

Генетические аспекты расстройств аутистического спектра

Семенова Н.А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», 115478, Москва, ул. Москворечье, 1. e-mail: Semenova@med-gen.ru, тел.: 8-903-782-60-89.

Расстройства аутистического спектра (РАС) — это расстройство развития нервной системы, характеризующееся нарушением социального взаимодействия, коммуникации и стереотипным и повторяющимся поведением. Целью данного обзора является обобщение основных результатов исследований, проведенных в поиске генетических причин, а также раскрытия основных патогенетических механизмов развития аутизма.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, аутизм, генетика

Аутизм — нейropsychическое расстройство, которое в оригинальном описании Лео Каннера, представлено врожденной неспособностью создать нормальный, детерминированный контакт с другими людьми [1]. За последние десятилетия значительно изменилась концепция понимания аутизма, и связанных с ним нарушений, которая была отражена в пятом пересмотре Руководства по Диагностике и Статистике Интеллектуальных Нарушений (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) [2]. В России 2015 г. были опубликованы Клинические рекомендации по диагностике и лечению расстройства аутистического спектра (РАС). Согласно определению этих рекомендаций, РАС представляет собой группу комплексных дезинтегративных нарушений психического развития, характеризующихся отсутствием способности к социальному взаимодействию, коммуникации, стереотипностью поведения, приводящим к социальной дезадаптации [3]. К тому же более чем у 70% пациентов имеется дефицит интеллекта [4].

По последним данным Всемирной организации здравоохранения, оценки распространенности РАС известны только по Европейскому региону и Региону стран Америки, которые не различаются между собой в статистическом отношении: для Европы медианный показатель составляет 61,9:10 000 (диапазон 30,0—116,1/10 000), а для стран Америки он составляет 65,5:10 000 (диапазон 34—90/10 000). Соотношение встречаемости аутистических расстройств у мальчиков и девочек находится в пределах от 2,6:1 до 4:1 [3].

В отношении клинических проявлений, пациенты с РАС различаются по способности к освоению речевых навыков от отсутствия речи до свободного владения ею, а также степени психического развития от умственной отсталости до нормального интеллекта. У таких пациентов могут быть сопутствующие медицинские проблемы в виде эпилепсии, малых аномалий развития, психических расстройств, которые указывают на клиническую гетерогенность РАС. В свою очередь, клиническая гетерогенность аутизма является серьезной помехой в изу-

чении патофизиологических механизмов этого нарушения [5].

В настоящее время патогенез РАС остается неясным, однако это состояние считается одним из высоко генетически детерминированных нейropsychических заболеваний. Убедительные доказательства генетического вклада в РАС внесли исследования близнецов. Эти исследования показали, что конкордантность у монозиготных близнецов составляет 60—90%, у дизиготных — 0—10%, а для сиблингов повторный риск составляет около 10% [6, 7]. Похожие результаты были получены и в ряде других исследований [8, 9]. Полученные данные указали на целесообразность поиска генетических факторов, лежащих в основе данных расстройств.

Установлено, что РАС не менделирует, во всяком случае, в большинстве случаев. Ранее некоторые исследователи придерживались мультифакторной модели наследования аутизма [10]. В последующем, исследователи обратились к поиску редких хромосомных и генных перестроек, создавая новые гипотезы механизма развития аутизма.

Результаты предполагают, что аутизм может быть вызван различными генетическими нарушениями, которые, в конечном итоге, имеют общность в нарушении развития мозга и его пластичности. Например, некоторые редкие клинические состояния и синдромы, такие, как синдром Жубер, Ретта, Смита—Лемли—Опитца, ломкой X хромосомы, туберозный склероз и другие, ассоциированы с РАС, при этом каждое из них является крайне редким и в совокупности встречается не чаще, чем в 1% случаев РАС [11].

Предполагалась хромосомная этиология РАС. Различные цитогенетически верифицированные хромосомные аномалии были обнаружены у 7—8% пациентов с аутизмом [12, 13]. Согласно обобщенным данным, наиболее часто при РАС изменения затрагивают геномные регионы 2q37, 5p14, 5p15, 11q25, 15q11-q13, 16q22.3, 17p11.2, 18q21.1, 18q23, 22q11.2, 22q13.3 и Xp22.2-p22.3.

