

Практичне заняття 12 ЕПІГЕНЕТИКА. ГЕНОМНИЙ ІМПРИНТИНГ

Епігенетика — наука, що вивчає спадкові зміни в фенотипі (зовнішньому вигляді) або в експресії генів, що зумовлені іншими механізмами, ніж зміна послідовності нуклеотидів ДНК. Такі зміни можуть залишатися видимими протягом декількох клітинних поколінь чи навіть кількох поколінь живих організмів. Зміни в послідовності ДНК не відбуваються, натомість інші генетичні фактори змушують гени виявляти себе інакше. Найкращим прикладом епігенетичних змін для еукаріот є процес диференціації клітин. Протягом морфогенезу тотипотентні стовбурові клітини стають плюрипотентними клітинними лініями ембріону, які в свою чергу стають повністю диференційованими клітинами. Іншими словами, одна запліднена яйцеклітина — зигота, ділиться й диференціюється в різні види клітин, які наявні в живому організмі. Це здійснюється шляхом активації одних генів та інгібування інших.

Відомі епігенетичні механізми: метилювання ДНК; ремоделювання хроматину (метилювання, ацетилювання та деацетилювання гістонів); регуляція на рівні РНК, зокрема РНК-інтерференція; пріонізація білків; інактивація Х-хромосоми.

Метилювання ДНК і ремоделювання хроматину. Оскільки фенотип клітини або організму в цілому залежить від того, які гени транскрибуються, успадкування транскрипційного статусу генів може призводити до епігенетичних ефектів. Є декілька рівнів регуляції експресії генів, перший з яких — ремоделювання хроматину, комплексу ДНК та асоційованих з нею білків — гістонів. Ремодельовання хроматину може ініціюватися:

1. Посттрансляційною модифікацією амінокислот гістонів, наприклад, їх метилюванням;
2. Модифікацією основ ДНК, наприклад, метилюванням цитозину, що призводить до появи 5-метилцитозину.

