРФ-анализа продуктов амплификации гена MELAS 3243: 1 – отсутствие мутации MELAS 3243; 2 – пациент с мутацией MELAS 3243; М – маркер молекулярного веса с шагом 100 п.н.

В семье больны эпилепсией мать и 3 брата probanda (сибсы). Беременности у матери probanda также протекали на фоне эпилепсии. Таким образом, отягощенный наследственный анамнез по материнской линии позволил предположить наследственную митохондриальную патологию. На рис. 2 приведена родословная пациента с подозрением на митохондриальную патологию (диагноз: височная эпилепсия с вторично-генерализованными эпилептическими приступами с оральным автоматизмом):

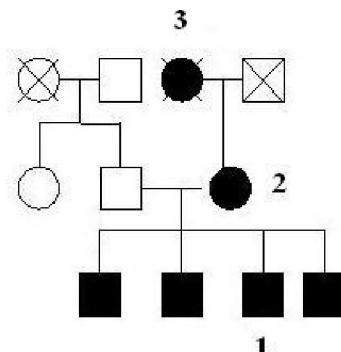


Рис. 2. Родословная пациента с мутацией MELAS 3243:

- 1 – proband с мутацией MELAS 3243;
- 2 – мать probanda с мутацией MELAS 3243, больна эпилепсией;
- 3 – бабушка probanda, страдала артериальной гипертонией, эпилепсией

При ПЦР-анализе на наличие мутаций в виде замены A→G в позициях 8344 и 8356 гена тРНК лизина выявлена мутация в позиции MERRF8344 у одного больного и диагностирован синдром MERRF. Частота встречаемости синдрома MERRF составила в наших исследованиях 0,52%. На рис. 3 представлена электрофореграмма ПДРФ-анализа продуктов амплификации гена MERRF8344, при котором отчетливо выявляется гетероплазмия (наличие мутантных и нормальных молекул mtДНК).

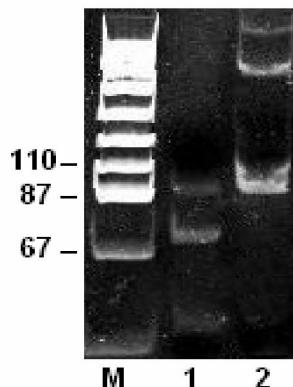


Рис. 3. Электрофореграмма ПДРФ-анализа продуктов амплификации гена MERRF8344:

- 1 – пациент с мутацией;
- 2 – отсутствие мутации;
- M – маркер молекулярного веса

Из родословной известно, что бабушка probanda страдала эпилепсией и скончалась в возрасте 73 лет. При генетическом обследовании матери probanda не было выявлено мутации (не представлено). По-видимому, она является носителем мутантного гена, но уровень гетероплазии довольно низкий. Известно, что фиксация мутантной mtДНК на высоком уровне иногда наступает в следующем поколении [9], что, по-видимому, и произошло в описываемом случае.

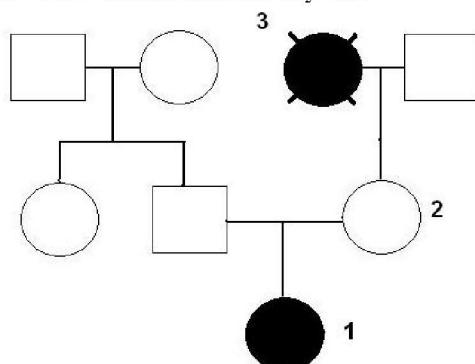


Рис. 4. Родословная пациента X, 30 лет:

- 1 – proband с мутацией MERRF8344;
- 2 – мать probanda;
- 3 – бабушка probanda страдала эпилепсией

Проведенный генетический анализ позволяет отнести оставшиеся 99,48% случай идиопатической эпилепсии к группе эпилепсий, наследуемая природа которых обусловлена мутационными изменениями в ядерной ДНК. Генетического анализа позволило верифицировать диагноз MELAS и MERRF, внести корректизы в проводимое лечение больного, включив симптоматическую терапию, направленную на устранение метаболических нарушений.