Сравнительная геномная гибридизация (CGH) вместе с микроматричным хромосомным анализом (СМА) являются методами молекулярной генетики, которые преодолевают ограничения обычной цитогенетики, позволяя выявлять субмикроскопические хромосомные aberrации. Эти методы широко применяются в диагностике у пациентов с множественными врожденными аномалиями развития (МВАР), интеллектуальными нарушениями/задержкой развития и РАС [14], показывая более высокую диагностическую ценность (15–20%), чем обычный анализ кариотипа [15]. Сбалансированные транслокации и мозаицизм с низким уровнем не выявляются методом СМА, но в совокупности частота таких событий очень низкая (<1%) [16]. Международное сообщество по клинической геномике (ICCG) рекомендует СМА как тест первой линии цитогенетической диагностики для пациентов с дефицитом интеллекта/задержкой развития и РАС.

Проведенные исследования поиска вариантов числа копий генов (CNV) и однонуклеотидных вариантов (SNV), у больных и в контроле, выявили от 200 до 1000 генов, ассоциированных с РАС [17]. Большинство из них оказались генами, кодирующими ключевые молекулы, функционирующие в синаптических соединениях нейронов, включая элементы комплекса нейрексин-нейролигин (neurexin-neuroigin complex). Это позволяет предположить, что развитие и функция синапса представляет собой центр патогенеза при РАС и связанных с ним расстройств [18]. Предположен ряд генов-кандидатов, мутации в которых могут быть связаны с развитием РАС, в том числе ген *Slc9a9*, кодирующий NHE9, мембранный белок поздней рециркуляции эндосома, играющий роль в развитии синапсов [19] и ген рецептора окситоцина (OXTR) [20].

В гене *CYFIP1*, расположенном на длинном плече хромосомы 15 (15q11.2), часто выявляются структурные аномалии, как и в регионе 15q11-q13, включая упомянутый ген *CYFIP1* и другие гены у пациентов с РАС [21, 22]. Делеции этого региона являются причиной синдромов Энгельмена или Прадера—Вилли, при которых у пациентов часто наблюдается аутизм. Дети с дупликацией хромосомы 15, часто проявляют аутистические черты поведения. Таким образом, можно предположить, что в регионе 15q возможно расположены один или несколько дозо-зависимых генов, играющих роль в развитии аутизма.

В исследовании, проведенном в Греции [23] были проанализированы кариотипы, методом СМА у 195 пациентов с РАС (126 мужчин, 69 женщин). Выявлено 65 CNV у 51 из 195 исследуемых (26,1%), исключая доброкачественные вариации числа копий в соответствии с Базой данных геномных вариантов (Database of Genomic Variants). Авторами указано, что 51 из 65 выявленных CNV имеют известное клиническое значение и, по данным литературы, ассоциированы с РАС. Оставшиеся 14 CNV, из которых 8 делеций и 6 дупли-

каций, авторы охарактеризовали как варианты с неизвестным значением, роль которых нуждается в дальнейшем изучении. Только одну CNV имели 39 из 51 исследуемых, две CNV были выявлены у 10, три CNV — у двоих. При обследовании родителей (20 из 51) пациентов обнаружено, что 17 CNV (85%) возникли *de novo*. Большинство из 65 CNV представлены делециями (66,1%), из которых 5 на хромосоме X, в то время как дупликации, из которых 7 на хромосоме X, встречались реже (33,8%).

Секвенирование экзона подтверждает большой вклад мутаций, возникших *de novo* в этиологию РАС. В одном крупнейшем исследовании секвенирования экзона членов семей, имеющих одного больного ребенка (2500 пробандов), страдающего РАС и здорового ребенка, авторы отметили, что частота мутаций в генах, ассоциированных с РАС (likely gene disrupting — LGD), представляющих собой мутации сдвига рамки считывания, нонсенс-мутации или мутации сайта сплайсинга, у больных детей выше (~43%, $p = 2 \times 10^{-5}$) по сравнению с их здоровыми сибсами [24]. При анализе этих генов не было выявлено изменений второго аллеля, что исключает гомозиготность или компаунд-гетерозиготность как причину потерю функции гена.