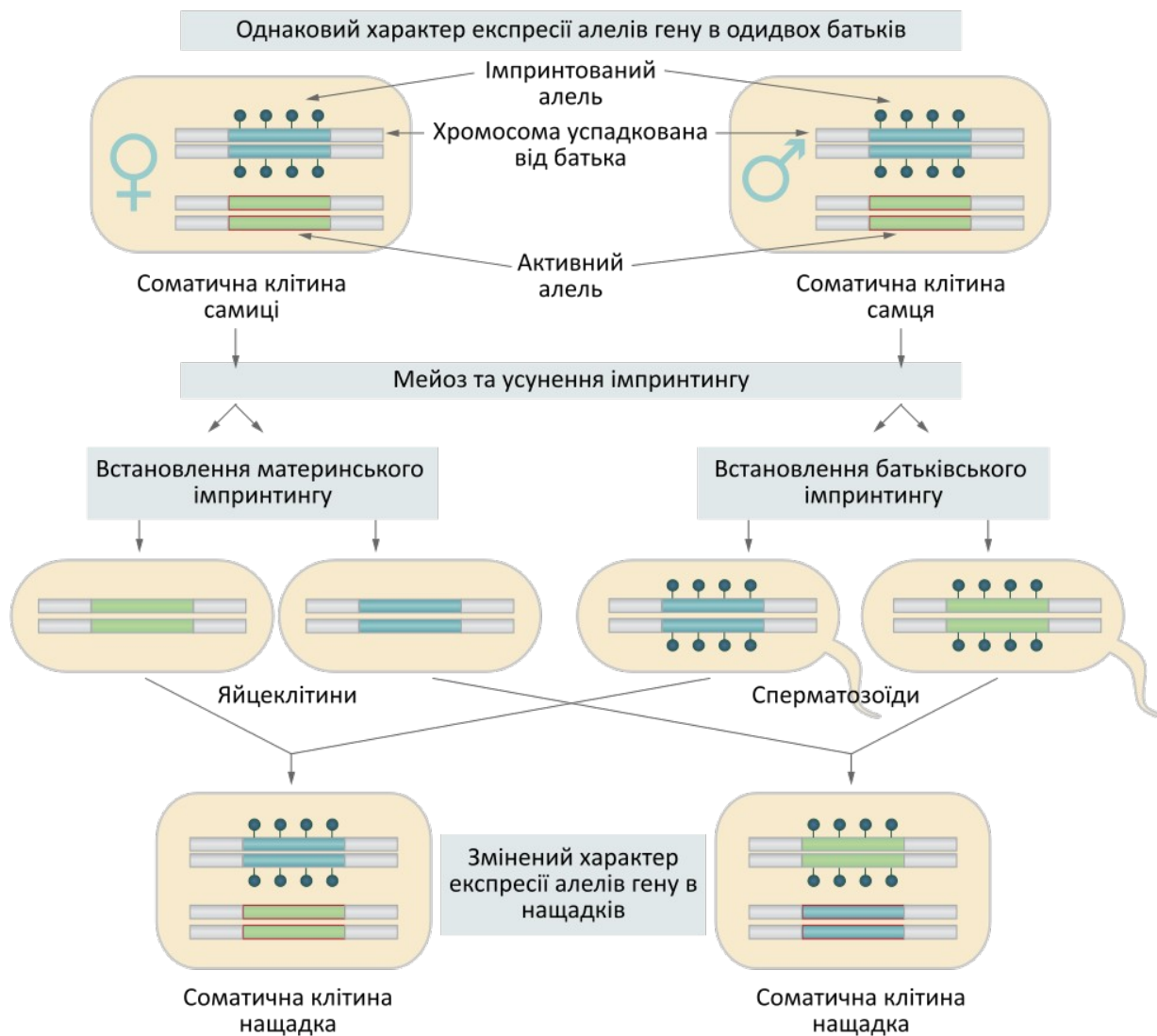
Пост-транскрипційна регуляція

Іноді результат транскрипції гена прямо чи опосередковано регулює активність того ж гена. Наприклад, Hnf4 і MyoD посилюють транскрипцію багатьох генів, відповідно, печінки і м'язів, і є транскрипційними факторами. Інші епігенетичні зміни регулюються при експресії різних сплайс-варіантів РНК або при формуванні дволанцюгових молекул РНК (РНК інтерференція). Ці гени часто вмикаються і вимикаються за допомогою сигнальних систем клітини, але іноді в синцитії РНК передається між клітинами шляхом дифузії чи в складі екзосом.

Геномний імпринтинг — це явище, що полягає у відмінності експресії деяких генів в залежності від того, яке вони мають походження — материнське, чи батьківське. Тобто для частини генів активною є тільки копія успадкована від матері (наприклад H19 та CDKN1C), для інших — тільки від батька (наприклад ІФР-2). Геномний імпринтинг — це одна із форм менделівського успадкування, воно пов'язане із епігенетичними

явищами, тобто забезпечується метилюванням ДНК або модифікацією білків гістонів і не супроводжується зміною послідовності нуклеотидів.[1]

Найбільше прикладів імпринтованих генів було виявлено в організмі, що мають так званий «плацентарний характер» ембріонального розвитку: у плацентарних ссавців та квіткових рослин. Проте окремі випадки знайдені також і в комах (сціарид та плодової мушки), нематод (*Caenorhabditis elegans*).



Приклади.

1. Синдроми Ангельмана та Прадера-Віллі (Додатки А, Б – *тільки для ознайомлення, вчити цей матеріал не потрібно*) – це приклади явища геномного імпринтингу у людини. Синдром Прадера-Віллі пов'язаний з відсутністю контролю за споживанням їжі, внаслідок чого хворі часто переїдають і хворіють ожирінням. Також спостерігається знижений тонус м'язів, сколіоз, підвищена сонливість, знижена активність статевих залоз тощо. Синдром Ангельмана проявляється у сповільненні фізичного та розумового розвитку, порушенні сну, приступках, різких рухах, також хворі

часто усміхаються, сміються і поводять себе так, наче вони загалом щасливі. Обидва синдроми спричинені делецією у ділянці 15q11q13. У 1989 році Ніколлс та колеги з'ясували, що синдром Прадера-Віллі виникає внаслідок делеції у 15-ій хромосомі батьківського походження, в той час як синдром Ангельмана – у хромосомі материнського походження.

2. Успадкування гену ІФР-2. Інший приклад геномного імпринтингу – успадкування гену інсуліноподібного фактору росту-2 (ІФР-2), необхідного для пренатального росту (миші, що не експресують цього гену народжуються вдвічі меншими за звичайних). Для фенотипу важливою є тільки батьківська копія цього гену, оскільки тільки вона транскрибується. Таким чином миші, що успадкували дефектний ген від батька будуть карликовими, в той час як дефектний ген успадкований від матері ніяк не впливатиме на розмір потомства.

Імпринтинг батьківського гену ІФР-2 забезпечується метилюванням ДНК, хоча ця модифікація зазвичай викликає пригнічення експресії певного гену, в цьому випадку вона навпаки активує його. Модифікується не сам структурний ген і не його промотор, а так званий ізоляторний елемент поблизу структурного гену. До цієї послідовності в неметилюваному стані приєднується білок CTCF, що перешкоджає взаємодії гену ІФР-2 із енхансерною послідовністю. Якщо ізоляторний елемент метильований, то така комунікація стає можливою, через те, що приєднання CTCF не відбувається, відповідно експресія гену ІФР-2 відбувається дуже активно.

Пояснення явища геномного імпринтингу.

Диплоїдність вважається еволюційно «вигідною» ознакою, оскільки в організмі, що має дві копії певного гену, вони завжди «підстраховують» одна одну, отримавши дефектний ген від одного з батьків особина все ще має шанс на нормальну життєдіяльність завдяки копії отриманій від іншого. Геномний імпринтинг є формою моноалельної експресії генів, за якої описана перевага диплоїдності повністю нівелюється, а отже це явище повинно надавати організмам якусь альтернативну – і сильнішу – селективну перевагу, або мати інше еволюційне пояснення. Біологічна роль геномного імпринтингу досі не з'ясована, на її пояснення було запропоновано кілька гіпотез.