Частота встречаемости синдрома MELAS и MERRF в изучаемой нами популяции (больные эпилепсией, наблюдающиеся в клиниках РК) составила более 1 %, что сопоставимо с частотой ее встречаемости у больных эпилепсией в других популяциях мира. Генетический анализ на наличие мутаций к наиболее известным митохондриальным заболеваниям позволяет отнести 99 % выявленных случаев идиопатической эпилепсии к группе эпилепсий, наследуемая природа которых обусловлена мутационными изменениями в ядерной ДНК.

Полученные результаты имеют большое прогностическое и терапевтическое значение, так как позволяют внести корректизы в проводимое лечение больных с установленным диагнозом митохондриальной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Зозуля Ю. А., Черченко А. П. Митохондриальные заболевания центральной нервной системы // Украинский медицинский журнал. – 2002. – № 5. – С. 17-22.
- 2 Гинтер Е.К. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 2003. – С. 126-142.
- 3 Князев Ю.Л., Краснопольская К.Д., Мытникова Е.И., Петрухин Л.С. Митохондриальные болезни // Вестн. АН РАМН. – 2000. – № 7. – С. 46-50.
- 4 Edgar D., Shabalina I., Camara Y., Wredenberg A., Calvaruso M.A., Nijtmans L., Nedergaard J., Cannon B., Larsson N.G., Trifunovic A. // Randompoint mutations with major effects on protein-coding genes are the driving force behind premature aging in mtDNA mutator mice // Cell Metab. – 2009. – V. 10(2). – P. 131-8.
- 5 Trifunovic A, Larsson NG.J. Mitochondrial dysfunction as a cause of ageing // Intern Med. – 2008. – V. 263(2). – P. 167-78.
- 6 A Human Mitochondrial Genome Database. Center for Molecular Medicine, Emory University Atlanta, GA <http://www.gen.emory.edu/mitomap.html>. – 2001.
- 7 Khrapko K., Vijg J. Mitochondrial DNA mutations and aging: devils in the details? // Trends Genet. – 2009. – V. 25(2). – P. 91-98.
- 8 Brown D.T., Samuels D.C., Michael E.M. et al. Random genetic drift determines the level of mutant DNA in human primary oocytes // Am. J. Hum. Genet. – 2001. – V. 68. – P. 533-536.
- 9 Howell N., Kubacka I., Mackey D.A. How rapidly does the human mitochondrial genome evolve? // Am. J. Hum. Genet. – 1996. – V. 59. – P. 501-509.

*A. A. Ташенова, Н. П. Қабышева, Е. А. Арынова, О. Х. Ҳамдиева,
Б. Б. Жұсіпова, Ш. А. Бейсембаева, Н. Б. Ахматулина*

ЭПИЛЕПСИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ АРАСЫНДА MELAS ЖӘНЕ MERRF СИНДРОМДАРЫНЫҢ КЕЗДЕСУ ЖИЛІГІ

Алматы қаласындағы медициналық орталықта бакыланатын эпилепсиямен ауыратын науқастардың арасында MELAS және MERRF синдромдарының кездесу жиілігі зерттелді. Біз зерттеген популяцияда MELAS және MERRF синдромдарының кездесу жиілігі 1 % құрады, бұл дүниежүзілік мәліметтермен сәйкес келеді. Ал қалған идиопатикалық эпилепсияның 99 % ядеролық ДНК-ның өзгерісімен байланысты эпилепсияның түріне жатуы мүмкін.

*A. A. Tashenov, N. P. Kabysheva, E. A. Arinov, O. H. Hamdiyeva,
B. B. Zhusipova, Sh. A. Beysembayeva, N. B. Akhmatulina*

THE INCIDENCE OF THE SYNDROME MELAS AND MERRF AMONG PATIENTS WITH EPILEPSY

It was studied the frequency of MELAS and MERRF syndromes among patients with epilepsy observed in the specialized medical center in Almaty. It is shown, that the frequency of occurrence of MELAS and MERRF syndromes in our the population studied (patients with epilepsy, observed in clinics RK) was about 1%, which is comparable with the frequency of its occurrence in epileptic patients in other populations around the world. The remaining 99% of diagnosed cases of idiopathic epilepsy, apparently, can be attributed to the group of epilepsies, which inherited nature is caused by mutational changes in the nuclear DNA, which is consistent with literature data.