Отмечена положительная корреляция между увеличением возраста родителей и частотой РАС, таким образом, возраст родителей рассматривается как фактор риска РАС [25, 26].

Далее в этом исследовании [25] авторы предлагают классифицировать гены, имеющие мутации, с известным участием в развитии РАС на 6 функциональных классов:

- 1) FMRP таргетные гены (FMRP target genes), учитывая, что синдром ломкой X хромосомы является наиболее частой формой наследственного аутизма;
- 2) модификаторы структуры хроматина (chromatin modifiers);
- 3) эмбрионально экспрессирующиеся гены;
- 4) белки постсинаптической плотности (post-synaptic density proteins);
- 5) эссенциальные гены (essential genes);
- 6) гены менделирующих заболеваний.

Уровень IQ, весьма вариабелен у пациентов с РАС, с преобладанием его низкого значения среди мужчин. Для того, чтобы оценить ассоциацию между мутациями *de novo* и IQ, авторы разделили группу больных мужчин на подгруппы с высоким и низким интеллектом. Они заметили, что наличие *de novo* LGD мутаций существенно снижают уровень IQ и особенно при LGD-мутациях в FMRP. Авторы представили более 400 генов, связанных с развитием РАС, при этом пенетрантность их не определена. Некоторые из этих генов, таких, как *CHD8*, *GRIN2B* и *DYRK1A*, были описаны ранее как связанные с РАС или другими нейropsychическими нарушениями.

Основные изменения числа копий генов (CNV) по результатам исследований [31] (Перевод автора)

Пациенты	Контроль	Технология	Кандидатный регион/ определяемый ген	Результат регион/ген	Другие результаты
350 независимых пациентов	337 NIMN контроль	CGH-array	<i>FOXP1</i> , <i>DPP6</i> , <i>SCN4A</i> , <i>WNT3</i> и <i>WNT9B</i>	<i>de novo</i> делеции	У пациентов с аутизмом без умственной отсталости найдено умеренное повышение груза крупных CNV в сравнении с контролем
852 квартета и 252 трио	852 здоровых сибсов	Illumina 1M	7q11.23 (Williams Beuren region), 1q21.1, 16p13.2, <i>CDH13</i>	Повторяющиеся <i>de novo</i> делеции/ дупликации	Лишь умеренная корреляция с IQ Редко наследуемые CNV в равной степени представлены у пациентов и здоровых сибсов. Определение >234 различных геномных регионов вносящих вклад в большинство PAC-ассоциированным <i>de novo</i> структурных изменений
510 квартетов и 277 трио		NimbleGen HD2 2.1 million probe microarray	7q11.23 (Williams Beuren region), 16p13.2 <i>COMMD1</i> , <i>CACNA2D4</i>	Повторяющиеся <i>de novo</i> делеции/ дупликации Редко гомозиготные делеции	
996 пациентов	1287	Illumina 1M	<i>SHANK2</i> , <i>SynGAP</i> , <i>DLGAP2</i> , <i>PTCHD1</i>	<i>de novo</i> делеции Материнская (X хромосома)	N <i>de novo</i> CNV множественные + простые Общие патогенетические пути/ умственная отсталость
859 пациентов 1336 пациентов	1409	Illumina 550K	<i>PARK2</i> , <i>UBE3A</i> , <i>RFWD</i> , и <i>FBXO40</i> (убиквитинирование) <i>NLGN1</i> , <i>CNTN4</i> , 15q11, 22q11, <i>NRXN1</i>	Статистически значимая ассоциация Наследуемые делеции/дупликации отсутствуют в контроле	
859 пациентов 912 семей	1448	Illumina 550K	<i>CNTNAP2</i> , <i>NRXN1</i> , <i>PCDH9</i> , <i>BZRAP1</i> , <i>MDGA2</i> , <i>RAI1</i> , <i>NNSC2</i> , <i>NLGN1</i>	Наследуемые делеции отсутствуют в контроле Статистически значимые ассоциации	
104		Affymetrix 500K et CGH array	22q11 <i>PCDH10</i> , <i>CNTN3</i>	<i>de novo</i> делеции Гомозиготное наследование	Роль наследственных CNV
397 случаев	372	CGH array	15q11, 22q11, 16p11	<i>de novo</i> делеции	
427 пациентов	500	Affymetrix 500K	16p11 <i>NLGN4</i> , <i>DLGAP2</i> , <i>SHANK3</i> 22q11, 15q-q13 16p11 <i>PTCHD1</i> , <i>NRXN1</i>	Статистически значимая ассоциация <i>de novo</i> делеции <i>de novo</i> делеции Материнская (X хромосома) Статистически значимая ассоциация	N <i>de novo</i> CNV простые > множественные
1441 пациент	1420 родителей 2814 контроль	Affymetrix 0,5/ Affymetrix 500K	16p11	Статистически значимая ассоциация	
712 пациентов	837	CGH array	16p11	Статистически значимая ассоциация	
264 семьи	99 семей	Agilent 85K	<i>FLI16237</i> , <i>SLC4A10</i> , <i>A2BP1</i> , <i>FHIT</i> 15q11-q13, 22q13.3 16p11.2	<i>de novo</i> делеции <i>de novo</i> делеции/ дупликации	N <i>de novo</i> CNV больше у пробандов из простых семей
1496 семей	Здоровые родственники	Affymetrix	<i>NRXN1</i>	<i>de novo</i> делеции у двух пораженных сестер	
29 пациентов	—	CGH-array	<i>GRIA3</i> (Xq2S), 15q11-q13	Материнская трансмиссия (X хромосома) <i>de novo</i> дупликации	