Підвищення здатності до еволюціонування. Одне із пояснень біологічної ролі геномного імпринтингу припускає, що це явище може підвищувати здатність організмів еволюціонувати. Завдяки імпринтингу алель певного гену одне або кілька поколінь може залишатись «в тіні», тобто зовсім не впливати на фенотип організму. За таких умов він не зазнаватиме селекційного тиску, і в ньому зможе накопичитись певна кількість мутацій. Автори гіпотези вважають, що таким чином темпи еволюції можуть збільшитись, оскільки інколи для пристосувальних змін необхідне поєднання двох або більшої кількості мутацій, які самі по собі були б летальними.

Бомба вповільненої дії яєчників. Вamuза та Менн запропонували на пояснення геномного імпринтингу гіпотезу, яку вони назвали «англ. ovarian time bomb» (ОТВ) — бомбою вповільненої дії яєчників. Згідно з цим

підходом імпринтинг покликаний зменшити імовірність злякисного переродження клітин зародкової лінії у жінок. Інколи незапліднені ооцити починають спонтанно розвиватись, внаслідок чого виникають яєчникові тератоми, проте, зазвичай такі пухлини є відносно доброякісними, через те, що утворені клітини не можуть диференціюватись в інвазивний трофобласт. Для розвитку трофобласту необхідні гени батька. Автори ОТВ вважають, що основна роль геномного імпринтингу — «вимкнути» в ооцитах гени, що відповідають за розвиток трофобласту, щоб запобігти утворенню злякисних тератом. Оскільки у сперматозоїдах ці гени «увімкнуті», після запліднення зможе відбуватись нормальний розвиток.

Родинна теорія геномного імпринтингу

Найбільше визнання має так звана «родинна теорія» (англ. kinship theory, див. також родинний добір) або теорія конфлікту, яка стверджує, що це явище є наслідком «еволюційної битви статей». Імпринтинг характерний переважно для плацентраних ссавців та квіткових рослин, при чому йому підлягають у великій мірі гени необхідні для ембріонального розвитку. Припускається, що геном батька більше «зацікавлений» у тому, щоб ембріони росли великими (адже з кожна особина намагається поширити свої гени, а великі і здорові діти матимуть більше шансів на виживання), геном матері більше «зацікавлений» у тому, щоб зародки не виростили надто великими, бо це може негативно позначитись на здоров'ї самої самиці. Тому в батьківському геномі ген, що відповідає за ріст увімкнутий, а в материнському — вимкнутий[1].

Синдром Ангельмана

Синдром Ангельмана (СА) - это *нейро-генетическое заболевание*, характеризующееся интеллектуальной и физической задержкой развития, нарушениями сна, приступами судорог, резкими движениями (особенно рукоплескания), частым беспричинным смехом или улыбкой и, как правило, больные СА люди, выглядят очень счастливыми.

СА является классическим примером **геномного импринтинга**, ведь он, как правило, возникает вследствие **делеции** или **инактивации генов** на унаследованной от матери копии **15 хромосомы**, в то время как, деятельность родительской копии (последовательность которой может быть нормальной), не влияет на процесс функционирования организма.

Сестринским синдромом СА можно назвать **синдром Прадера-Вилли**, который возникает в связи с аналогичными дефектами, возникающими на **унаследованных** от отца **генах** и импринтингом материнских копий.

СА назван в честь британского педиатра, доктора **Гарри Ангельмана**, который первым описал синдром в **1965** году. Ранее, для характеристики СА использовалось другое, альтернативное название - **синдром счастливой марионетки** (happy puppet syndrome), однако сегодня, официально этот термин больше не применяется, потому что он считается пренебрежительным. Людей с СА иногда называют "**ангелами**", из-за названия синдрома, их молодости и счастливого вида.

История

Д-р Гарри Ангельман, педиатр, который работал в **Уоррингтон** (прежнее название Ланкашир) впервые сообщил о трех детях с этим заболеванием в **1965** году и именно он назвал этих пациентов «Кукольные дети».

История медицины полна интересных историй о том, как было обнаружено заболевание. Рассказ о синдроме Ангельмана является одной из таких историй. Это была абсолютная случайность, что более сорока лет назад (**1964** год) врач встретил в разное время троих детей-инвалидов, в своей больнице в Англии. У них были различные отклонения и, на первый взгляд, казалось, что они поражены различными заболеваниями, однако д-р Ангельман почувствовал, что их заболевание возникло вследствие одной причине. Диагноз был поставлен исключительно на основе клинических проявлений, ведь с помощью доступных лабораторных исследований, врач не смог тогда предоставить научных доказательств того, что эти трое детей были больны одной болезнью. Именно поэтому Ангельман, не спешил публиковать свои догадки в медицинских журналах.



