

Клинико-генетические характеристики понтоцереbellарной гипоплазии, обусловленной мутациями в гене *TSEN54* (OMIM: 277470)

Е.Л. Дадали^{1,2}, И.А. Акимова¹, Н.А. Семенова¹, Д.М. Гусева¹, О.А. Шагина¹,
А.Л. Чухрова¹, И.В. Канивец^{3,4}, С.А. Коростелев³

¹ФБГНУ «Медико-генетический научный центр» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

³ООО «Геномед»; Россия, 115093, Москва, Подольское шоссе, 8А;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Ирина Алексеевна Акимова akimova@med-gen.ru

Введение. Представлено описание клинико-генетических характеристик 8 больных с аутосомно-рецессивным вариантом понтоцереbellарных гипоплазий, обусловленных мутациями в гене *TSEN54*.

Цель исследования – описание клинико-генетических характеристик российских больных с понтоцереbellарной гипоплазией 2А и 4 типа.

Материалы и методы. Диагноз понтоцереbellарной гипоплазии устанавливался на основании особенностей клинических проявлений и обнаружения мутаций в гене *TSEN54* путем анализа результатов секвенирования экзона.

Результаты. Выявлено 8 больных с понтоцереbellарной гипоплазией, обусловленной мутациями в гене *TSEN54*.

Заключение. На основании особенностей клинических проявлений и тяжести течения заболевания у 5 больных диагностирована понтоцереbellарная гипоплазия 2А типа, а у 3 больных – 4 типа. У больных с понтоцереbellарной гипоплазией 2А типа обнаружена мутация с.919G>T (p.Ala307Ser) в гомозиготном состоянии. У больных с типом 4 эта мутация обнаружена в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутациями с.670_671delAA (p.Lys224fs) и с.1264C>T (p.Gln422fs).

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать заключение, что, так же как и в европейских популяциях, мутация с.919G>T (p.Ala307Ser) является мажорной у российских больных с понтоцереbellарной гипоплазией 2А и 4 типа, на долю которых приходится около половины всех случаев этой группы заболеваний. Поиск этой мутации должен быть первым этапом проведения молекулярно-генетической диагностики у больных с клиническими и магнитно-резонансными признаками понтоцереbellарной гипоплазии.

Ключевые слова: понтоцереbellарная гипоплазия, тсенопатии, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Дадали Е.Л., Акимова И.А., Семенова Н.А. и др. Клинико-генетические характеристики понтоцереbellарной гипоплазии, обусловленной мутациями в гене *TSEN54* (OMIM: 277470). Нервно-мышечные болезни 2019;9(2):30–6.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-2-30-36

Clinical and genetic characteristics of ponto-cerebellar hypoplasia caused by mutations in the *TSEN54* gene (OMIM: 277470)

E.L. Dadali^{1,2}, I.A. Akimova¹, N.A. Semenova¹, D.M. Guseva¹, O.A. Shchagina¹, A.L. Chukhrova¹, I.V. Kanivets^{3,4}, S.A. Korostelev³

¹Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

³Genomed LLC; 8A Podol'skoye Shosse, Moscow, 115093, Russia

⁴Russian medical Academy of continuous professional education, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya, Moscow, 125993. Russia

Introduction. The description of the clinical and genetic characteristics of eight patients with autosomal-recessive variant pontocerebellar hypoplasia due to mutations in the *TSEN54* gene.

Purpose. Description of clinical and genetic characteristics of Russian patients with type 2A and type 4 of pontocerebellar hypoplasia.

Materials and methods. The diagnosis of pontocerebellar hypoplasia was established on the basis of the specific features of clinical manifestations and detection of mutations in the gene *TSEN54* based on the analysis of the results of exome sequencing.

Results. 8 patients with pontocerebellar hypoplasia caused by mutations in the *TSEN54* gene were identified.

Discussion. Based on the features of clinical manifestations and severity of the disease in 5 patients diagnosed pontocerebellar hypoplasia type 2A, and in 3 patients – type 4. In patients with type 2A of pontocerebellar hypoplasia discovered mutation c. 919G>T (p.Ala307Ser)

in a homozygous state. Patients with type 4 of pontocerebellar hypoplasia this mutation is detected in the compound heterozygous state with c.670_671delAA (p.Lys224fs) and c.1264C>T (p.Gln422fs).