В другом крупном исследовании [27] авторы представили результаты полногеномного CNV исследования на когорте 859 случаев РАС и 1409 здоровых детей европейского происхождения, которые были генотипированы с ~550 000 однонуклеотидных полиморфных маркеров в попытке комплексно идентифицировать CNV предрасположенности к РАС.

Ранее описанные гены-кандидаты РАС, такие, как *NRXN1* [28] и *CNTN4* [29, 30], авторы дополнили некоторыми новыми генами, кодирующими молекулы нейронной клеточной адгезии, включая *NLGN1* и *ASTN2*. Частота CNV, затрагивающих эти гены была выше при сравнении случаев РАС с контрольной группой ($P = 9,5 \times 10^{-3}$). Кроме того, CNV, включающие или располагающиеся рядом с генами убиквитинового метаболического пути, включая гены *UBE3A*, *PARK2*, *RFWD2* и *FBXO40*, обнаруженные у больных, не встречались в контрольной группе ($P = 3,3 \times 10^{-3}$). Авторы пришли к выводу, что гены, включающие гены нейрональной клеточной адгезии или деградации убиквитина, выявляют две основных генных совокупности, экспрессирующихся в центральной нервной системе, которые могут вносить вклад в генетическую предрасположенность к РАС (таблица).

К сожалению, положительные находки в одном исследовании часто не повторяются в другом, таким образом, постоянной картины локусов, предрасположенности к РАС по-прежнему нет. Тем не менее, молекулярно-генетические исследования представляют новую концептуализацию понимания молекулярных и клеточных патогенетических механизмов развития РАС, поставив новые элементы сложной головоломки. Понимание этиологических и патофизиологических путей развития аутизма дадут возможность дифференциального психолого-фармакологического подхода к пациентам с РАС, повышая эффективность медицинской помощи таким пациентам.