Однако когда на отдыхе в Италии он случайно увидел нарисованную маслом картину в музее **Castelvecchio** в Вероне, под названием «**Мальчик-марионетка**». На этой картине был изображен мальчик, который смеялся, а тот факт, что его пациенты постоянно делали резкие движения, натолкнул доктора Ангельмана на мысль написать статью о троих детей под названием «**Дети-марионетки**». Конечно, это название нравилась не всем родителям, но она позволила объединить трех маленьких пациентов в одну группу. Позже название было изменено на синдром Ангельмана. Эта статья была опубликована в **1965**

году и после начальной умеренной заинтересованности, о ней забыли почти до начала 80-х годов.

Поздние упоминания о болезни стали появляться в США в начале 1980-х. В **1987** году, исследователи впервые заметили, что примерно у половины детей с СА отсутствует маленький участок **15 хромосомы** (частичная делеция длинного плеча 15 хромосомы 15q).

Распространенность

Хотя распространенность синдрома Ангельмана на сегодня достоверно неизвестно, однако есть некоторые предварительные оценки количества больных. Лучшая доступная информация основывается на исследовании детей школьного возраста (6-13 лет) Швеции и Дании, где синдром Ангельмана диагностировали за 8-летний период примерно у 45000 детей. Шведское исследование показало, СА встречается примерно у 1 человека на 20000, в то время как показатель исследования проведенного в Дании составил примерно 1 человека на 10000.

Патофизиология

Синдром Ангельмана возникает вследствие *потери нормальных материнских копий генов* в определенной области 15 хромосомы. Чаще всего это происходит путем делеции сегмента этой **хромосомы**. Другими причинами возникновения заболевания могут быть *одноотцовская дисомия, транслокация* или **мутация** одного гена в этой области.

Обычно, здоровый человек получает две копии 15 хромосомы, одну от матери, другую от отца. Однако, область этой хромосомы, которая является очень важной для синдрома Ангельмана, **экспрессия** материнских и отцовских копий генов очень отличается. Это связано с *гендерным эпигенетическим импринтингом; биохимическим механизмом метилирования ДНК*. У здорового человека, экспрессия материнской **аллели** - сильнее, тогда как отцовская аллель почти не проявляется. Если же *материнские копии генов* - удалены или мутированы, то это вызывает появление **синдрома Ангельмана** (если вследствие аналогичных механизмов *потеряна отцовская копия*, то это вызывает **синдром Прадера-Вилли**). Следует отметить, что тест на метилирование, который проводится для диагностики синдрома Ангельмана (**дефект UBE3A**) на самом деле направлен на поиск соседнего гена SNRPN (который имеет противоположный характер метилирования).

Синдром Ангельмана может также быть результатом мутации одного гена. Этот ген (**UBE3A**), участвующего в метаболизме убиквитина) присутствует на обеих копиях хромосом (на родительской и на материнской), но его действие отличается от процесса **метилирования** (импринтинга). Инактивация отцовской копии гена UBE3A происходит в мозге (в *гиппокампе и мозжечке*), тогда как материнская аллель почти всегда остается активной.

Наиболее распространенным генетическим дефектом, который приводит к появлению синдрома Ангельмана, является: **делеция 4Mb (мега) материнской копии хромосомной области 15q11-13**, которая вызывает отсутствие экспрессии родительской копии UBE3A в мозге. UBE3A кодирует деятельность E6-AP убиквитин лигазы, которая очень тщательно выбирает его субстраты. И именно выявление четырех субстратов E6-AP позволило несколько понять возможные молекулярные механизмы, лежащие в основе возникновения синдрома Ангельмана.

Начальные исследования, которые проводятся с помощью мышей, у которых отсутствует экспрессия материнской копии гена UBE3A, обнаружили серьезные **отклонения в деятельности гиппокампа**, которые нарушают процесс формирования памяти. В частности, наблюдаются отклонения в парадигмах обучения, особенно в тех процессах, которые зависят от деятельности гиппокампа - кондиционирование страхом.



Кроме того, искусственное поддержание долгосрочной синаптической пластичности гиппокампа в области CA1 нарушает функционирование Ube3a-/- у мышей. Это позволяет обеспечить связь между искусственной синаптической пластичностью гиппокампа и формированием гиппокамп-зависимой памяти в естественных условиях, и молекулярной природе синдрома Ангельмана.

Клинические признаки

Ниже описаны *характерные для синдрома Ангельмана клинические характеристики* и частота их распространенности среди больных:

1. Характерны для всех (100%):

- тяжелая функциональная задержка развития;
- нарушение речевых функций (полное отсутствие или минимальное использование языка); невербальные навыки развиты лучше, чем вербальные;
- расстройство моторных функций (нарушения движения, равновесия), как правило, атаксия ходьбы и (или) дрожание конечностей;
- поведенческие отклонения: сочетание частого беспричинного смеха (улыбки), счастливого состояния, легкой возбудимости, частого хлопанья в ладоши, гипермоторного поведения, низкий уровень концентрации внимания.

2. Частые черты (характерны более чем для 80% больных):

- задержка, непропорциональное увеличение окружности головы, которое, как правило, приводит к возникновению микроцефалии (абсолютной или относительной) до возраста 2 лет;

- приступы судорог, которые обычно появляются в возрасте менее трех лет;
- аномальные результаты ЭЭГ (электроэнцефалограммы), характерной особенностью которых является большая амплитуда и низкая временная динамика волн.