Conclusion. The obtained results allow us to conclude that, as well as in European populations, the mutation c.919G>T (p. Ala307Ser) is a major in Russian patients with pontocerebellar hypoplasia 2A and 4 types, which account for about half of all cases of this disease group. The search for this mutation should be the first stage of molecular genetic diagnosis in patients with clinical and magnetic resonance signs of pontocerebellar hypoplasia.

Key words: pontocerebellar hypoplasia, tsenopathy, magnetic resonance imaging

For citation: Dadali E.L., Akimova I.A., Semenova N.A. et al. Clinical and genetic characteristics of pontocerebellar hypoplasia caused by mutations in the TSEN54 gene (OMIM: 277470). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(2):30–6.

Введение

Понтоцеребеллярные гипоплазии (ПЦГ) – группа редких моногенных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся гипоплазией мозжечка и варолиева моста головного мозга, формирующихся внутриутробно. Клинические проявления большинства генетических вариантов ПЦГ возникают с рождения и характеризуются прогрессирующей микроцефалией, расстройствами дыхания, экстрапирамидными и пирамидными симптомами, изменениями мышечного тонуса, судорогами и задержкой психомоторного развития [1–4]. Распространенность заболеваний этой группы неизвестна, однако, по данным литературы, частота встречаемости ПЦГ 2А типа составляет 1 : 200 тыс. новорожденных [5–7]. Впервые термин «понтоцеребеллярная гипоплазия» предложил R. Вrun в 1917 г. при описании пороков развития мозга [8]. Особенности клинических проявлений у больных впервые описал S. Koster в 1926 г. [9]. К настоящему времени выделено 20 аутосомно-рецессивных генетических вариантов ПЦГ, обусловленных мутациями в 18 генах. Три варианта ПЦГ – типы 2А, 4 и 5 – являются аллельными, обусловленными различными мутациями в гене *TSEN54* (согласно международной базе данных OMIM). Выделение этих 3 генетических вариантов основано на различии в тяжести клинических проявлений и типах мутаций в гене *TSEN54* [1, 10]. Наиболее злокачественное течение наблюдается у больных с ПЦГ 5 типа [7, 10]. Клинические проявления мутаций могут возникать внутриутробно или в 1-е сутки после рождения в виде микроцефалии, судорожных пароксизмов, выраженных дыхательных нарушений, требующих применения искусственной вентиляции легких, и спастического тетрапареза. Больные часто рождаются с врожденными контрактурами конечностей и погибают в период новорожденности или в грудном возрасте. Клинические проявления ПЦГ 4 типа имеют сходные, но менее выраженные клинические симптомы, и пациенты с этим типом имеют большую продолжительность жизни. Наиболее распространенный и наименее злокачественный вариант – ПЦГ 2А типа, также манифестирует с рождения, но характеризуется умеренными нарушениями дыхания и вскармливания, дискинезиями, хореическими гиперкинезами, мышеч-

ной гипотонией, сменяющейся спастикой, судорогами и прогрессирующей микроцефалией [6, 10]. По мере развития заболевания формируется микроцефалия и возникает задержка темпов моторного и психоречевого развития. Больные могут доживать до пубертатного возраста. Показано, что на долю этого генетического варианта приходится около половины всех случаев аутосомно-рецессивных ПЦГ. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга пациентов с различными генетическими вариантами обнаруживается гипоплазия мозжечка (наиболее выраженная в области гемисфер) и ствола мозга, которые у 40 % больных сочетаются с атрофией коры больших полушарий и истончением мозолистого тела. Исследованиями последних лет показано, что у 90 % больных европейской популяции с клиническими проявлениями ПЦГ 2А типа обнаруживается мутация c.919G>T (p.Ala307Ser) в гене *TSEN54* в гомозиготном, а у больных с типами 4 и 5 – в компунд-гетерозиготном состоянии с нонсенс-мутациями или мутациями со сдвигом рамки считывания [10]. Однако анализ мутаций в гене *TSEN54* у российских больных с клиническими проявлениями ПЦГ не проводился.

Цель данного исследования – создать первое описание клинико-генетических характеристик 8 российских больных с ПЦГ 2А и 4 типа, обусловленных мутациями в гене *TSEN54*, и разработать рекомендации по совершенствованию алгоритма диагностики заболеваний из группы понтоцеребеллярных гипоплазий.