Список литературы

1. Kanner L. 1968. Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr* 35:100-136.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5-th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013
3. Российское общество психиатров. Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение. Клинические рекомендации (протокол лечения)- 2015. [http:// www: psyc-hiatr.ru](http://www:psyc-hiatr.ru)
4. Chakrabarti S., Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1133-1141.
5. Pauline Chaste, Marion Leboyer. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012 Sep; 14(3): 281-292.
6. Ozonoff S, Young GS, Carter A et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics* 2011; 128: e488-e495.
7. Posthuma D, Polderman TJ. What have we learned from recent twin studies about the etiology of neurodevelopmental disorders? *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 111-121.
8. Rosenberg RE, Law JK, Yenokyan G, McGready J, Kaufmann WE, Law PA. 2009. Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163(10):907-914.
9. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C, Grether JK, Risch N. 2011. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* 68(11):1095-1102.
10. Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J, Kalaydjieva L, McCague P, Dimiceli S, Pitts T, Nguyen L, Yang J, Harper C, Thorpe D, Vermeer S, Young H, Hebert J, Lin A, Ferguson J, Chiotti C, Wiese-Slater S, Rogers T, Salmon B, Nicholas P, Petersen PB, Pingree C, McMahan W, Wong DL, Cavalli-Sforza LL, Kraemer HC, Myers RM. A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet*. 1999 Aug; 65(2):493-507.
11. Baird G, Simonoff E, Pickles A et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet* 2006; 368: 210-215.
12. Pinto D, Delaby E, Merico D et al. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet* 2014; 94: 677-694.
13. Liao HM, Gau SS, Tsai WC, Fang JS, Su YC, Chou MC, Liu SK, Chou WJ, Wu YY, Chen CH. 2013. Chromosomal abnormalities in patients with autism spectrum disorders from Taiwan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 162B(7):734-741.
14. Xu J, Zwaigenbaum L, Szatmari P et al. Molecular cytogenetics of autism. *Curr Genomics* 2004; 5: 347-364.
15. Feuk L, Carson AR, Scherer SW. Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 85-97.
16. Miller DT, Adam MP, Aradhya S et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 749-764.
17. Berg JM, Geschwind DH. Autism genetics: searching for specificity and convergence. *Genome Biol* 2012; 13: 247.
18. Cristino AS, Williams SM, Hawi Z et al. Neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders represent an interconnected molecular system. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 294-301.
19. Lina Yang et al. Autism spectrum disorder traits in *Slc9a9* knock-out mice. *American Journal of Medical Genetics Part B*. Vol.171, Issue 3. 2016.P. 363-376.
20. Ashley J. Harrison et al. Genetic variation in the oxytocin receptor gene is associated with a social phenotype in autism spectrum disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B*. Vol.168, Issue 8. 2015. P. 720-729.
21. Depienne, C., Moreno-De-Luca, D., Heron, D., Bouteiller, D., Gennetier, A., Delorme, R., Chaste, P., Siffroi, J.-P., Chantot-Bastaraud, S., Benyahia, B., Trouillard, O., Nygren, G., Kopp, S., Johansson, M., Rastam, M., Burglen, L., Leguern, E., Verloes, A., Leboyer, M., Brice, A., Gillberg, C. & Betancur, C. (2009) Screening for genomic rearrangements and methylation abnormalities of the 15q11-q13 region in autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 66, 349-359.
22. Vorstman, J., Staal, W. G., VanDaalen, E., VanEngel-land, H., Hochstenbach, P. F. R. & Franke, L. (2005) Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Mol Psychiatry* 11, 18-28.

23. V. Oikonomakis et al. Recurrent copy number variations as risk factors for autism spectrum disorders: analysis of the clinical implications. *Clinical Genetics*. Article first published online: 9 FEB 2016 | DOI: 10.1111/cge.12740

24. Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature* 2014; 525 (7526): 216-221.

25. K.H. Utami. *Clinical Genetics*. The implications of de novo coding mutations in simplex autism families. *Clin genetics*. Vol. 87, Issue 5 May 2015:428-429

26. Michaelson JJ, Shi Y, Gujral M et al. Whole-genome sequencing in autism identifies hot spots for de novo germline mutation. *Cell* 2012; 151: 1431-1442.

27. Glessner JT, Wang K, Cai G, Korvatska O et al. 2009. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature* 459:569-573.

28. Kim HG, et al. Disruption of neurexin 1 associated with autism spectrum disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 2008;82:199-207.

29. Roohi J, et al. Disruption of contactin 4 in three subjects with autism spectrum disorder. *J. Med. Genet.* 2008;46:176-182.

30. Fernandez T, et al. Disruption of Contactin 4 (CNTN4) results in developmental delay and other features of 3p deletion syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2008;82:1385.

31. Pauline Chaste, Marion Leboyer et al. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012 Sep; 14(3): 281-292.

Genetic aspects of autism spectrum disorders (ASD)

Semenova N.A.

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Autism spectrum disorder (ASD) is a developmental disorder of the nervous system characterized by impaired social interaction, communication and stereotypical and repetitive behavior. The aim of this review is to summarize the main results of research conducted in search for genetic causes as well as the disclosure of the major pathogenetic mechanisms of autism.

Key words: autism spectrum disorders, autism, genetics