3. Связанные характеристики (характерные для 20 - 80% больных):

- косоглазие;
- гипопигментация кожи и глаз;
- нарушение контроля над движениями языка, трудности при сосании и глотании;
- гиперактивные сухожильные рефлексы;
- проблемы с питанием в раннем детстве;
- подняты, согнуты во время шествия руки;
- выдвинута нижняя челюсть;
- повышенная чувствительность к теплу;
- широкий рот, широкий интервал между зубами;
- нарушение сна;
- частые слюнотечения, высунутый язык;
- постоянное желание пить;
- усиленные жевательные движения;
- плоская затылок;
- гладкие ладони.

Нейрофизиология

Одной из наиболее примечательных особенностей синдрома Ангельмана является его *патогномонические нейрофизиологические характеристики*. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) при этом расстройстве, очень отличается от ЭЭГ здоровых людей. Для больных СА распространенными являются **три различных результата ЭЭГ**. Зачастую на электроэнцефалограмме появляются очень велоамплитудные ритмы с частотой 2 -3 Гц, крупнейшими являются отклонения в префронтальной зоне. Следующим наиболее распространенным нарушением является симметрический высоковольтажный ритм частотой 4-6 Гц. Третья характерная картина, 3-6 Гц активность чередуется с острыми пиковыми волнами в затылочных отделах, и связан с закрытием глаз.

Приступы смеха, никак не влияют на ЭЭГ и рассматриваются, исключительно как такие, которые не имеют никакого отношения к ЭЭГ.

Лечение и уход

На сегодня *отсутствуют доступные эффективные лекарства* для преодоления синдрома Ангельмана. То есть все методы лечения направлены на поддержание нормального состояния больного и является, преимущественно, симптоматическими. Так, **эпилепсию** можно контролировать с помощью одного или нескольких типов противосудорожных лекарств. Однако, при определении типов противосудорожных препаратов, которые необходимы для симптома, возникают определенные трудности, которые обычно связаны с наличием нескольких типов приступов судорог, а не одного, как при обычной эпилепсии. Многие больные употребляют *мелатонин*, для лучшего сна, ведь расстройство часто влияет именно на процесс сна. Многие люди с синдромом Ангельмана спят не более 5 часов в день. Для поддержки, стимуляции **нормальной работы кишечника** часто используются мягкие слабительные средства, а осуществление **физиотерапии** на ранней стадии позволяет поддержать функциональность суставов.

Больные СА, как правило, люди, которые имеют счастливый вид, они любят общаться с людьми и играть в разные игры. Однако, установление связи с другими людьми, общение с ними может сначала быть несколько трудным, но, поскольку дети с СА постепенно развиваются, у них возникает определенный характер, появляются разные способности и их начинают лучше понимать другие люди.

В частности, люди с синдромом Ангельмана очень часто применяют **невербальные средства общения**, для того, что бы компенсировать ограниченные возможности речи. Часто, врачи отмечают, что их понимание развито гораздо больше, чем коммуникационные способности. Большинство больных, применяют, как правило, лишь 10-15 слов, если вообще разговаривает.

Приступы судорог и беспричинный смех также являются последствиями развития заболевания. Актер **Коллин Фаррелл**, автор **Иан Ранкин** (Ian Rankin), профессиональный бейсболист **Дэйв Хендерсон** и профессиональный хоккеист **Питер Мак Дафф** имеют сыновей с СА.

Прогноз

Тяжесть симптомов, возникающих при синдроме Ангельмана, отличаются в каждом конкретном случае. Некоторые люди, с *легкой формой синдрома Ангельмана*, имеют большой словарный запас и высокую степень самоконтроля. Однако ходьба и использования простых языковых знаков может пострадать значительно сильнее.

Раннее начало и постоянное проведение **физиотерапии** (которая направлена на развитие точных движений) и коммуникационных свойств (языки), как полагают, исследователи, значительно улучшает прогноз (когнитивного и речевого развития) для больных СА.

Кроме того, считается, что определенный генетический механизм, лежащий в основе расстройства, коррелирует с общим прогнозом для потерпевшего. Так, *мутации в гене UBE3A*, связаны с **наименьшим влиянием болезни на организм**, а *крупные делеции 15 хромосомы* - **хуже влияют на больных СА**.

Клинические признаки синдрома Ангельмана с возрастом *меняются*. В частности, реже встречаются такие проявления, как гиперактивность и плохой сон. Приступы судорог, тоже встречаются реже или вообще прекращаются, равно как и аномалии ЭЭГ. Для снижения частоты возникновения судорог, врачи рекомендуют употреблять специальные лекарственные препараты. Также следует отметить то, что частота и тяжесть приступов судорог часто влияет на процесс полового созревания девочек, больных СА, это влияние только краткосрочное. Черты лица *меняются* не существенно, однако многие взрослые с СА выглядят очень молодыми для своего возраста.