Материалы и методы

Анализируемая выборка больных состояла из 8 человек (6 девочек и 2 мальчика) в возрасте от 2 мес до 5 лет из неродственных семей, проживающих на территории России и находящихся под наблюдением в научно-консультативном отделе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». Диагноз ПЦГ устанавливался на основании особенностей клинических проявлений, наличия гипоплазии мозжечка и/или ствола при проведении МРТ головного мозга и обнаружения мутаций в гене *TSEN54* при проведении секвенирования клинического экзона.

Выделение геномной ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit («Promega», США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе Illumina NextSeq500 методом парно-концевого чтения (2×75 п. о.). Среднее покрытие полного экзона пациента составило $\times 98,5$; количество таргетных областей с покрытием $\times 10$ и более — 93,16 %; равномерность покрытия (uniformity Pct $> 0.2 \times \text{mean}$) — 83,4 %.

Для картирования полученных последовательностей на референсный геном hg19 использовали программное обеспечение BWA. Для дальнейшего анализа выявленных вариантов применяли алгоритмы GATK. Аннотация вариантов проведена при помощи программного обеспечения Illumina BaseSpace® Variant Interpreter. Патогенность несинонимичных не классифицированных ранее по патогенности вариантов определяли в программах прогнозирования Polyphen2, MutationTaster, Provean и SIFT. Выявленные у пациентов варианты были верифицированы с использованием метода прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе ABI3130 genetic analyser.

От родителей пациентов было получено письменное согласие на проведение исследования и обработку полученных данных.

Результаты

На основании анамнеза, неврологического осмотра, признаков поражения мозжечка и ствола мозга, а также результатов проведения секвенирования экзона выявлено 8 больных с ПЦГ, обусловленной мутациями в гене *TSEN54* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии. Особенности клинических проявлений и характер тяжести течения заболевания позволили у 5 больных диагностировать ПЦГ 2А типа, а у 3 больных — ПЦГ 4 типа. Клинико-генетические характеристики наблюдаемых больных представлены в таблице.

Спектр фенотипических признаков у всех больных с ПЦГ 2А и 4 типа был сходным. Различие между этими генетическими вариантами обусловлено тяжестью клинических проявлений. Все дети с ПЦГ рождались в срок с нормальными росто-весовыми показателями и достаточно высокими оценками по шкале Апгар. Первые признаки заболевания возникали с рождения или в первые дни жизни и представляли собой дыхательные расстройства в виде эпизодов апноэ, вялого сосания и/или судорог. У 3 детей с ПЦГ 4 типа клинические симптомы были наиболее выражены и требовали искусственной вентиляции легких и зондового кормления. Возникшие у них судорожные пароксизмы были фармакорезистентными и сопровождалась появлением неврологической симптоматики в виде спастического тетрапареза и тремора. У 5 больных

микроцефалию выявили с рождения, а у 3 больных диагностировали в первые месяцы жизни. У всех пациентов отмечали полиморфные судороги, которые у 6 больных возникли в первые несколько дней жизни, а у 2 — в 2 и 5 мес соответственно. Во всех случаях отмечали грубую задержку темпов психомоторного развития. Больные не удерживали голову, не переворачивались и не садились самостоятельно, у них отсутствовала фиксация взора и речь. Типичным неврологическим проявлением был спастический тетрапарез, который наблюдался у 7 больных. Лишь у 1 пациента наблюдали умеренно-выраженную диффузную мышечную гипотонию в сочетании с дистоническими атаками. Экстрапирамидные расстройства характеризовались наличием крупноразмашистого тремора конечностей и хореоформных гиперкинезов. В 7 случаях больным провели МРТ головного мозга, а в 1 — нейросонографию (в связи с тяжестью состояния). У всех больных обнаружили уменьшение размеров мозжечка. Лишь у 4 больных также присутствовала гипоплазия варолиева моста и коры головного мозга.

При проведении секвенирования экзона у большинства больных выявили миссенс-мутацию с. 919G>T, p.Ala307Ser, NM_207346.2. У 5 больных эта мутация была в гомозиготном состоянии, а у 3 — в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутациями 670_671delAA (p.Lys224fs) и с.1264C>T (p.Gln422fs), NM_207346.2.

Анализ особенностей клинических проявлений у больных с различными мутациями в гене *TSEN54* позволил сделать заключение, что у всех больных с мутацией с.919G>T, p.Ala307Ser в гомозиготном состоянии диагностировали наиболее доброкачественный вариант ПЦГ 2А типа. У больных с этой мутацией в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими нуклеотидными заменами — более тяжелый тип 4.

В качестве примера особенностей клинических проявлений ПЦГ 2А и 4 типа приводим историю болезни 2 пациентов.

Пациентка X., 8 мес, на момент осмотра с грубой задержкой темпов психоречевого и моторного развития. Родилась от родителей, не состоявших в кровном родстве, в срок, путем кесарева сечения в связи с осложнениями у матери во время беременности (повышение артериального давления, отеки, недостаточность аортального клапана), с массой тела 3380 г, длиной 53 см, окружностью головы 31 см и оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. На 2-е сутки жизни состояние ребенка резко ухудшилось: появилось возбуждение, крупноразмашистый тремор конечностей и подбородка, клонусы стоп, эпизоды «застывания взора», тонико-клонические судороги, плавающие движения глазных яблок, периоды апноэ. Судороги купировались назначением депакина в дозе 10 мг/сут, однако другая неврологическая симптоматика сохранялась. На 4-е сутки жизни проведена МРТ головного мозга, при которой выявлена гипоплазия мозжечка. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ), проведенной в это же

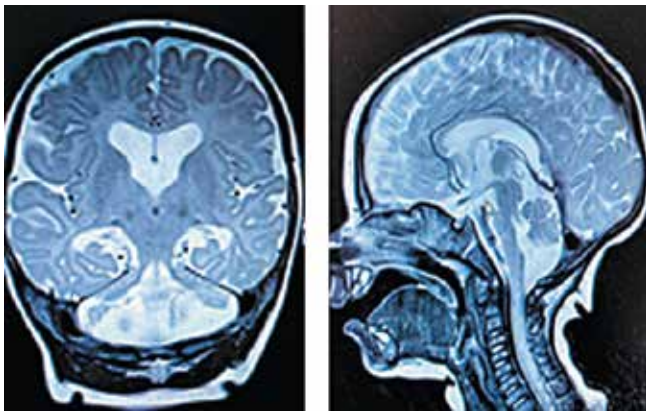
Клинико-генетические характеристики больных с понтоцереbellарной гипоплазией, обусловленной мутациями в гене *TSEN54*
Clinical and genetic characteristics of patients with pontocerebellar hypoplasia caused by mutations in the *TSEN54* gene

Пациент Patient	Признак Sign								
	Возраст дебюта Debut age	Возраст на момент осмотра Age at the time of inspection	Первые симптомы First symptoms	СТ ST	Экстрапирамидные расстройства Extra-pyramidal disorders	Судороги Cramps	ЗПМР PMR	МЦ MC	Мутация, NM_207346.2 Mutation, NM_207346.2
У. U.	С рождения Since birth	8 мес 8 months	Микроцефалия, судороги Microcephaly, cramps	+	+	+	+	+	с.919G>T, р.Аla307Ser (гомозиготная) с.919G>T, p.Ala307Ser (homozygotic)
К. K.	С рождения Since birth	5 лет 5 years	Дыхательные расстройства, слабое сосание Respiratory disorders, weak sucking	+	+	+	+	+	с.919G>T, р.Аla307Ser (гомозиготная) с.919G>T, p.Ala307Ser (homozygotic)
М. M.	С рождения Since birth	2 года 2 years	Дыхательные расстройства, слабое сосание, поперхивание Respiratory disorders, weak sucking, gagging	+	+	+	+	+	с.919G>T, р.Аla307Ser (гомозиготная) с.919G>T, p.Ala307Ser (homozygotic)
Г. G.	С рождения Since birth	1 год 3 мес 1 year 3 months	Дисфагия, дыхательные расстройства Dysphagia, respiratory disorders	+	+	+	+	+	с.919G>T, р.Аla307Ser (гомозиготная) с.919G>T, p.Ala307Ser (homozygotic)
А. A.	С рождения Since birth	2 мес 2 months	Микроцефалия, судороги, дыхательные расстройства Microcephaly, cramps, respiratory disorders	+	+	+	+	+	с.919G>T, р.Аla307Ser и с.670_671delAA, р.Лys224fs с.919G>T, p.Ala307Ser and с.670_671delAA, p.Lys224fs
К. K.	С рождения Since birth	1 год 9 мес 1 year 9 months	Микроцефалия, выраженные расстройства дыхания и глотания, судороги Microcephaly, severe respiratory and swallowing disorders, cramps	+	+	+	+	+	с.919G>T, р.Аla307Ser и с.1264C>T, р.Гln422fs с.919G>T, p.Ala307Ser and с.1264C>T, p.Gln422fs
М. M.	С рождения Since birth	2 мес 2 months	Микроцефалия, нарушения дыхания и глотания, судороги Microcephaly, respiratory and swallowing disorders, cramps	-	-	+	+	+	с.919G>T, р.Аla307Ser и с.1264C>T, р.Гln422fs с.919G>T, p.Ala307Ser and с.1264C>T, p.Gln422fs
И. I.	С рождения Since birth	2 года 2 мес 2 years 2 months	Микроцефалия, расстройства дыхания и глотания Microcephaly, respiratory and swallowing disorders	-	+	+	+	+	с.919G>T, р.Аla307Ser (гомозиготная) с.919G>T, p.Ala307Ser (homozygotic)