Половое созревание и менструация начинается в нормальном возрасте. Половое развитие, как считают врачи, существенно не нарушается, о чем свидетельствует известный случай женщины с синдромом Ангельмана, которая родила ребенка женского пола, также больного этим синдромом.

У большинства пациентов с СА наблюдается **недержание мочи**. Синдром Ангельмана - это не нейродегенеративный синдром, то есть его проявления можно уменьшить, если проводить необходимое лечение.

Для больных синдромом Ангельмана следует выбирать одежду без молний и кнопок, ведь только в таком случае они смогут одеться сами. Большинство взрослых могут есть ножом или ложкой и вилкой, а также могут научиться выполнять простую домашнюю работу.

Общее состояние здоровья достаточно хорошее, *продолжительность жизни* - средняя. **Характерные проблемы**, возникающие у **взрослых больных СА** это: *ожирение* (больше у женщин), *ускоренное прогрессирование сколиоза* (если он присутствует). Ласковый характер, который является очень положительной чертой для маленьких детей, может иметь не очень хорошие последствия во взрослой жизни, однако эту проблему можно решить, окружив больных доброжелательной атмосферой и обеспечив соответствующее лечение и уход.

Синдром Прадера-Віллі

Синдром Прадера-Вилли (сокращенно СПВ) - это редкое **генетическое заболевание**, при котором семь **генов** (или некоторые их части) на 15 отцовской хромосоме (Q 11-13) - удалены или нормально не функционируют (например, при частичной делеции **хромосомы 15Q**). Впервые расстройство было описано в **1956 году** Андреа Прадером и Генрихом Вилли, Алексис Лабхарт, Эндрю Зиглером и Гвидо Фанкони.

СПВ встречается у 1 человека на 25000-10000 новорожденных. Очень важно помнить, что генетический материал, который влияет на развитие заболевания - отцовский. Потому что для этой области 15 хромосомы характерно явление импринтинга. А это значит, что у некоторых генов этого региона только одна копия гена функционирует нормально, через **импринтинг**.

В **генах**, вызывающих развитие СПВ копия гена, которая была получена от отца - функционирует, в то время как материнская - нет. Это означает, что в то время как большинство людей имеют одну рабочую копию этих генов, люди с синдромом Прадера-Вилли не имеют этой копии. На сегодня известно одно заболевание, которое называют «сестринской» болезнью синдрома Прадера Вилли - это **синдром Ангельмана**, при котором **мутации** подвергается материнский генетический материал аналогичного генетического региона.

Признаки и симптомы заболевания

Клинические особенности и признаки

Холм и др. (1993) описывают те симптомы и признаки, наличие которых позволяет поставить предварительный диагноз - синдром Прадера-Вилли, даже если они будут присутствовать не все:

Внутриутробные признаки:

- * Снижение активности движения плода;
- * Ненормальное положение плода;
- * Многоводие (чрезмерное количество амниотической жидкости).

Признаки при рождении:

- * Ягодичное предлежание плода или рождения с помощью кесарева сечения;
- * Летаргия;
- * Гипотония;

Трудности при кормлении (из-за плохого мышечного тонуса, который влияет на сосательный рефлекс);

- * Трудности при дыхании;
- * Гипогонадизм.

Признаки в раннем детстве:

- * Задержка физического развития (продолжаются трудности при кормлении);
- * Задержка интеллектуального развития;
- * Быстрая утомляемость (чрезмерная сонливость);
- * Косоглазие;
- * Сколиоз (часто не проявляется при рождении).

Признаки в детстве:

- * Задержка развития речевых навыков;
- * Плохая физическая координация;
- * Гиперфагия (переедание) в возрасте от 2 - 8 лет;
- * Чрезмерное увеличение веса;
- * Нарушение сна;
- * Сколиоз.



Признаки в подростковом возрасте:

- * Задержка полового созревания;
- * Низкий рост;
- * Ожирение;
- * Аномальная гибкость.

Признаки при совершеннолети:

- * Бесплодие (мужчины и женщины);
- * Гипогонадизм;
- * Жидкие лобковые волосы;
- * Ожирение;
- * Гипотония;
- * Трудности при обучении / ограниченные интеллектуальные функции (но в некоторых случаях уровень интеллекта может быть средний);
- * Повышенная склонность к развитию сахарного диабета;
- * Аномальная гибкость.

Общие внешние признаки (для взрослых):

- * Большой и широкий нос;
- * Маленькие руки и ноги с узенькими пальцами;
- * Чувствительная кожа (легко появляются синяки);

- * Избыточные жировые отложения, особенно в центральной части тела;
- * Высокий, узкий лоб;
- * Миндалевидные глаза с тонкими, опущенными веками;
- * Кожа и волосы светлее, чем у всех других членов семьи;
- * Нарушение нормального полового развития.
- * Дерматиломания (skin picking);
- * Появление растяжек;
- * Задержка моторного развития.

Нейро-когнитивные отклонения

У людей с СПВ возникают трудности при обучении и при концентрации внимания.