Примечание. СТ – спастический тетрапарез; ЗПМР – задержка психомоторного развития; МЦ – микроцефалия.
Note. ST – spastic tetraparesis; PMR – psychomotor retardation; MC – microcephaly.

время, обнаружена эпилептиформная активность в виде комплексов «острая—медленная волна» в центральных и височных отделах правого полушария. При проведении ЭЭГ в динамике отмечены нарастание эпилептиформности и распространение ее на другие отделы мозга. При проведении электрокардиографии выявлена синусовая тахикардия.

При осмотре ребенка в возрасте 8 мес диагностировали отставание в психомоторном и физическом развитии, микроцефалию. Масса тела ребенка составляла 6800 г, рост — 71 см, окружность головы — 38,5 см. Большой родничок закрылся в 6-месячном возрасте. Отмечались трудности вскармливания, частые срыгивания и рвоты фонтаном, особенно при введении прикорма. Патологии внутренних органов не выявлено. В неврологическом статусе: спастический тетрапарез, хореические гиперкинезы в руках. Голову в положении на животе удерживает кратковременно, не переворачивается, самостоятельно не садится. Вложенные в руки предметы удерживает кратковременно. При анализе симптоматики со стороны черепных нервов выявлено альтернирующее сходящееся косоглазие, частичная атрофия дисков зрительных нервов, кратковременная фиксация взора, псевдобульбарный парез. Речь отсутствует, редко отмечаются элементы гуления. Познавательная деятельность снижена. Получает депакин, судороги не фиксируются. На ЭЭГ регистрируются острые волны в структуре веретен сна, а также волны заостренной формы в затылочных и теменных отведениях, однако типичной эпилептиформности не выявлено. При повторном проведении МРТ головного мозга обнаружена выраженная структурная незрелость, инфантильный релаксационный паттерн от белого вещества, гипоплазия мозжечка с уменьшением объема задней черепной ямки, гипоплазия мозолистого тела, равномерное уменьшение полезного объема больших полушарий (см. рис.). Сделано заключение о наличии гипопластического церебрального фенотипа с селективным недоразвитием заднего мозга.



Пациент X., 11 мес. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: гипоплазия мозжечка и варолиева моста
 Patient H., 11 months. Results of magnetic resonance imaging of the brain: hypoplasia of the cerebellum and pons

Для уточнения диагноза проведены биохимический и молекулярно-генетический анализы, в результате которых исключены нейрональный цероидный липофусциноз 1-го типа, лейкодистрофия Тея—Сакса, аминокислотопатии, органические ацидурии и болезни нарушения бета-окисления жирных кислот. При проведении клинического секвенирования экзома обнаружена мутация с.919G>T (Ala307Ser) в гомозиготном состоянии в гене TSEN54. У родителей пробанда данная мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии. Таким образом, результаты клинико-генетического обследования позволили поставить диагноз: ПЦГ 2А типа с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Пациентка Н., 2 мес, зачата путем экстракорпорального оплодотворения, проведенного в связи с длительным периодом бесплодия. Возраст матери на момент беременности составлял 49 лет, отца — 42 года. Беременность протекала на фоне гестационного сахарного диабета, многоводия, фетоплацентарной недостаточности. При проведении ультразвукового исследования плода на сроке 32 нед диагностирована гипоплазия мозжечка. Роды путем кесарева сечения на 34 нед беременности. При рождении масса тела 1830 г, длина 42 см, окружность головы 29 см, точечный большой родничок. Состояние после рождения оценивалось как тяжелое за счет дыхательной недостаточности (в 1-е сутки переведена на искусственную вентиляцию легких и энтеральное питание). Отмечался спастический тетрапарез, крупноразмашистый тремор конечностей. В 1-е сутки возникли генерализованные тонико-клонические судороги, которые нарастали до 7 сут жизни, несмотря на проведение массивной противоэпилептической терапии. Со 2-й недели жизни на фоне проводимой терапии частота судорог уменьшилась до 1 пароксизма в день. В связи с появлением гипертермии на 3-и сутки жизни проведена люмбальная пункция, в результате которой выявлен цитоз преимущественно лимфоцитарного характера. В неврологическом статусе нарастала спастичность, сохранялся тремор конечностей. Моторное и предречевое развитие отсутствовало, ребенок не фиксировал взор, не прослеживал за предметами и не реагировал на звуки. При проведении МРТ головного мозга выявлена выраженная гипоплазия полушарий мозжечка, дисплазия коры с участками сглаженности борозд и извилин. На ЭЭГ — электрофизиологическая картина гипсаритмии. Несмотря на проводимую терапию, ребенок скончался в возрасте 6 мес.

При проведении секвенирования экзома зарегистрированы 2 мутации в гене TSEN54 в компаунд-гетерозиготном состоянии — с.919G>T (p.Ala307Ser) и 670_671delAA (p.Lys224fs). У родителей пробанда эти мутации выявлены в гетерозиготном состоянии. Таким образом, анализ клинических симптомов, характер течения заболевания и результаты проведения молекулярно-генетического анализа позволили поставить диагноз ПЦГ 4 типа.

Обсуждение

Мутации в гене *TSEN54* — одна из наиболее частых причин возникновения моногенных вариантов ПЦГ. Описано 3 аллельных варианта, обусловленных мутациями в этом гене, приводящих к возникновению различных по тяжести клинических проявлений ПЦГ 2А, 4 и 5 типа (согласно международной базе данных OMIM). К настоящему времени идентифицированы мутации еще в 3 генах, продуктами которых являются белки TSEN2, TSEN15 и TSEN34, ответственных за возникновение ПЦГ 2В, 2F и 2С типа соответственно. Все генетические варианты, обусловленные мутациями в генах *TSEN*, принято объединять в группу тсенопатий. Белковые продукты этих генов формируют гетеротетрамерный тРНК эндонуклеазный комплекс сплайсинга, состоящий из 2 каталитических (TSEN2 и TSEN34) и 2 структурных единиц (TSEN54 и TSEN15). Основная функция этого комплекса заключается в осуществлении сплайсинга генов тРНК и формировании 3'-конца мРНК. Показано, что 6 % генов тРНК содержат интроны, которые удаляются не классическим механизмом сплайсинга, а с помощью TSEN-комплекса [11, 12]. Ослабление функционирования этого комплекса приводит к нарушению сплайсинга генов тРНК, содержащих интроны, прежде всего тРНК Туг, Arg, Leu и Пе, что, в свою очередь, приводит к снижению образования аминокислот тирозина, аргинина, лейцина и изолейцина.

Установлено, что 85 % случаев тсенопатий обусловлено мутациями в гене *TSEN54* [6, 10]. Наиболее часто мутации в этом гене диагностируются у больных с клиническими проявлениями ПЦГ 2А типа, при этом у подавляющего большинства больных обнаруживается гомозиготная мутация с. 919G>T, приводящая к замене аланина на серин в 307-м положении белковой молекулы. В результате проведения функционального анализа показано, что эта аминокислотная замена ослабляет функцию белка, но не прекращает ее, что приводит к возникновению умеренно выраженных симптомов заболевания. Наличие этой мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими типами мутаций приводит к появлению выраженных клинических признаков заболевания, возникающих с рождения или внутриутробно и приводящих к гибели больных в первые месяцы или годы жизни. К настоящему времени не выявлено больных с 2 нонсенс-мутациями в гене *TSEN54*, которые могли бы привести к отсутствию в организме важных аминокислот. Возможно, такие мутации являются летальными.