Курф и Фрим (Curfs and Frym) (1992) изучали различные степени умственных отклонений (и трудностей, возникающих при обучении) среди лиц, больных СПВ. Результаты их исследования были следующими:

- * 5%: больных имеют IQ выше 85 (низкий средний уровень интеллекта);
- * 27%: IQ 70 - 85 (граница интеллектуальной деятельности);
- * 39%: IQ 50 - 70 (незначительная умственная отсталость);
- * 27%: IQ 35 - 50 (умеренная умственная отсталость);
- * 1%: IQ 20 - 35 (тяжелая умственная отсталость);
- * <1%: IQ <20 (глубокая умственная отсталость).

Кессиди (Cassidy) обнаружил, что 40% лиц с синдромом Прадера-Вилли имеют уровень интеллекта несколько ниже среднего или находится на грани интеллектуальных способностей, как видим, эта цифра несколько ниже данных Курфа и Фрима (Curfs and Frym) (32%). Однако большинство исследований показывает, что подавляющее количество людей (50-65%) это те, кто имеют незначительную умственную отсталость - их интеллектуальный уровень можно назвать переходным и те уровень интеллектуального развития которых несколько ниже среднего.

Дети с СПВ имеют несколько необычный когнитивный профиль. У них часто хорошо развито визуальное восприятие, в т.ч. они хорошо читают и имеют богатый словарный запас, однако их речевые способности (которые иногда нарушаются из-за гиперназальности (нарушение голоса)), существенно уступают их пониманию.

Слуховая и последовательная обработка информации находится на достаточно низком уровне, равно как способности к математическим дисциплинам и письму. У больных ухудшена зрительная и слуховая краткосрочная память и звуковая концентрация внимания. Иногда, уровень развития с возрастом улучшается, однако дефицит интеллектуальных способностей в этих областях все равно наблюдается.

Поведенческие расстройства

Синдром Прадера-Вилли часто связан с аномальным повышением аппетита и часто приводит к патологическому ожирению. На сегодня не существует единого мнения относительно причин возникновения этого синдрома, хотя генетические нарушения в **15 хромосоме** могут нарушить нормальное функционирование *гипоталамуса*. Ввиду того, что гипоталамус регулирует многие основные процессы, в том числе и аппетит, его повреждение может быть вполне реальной причиной появления вышеуказанного симптома. Однако при патологоанатомическом исследовании никаких морфологических изменений в структуре гипоталамуса, которые могли бы вызвать такое нарушение, обнаружено не было.

Лица, пораженные синдромом Прадера-Вилли, имеют повышенный уровень *грелина* в организме. Как считают ученые, именно это вещество играет непосредственную роль в повышении аппетита, гиперфагии и дальнейшем ожирении. Кессиди считал, что необходимо четко разграничить поведенческие прогнозы и восстановление

интеллектуальных способностей и создать отдельный комплекс регулярных процедур, для каждой группы нарушений.

Основные психические расстройства, возникающие у больных СПВ - это компульсивное поведение, (которое обычно проявляется в виде *подергивания за кожу (skin-picking)* и повышенной тревожности), психиатрические симптомы, например, такие как галлюцинации, паранойя и депрессия, которые могут возникать примерно в 5-10% больных молодых людей. Психиатрические и поведенческие проблемы являются наиболее частой причиной госпитализации больных с СПВ.

Эндокринные нарушения

Есть несколько аспектов СПВ, позволяющих подтвердить концепцию дефицита гормона роста у лиц с синдромом Прадера-Вилли. Во первых, больные люди, обычно имеют низкий рост и страдают ожирением при аномальном строении тела, т.е. у них пониженное содержание свободной жировой массы, пониженный уровень LBM и уменьшен общий объем израсходованной энергии и пониженная плотность костной ткани.

Для СПВ, характерной чертой является гипогонадизм. Он проявляется в виде неопущения яичек у мужчин и появления доброкачественной преждевременной аденоархе у женщин. Семенники могут опуститься со временем, или этот недостаток можно исправить хирургической операцией или осуществлением заместительной терапии тестостероном. Аденоархе можно лечить, используя методы заместительной гормональной терапии.

Генетика

СПВ вызывается **делецией** родительской копии импринтированных *SNRPN* гена малого ядерного рибонуклеопротеинового полипептида N и гена *pcidn*, который находится рядом с кластерами **мРНК**: SNORD64, SNORD107, SNORD108 и двумя копиями SNORD109, 29 копией SNORD116 (НВІІ-85) и 48 копией SNORD115 (НВІІ -52). Они расположены на 15 хромосоме в регионе 15q11-13. Это так называемый PWS/AS регион может быть потерян в результате действия одного из нескольких генетических механизмов в большинстве случаев через мутации. Другие менее распространенные механизмы включают: *униотцовскую дисомию (uniparental disomy), случайные мутации, хромосомные транслокации и делеции гена.*

Из-за действия импринтинга, активность копий вышеуказанных генов, которые были унаследованы от матери очень низкая (или вообще отсутствует), то есть выражены только родительские копии **генов**. СПВ возникает в результате потери активности родительской копии этого региона. Если делеции происходят в этом же регионе на материнской **хромосоме**, то это приводит к возникновению **синдрома Ангельмана**. Синдром Прадера-Вилли и синдром Ангельмана - это первые описанные случаи нарушения процесса импринтинга человека.

Риск рождения больного ребенка в семье, где уже есть один больной потомок, зависит от генетического механизма, который вызвал расстройство. Вероятность рождения больного ребенка составляет менее 1%, если у него наблюдается делеция гена или униотцовская дисомия, если же у ребенка мутация региона, для которого характерно явление импринтинга, то эта вероятность возрастает до 50%, в случае появления хромосомных транслокаций, риск возникновения болезни у следующего ребенка составляет 25%. Для диагностики всех известных механизмов, возможно использование **пренатального тестирования**.

Исследования, проводимые с участием групп людей и те, которые осуществлялись на моделях мышей, показали, что удаление 29 копий C/D box snoRNA SNORD116 (НВІІ-85) является основной причиной возникновения синдрома Прадера-Вилли.

Диагностика

СПВ возникает примерно у 1 человека из 10000-25000 новорожденных. Во всем мире на сегодня есть более 400000 человек, которые живут с СПВ. Как уже было сказано, это заболевание традиционно характеризуется гипотонией, небольшим ростом, гиперфагией, ожирением, поведенческими проблемами. У лиц с этим расстройством маленькие руки и ноги, для них характерен гипогонадизм и легкая умственная отсталость.

Однако если диагностировать данное заболевание на раннем этапе и начать его лечение, то прогноз развития заболевания становится более оптимистичным. СПВ, равно как аутизм - это заболевание, которое имеет очень широкий спектр проявлений и признаков. Течение болезни отличается в каждом отдельном случае и может варьироваться от легкой формы до тяжелой, которая прогрессирует в течение всей жизни человека. Синдром Прадера-Вилли влияет на различные органы и системы.

Обычно диагноз синдром Прадера-Вилли ставится на основании клинических проявлений. Однако сегодня все чаще используется генетическое тестирование, которое особенно рекомендуется для новорожденных с гипотонией. Ранняя диагностика позволяет осуществлять раннее лечение СПВ. Для детей с синдромом рекомендуются ежедневные инъекции *рекомбинантного гормона роста (GH)*. Соматотропин (соматотропный гормон гипофиза) поддерживает постоянное увеличение мышечной массы и может уменьшить аппетит больного.

Основой диагностики расстройства, как уже было сказано, является генетическое тестирование, которое может проводиться методом **ДНК**-метилирования, для выявления того, присутствует ли на хромосоме 15q11-q13 нормально функционирующий регион, отклонения в котором приводят к появлению синдромов Прадера-Вилли и Ангельмана. Такая проверка позволяет выявить более 97% пациентов. Такое тестирование необходимо осуществлять для того, чтобы подтвердить диагноз СПВ, особенно у новорожденных (ведь они еще очень маленькие, чтобы можно было проверить их способности, позволяющие диагностировать болезнь по клиническим проявлениям).

Поскольку при рождении младенцев с синдромом Прадера-Вилли возникают некоторые трудности, то следует помнить, что врожденные травмы и кислородное голодание могут осложнить генетические недостатки, в результате атипичного СПВ.

Дифференциальная диагностика

Часто, синдром Прадера-Вилли неправильно диагностируется. Причиной этого является то, что многие врачи не знают об этом синдроме. Иногда его считают синдромом Дауна, потому что это расстройство встречается гораздо чаще СПВ. Кроме того, характерное для СПВ ожирения, может присутствовать также при синдроме Дауна через поведенческие проблемы.

Проблем добавляет и тот факт, что родители детей, которые уже осуществляли тестирования для диагностики синдрома Прадера-Вилли, могут рассказать друзьям, семье и даже врачам и медицинским сестрам, что их ребенок имеет синдром Дауна, потому что об этом расстройстве знают больше людей. Считается, что около 75% СПВ остаются не выявленными.

Лечение

Для лечения СПВ на сегодня нет никаких эффективных лекарств. Ряд препаратов, направленных на преодоление симптомов заболевания сейчас находятся на стадии разработки. В детстве, больные лица должны пройти лечение, которое бы помогло улучшить тонус мышц. Очень важна физиотерапия. В течение учебного года, больные дети должны получать дополнительную помощь, а процесс обучения должен быть очень гибким. Наибольшей проблемой, связанной с СПВ есть серьезное ожирение.

Из-за тяжелого ожирения, распространенным осложнением является обструктивное апноэ сна, именно поэтому, часто необходимым может быть использование **СИПАП** (индивидуального медицинского аппарата для автоматизированной длительной вспомогательной интраназальной вентиляции легких постоянным положительным давлением).

Общество и культура

Впервые публичная информация о синдроме Прадера-Вилли появилась в британских СМИ в июле 2007 года, когда телевизионный канал Channel 4 показал программу под названием Can't Stop Eating («Не могу прекратить есть»), в которой описывалось ежедневную жизнь двух человек из СПВ - Джо и Тамары.

Актриса и невролог Маима Бялик написала диссертацию о синдроме Прадера-Вилли для получения кандидатской степени в 2008 году