У большинства наблюдаемых нами пациентов с клиническими и МРТ-признаками ПЦГ выявлена мутация с.919G>T (p.Ala307Ser). У 5 больных с ПЦГ 2А типа она обнаружена в гомозиготном состоянии, а у 3 больных с более тяжелыми клиническими проявлениями, соответствующими ПЦГ 4 типа, — в компаунд-гетерозиготном состоянии, в 1 случае — с мута-

цией с.670_671delAA (p.Lys224fs) и в 2 — с мутацией с.1264C>T (p.Gln422fs). Полученные результаты позволяют предположить, что, так же как в большинстве европейских популяций, мутация с. 919G>T (p. Ala307Ser) является мажорной и у российских больных с ПЦГ 2А и 4 типов. Учитывая, что мутации в гене *TSEN54* обеспечивают возникновение самых распространенных вариантов аутосомно-рецессивных ПЦГ, можно сделать заключение, что у больных с типичными клиническими и МРТ-признаками заболевания диагностический поиск следует начинать с анализа этой мутации. Это позволит снизить временные и экономические затраты при проведении подтверждающей молекулярно-генетической диагностики. При отсутствии данной мутации необходимо осуществлять дифференциальную диагностику с другими генетическими вариантами ПЦГ, а также моногенными заболеваниями, которые сопровождаются прогрессирующей атрофией мозжечка, такими как спиноцеребеллярные атаксии 2 и 7 типов, болезнь нарушения гликозилирования дистрогликанов 1А типа [13–15], а также редкими наследственными синдромами, при которых обнаруживается сочетание гипоплазии мозжечка с другими пороками развития мозга. К настоящему времени идентифицировано несколько десятков таких синдромов, основными из которых являются умственная отсталость с гипоплазией мозжечка и необычным лицом (OMIM: 300486), умственная отсталость с гипоплазией мозжечка и варолиева моста с микроцефалией (OMIM: 300749), лисэнцефалия 7 типа с гипоплазией мозжечка (OMIM: 616342) [16–18].

Анализ данных литературы и результаты проведенных исследований позволяют предложить следующий диагностический алгоритм. При наличии у больного специфических клинических проявлений и МРТ-признаков ПЦГ диагностика начинается с анализа мутации с.919G>T (p.Ala307Ser). При ее обнаружении в гомозиготном состоянии диагноз считается уточненным. При обнаружении мутации в гетерозиготном состоянии поиск этиологического фактора необходимо продолжить с помощью секвенирования экзона нового поколения.

Заключение

Мутации в гене *TSEN54* приводят к возникновению 3 генетических вариантов ПЦГ — 2А, 4 и 5 типа, различающихся тяжестью клинических проявлений. В результате проведенного исследования показано, что, так же как в европейской популяции, у российских больных с наиболее распространенными вариантами ПЦГ 2А и 4 типа есть мажорная мутация с.919G>T (p.Ala307Ser) в гене *TSEN54*, которая регистрируется в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Полученные результаты позволяют сделать заключение о необходимости в первоочередном анализе этой мутации у больных с клиническими и МРТ-признаками ПЦГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Namavar Y., Barth P.G., Kasher P.R. et al. Clinical, neuroradiological and genetic findings in pontocerebellar hypoplasia. *Brain* 2011;134(1):143–56. DOI: 10.1093/brain/awq287. PMID: 20952379.
- Battini R., D'Arrigo S., Cassandrini D. et al. Novel mutations in TSEN54 in pontocerebellar hypoplasia type 2. *J Child Neurol* 2014;29(4):520–5. DOI: 10.1177/0883073812470002. PMID: 23307886.
- Bierhals T., Korenke G.C., Uyanik G., Kutsche K. Pontocerebellar hypoplasia type 2 TSEN2: review of the literature and two novel mutations. *Eur J Med Genet* 2013;56:325–30. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.03.009. PMID: 23562994.
- Cassandrini D., Biancheri R., Tessa A. et al. Pontocerebellar hypoplasia: clinical, pathologic, and genetic studies. *Neurology* 2010;75:1459–64. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f88173. PMID: 20956791.
- Namavar Y., Barth P.G., Poll-The B.T., Baas F. Classification, diagnosis and potential mechanisms in Pontocerebellar Hypoplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:50. DOI: 10.1186/1750-1172-6-50. PMID: 21749694.
- Namavar Y., Chitayat D., Barth P.G. et al. TSEN54 mutations cause pontocerebellar hypoplasia type 5. *Eur J Hum Genet* 2011;19(6):724–6. DOI: 10.1038/ejhg.2011.8. PMID: 21368912.
- Sánchez-Albisua I., Frölich S., Barth P.G. et al. Natural course of pontocerebellar hypoplasia type 2A. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(1):70. DOI: 10.1186/1750-1172-9-70. PMID: 24886362.
- Brun R. Zur kenntnis der bildungsfehler des kleinhirns. Epikritische bemerkungen zur entwicklungspathologie, morphologie und klinik der umschriebenen entwicklungsstörungen des neocerebellums. *Schweiz. Arch Neurol Psychiatr* 1917;1:48–105.
- Koster S., Case I. Two cases of hypoplasia pontocerebellaris. *Acta Psychiatr Scand* 1926;1:47–83. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1926.tb05648.x.
- Van Dijk T., Baas F., Barth P.G. et al. What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018;13:92. DOI: 10.1186/s13023-018-0826-2. PMID: 29903031.
- Budde B.S., Namavar Y., Barth P.G. et al. tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia. *Nature Genet* 2008;40:1113–8. DOI: 10.1038/ng.204. PMID: 18711368.
- Paushkin S.V., Patel M., Furia B.S. et al. Identification of a human endonuclease complex reveals a link between tRNA splicing and pre-mRNA 3-prime end formation. *Cell* 2004;117:311–21. DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00342-3. PMID: 15109492.
- Donis K.C., Mattos E.P., Silva A.A. et al. Infantile spinocerebellar ataxia type 7: case report and a review of the literature. *J Neurol Sci* 2015;354(1–2):118–21. DOI: 10.1016/j.jns.2015.04.04.
- Singh A., Faruq M., Mukerji M. et al. Infantile onset spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): a clinical report with review of previous cases. *J Child Neurol* 2014;29(1):139–44. DOI: 10.1177/0883073813509015. PMID: 24300164.
- Feraco P., Mirabelli-Badenier M., Severino M. et al. The shrunken, bright cerebellum: a characteristic MRI finding in congenital disorders of glycosylation type 1a. *Am J Neuroradiol* 2012;33(11):2062–7. DOI: 10.3174/ajnr.A3151.
- Boltshauser E., Doherty D. Cerebellar hypoplasia: differential diagnosis and diagnostic approach. *Am J Med Genet Med Genet* 2014;166(2):211–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31398. PMID: 24839100.
- Fry A.E., Cushion T.D., Pilz D.T. The genetics of lissencephaly. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2014;166(2):198–210. DOI: 10.1002/ajmg.c.31402. PMID: 24862549.
- Hong S.E., Shugart Y.Y., Huang D.T. et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nat Genet* 2000;26(1):93–6. DOI: 10.1038/79246. PMID: 10973257

Вклад авторов

Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

И.А. Акимова: анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Н.А. Семенова, Д.М. Гусева: обзор публикаций по теме статьи;

О.А. Шагина, А.Л. Чухрова, И.В. Канивец, С.А. Коростелев: получение данных для анализа.

Authors' contributions

E.L. Dadali: development of research design, analysis of the data, writing the text of the article;

I.A. Akimova: analysis of the data, writing the text of the article;

N.A. Semenova, D.M. Guseva: review of publications on the topic of the article;

O.A. Shchagina, A.L. Chukhrova, I.V. Kanivets, S.A. Korostelev: data acquisition for analysis.

ORCID авторов/ORCID authors

Е.Л. Дадали/E.L. Dadali: <http://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

И.А. Акимова/I.A. Akimova: <http://orcid.org/0000-0002-9092-6581>

Н.А. Семенова/N.A. Semenova: <http://orcid.org/0000-0001-7041-045X>

О.А. Шагина/O.A. Shchagina: <http://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

А.Л. Чухрова/A.L. Chukhrova: <http://orcid.org/0000-0002-5474-4713>

И.В. Канивец/I.V. Kanivets: <http://orcid.org/0000-0003-0499-5167>

С.А. Коростелев/S.A. Korostelev: <http://orcid.org/0000-0002-3816-8031>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России на выполнение научно-исследовательской работы (НИР) в 2019 г.

Financing. The work was performed as part of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation to carry out research work (RW) in 2019.

Статья поступила: 28.01.2019. **Принята к публикации:** 26.04.2019.

Article received: 28.01.2019. **Accepted for publication:** 26.04.2019.