

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-176-177>

НОСИТЕЛЬСТВО МУТАЦИИ В ГЕНЕ *DJ-1 (PARK7)* ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Яковенко Е.В., Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н.

Научный центр неврологии, Москва

Болезнь Паркинсона (БП) является одной из самых распространенных нейродегенеративных патологий, занимающей второе место по частоте после болезни Альцгеймера. Заболевание связано с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции, накоплением альфа-синуклеина и образованием внутриклеточных включений – телец Леви. Клиническая картина БП характеризуется сочетанием гипокинезии, ригидности, тремора покоя и постуральной неустойчивости. БП представляет собой полиэтиологичное заболевание, в патогенез которого вносят вклад как факторы окружающей среды, так и генетическая составляющая. За последние 20 лет было обнаружено более 20 генов, приводящих к развитию наследственных моногенных форм БП. Мутации с наиболее высокой пенетрантностью описаны в генах *SNCA*, *PARK2*, *DJ-1*, *PINK 1*, *LRRK2* и *VPS35* [1]. Моногенные формы составляют около 10 % всех случаев БП и преимущественно приводят к развитию БП с ранним началом: в возрасте от 20 до 40 лет.

Мутации в гене *DJ-1 (PARK7)* являются крайне редкими, их распространенность среди пациентов с БП с ранним началом составляет менее 1 %. Протеин DJ-1 кодируется геном *DJ-1 (PARK7)*, находящимся на коротком плече 1 хромосомы (1p36). Ген *DJ-1* состоит из 8 экзонов и имеет длину 24 кб. Впервые мутации в этом гене были описаны Bonifati et al. в 2003 году в двух европейских семьях (из Нидерландов и Италии) с аутосомно-рецессивным наследованием БП. Больные в этих семьях являлись либо компаунд-гетерозиготами с наличием миссенс-мутации Leu166Pro и протяженной делеции 1-5 экзонов, либо гомозиготами по миссенс-мутации Leu166Pro [2]. К настоящему времени описано уже более 20 мутаций как в экзонных, так и в интронных областях гена: в основном, это миссенс-мутации и несколько делеций [3].

Протеин DJ-1 состоит из 189 аминокислот и относится к семейству C56 пептидаз. Функция белка DJ-1 до сих пор остается не в полной мере ясной. Известно, что он участвует в защите клеток от оксидативного стресса и в поддержании нормального уровня дофаминергической нейротрансмиссии в нигростриарном пути. Помимо этого описаны и другие функции DJ-1, ассоциированные с патогенезом БП: участие в активации шаперонов, ингибирование агрегации альфа-синуклеина, являющегося основным структурным компонентом телец Леви. Также предполагается, что DJ-1 может быть вовлечен в регуляцию транскрипции нейропротективных и анти-апоптотических генов, таким образом защищая клетки от индуцированного стрессом апоптоза. Нарушение работы DJ-1 приводит к развитию митохондриальной дисфункции и оксидативному стрессу в дофаминергических нейронах, снижает дофаминергическую передачу, а также характеризуется накоплением агрегированных форм альфа-синуклеина в клетках [4].

Клиническая картина БП, вызванной мутациями *DJ-1*, характеризуется ранним началом (в среднем, на третьем десятилетии жизни), сочетанием моторных симптомов (гипокинезии, ригидности и тремора) с нейропсихиатрическими, такими как психотические нарушения, тревожность и когнитивное снижение, достаточно быстрым темпом прогрессирования симптомов, однако с устойчивым ответом на леводопа-терапию [5].

Несмотря на то, что БП с мутациями в гене *DJ-1* характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, и, соответственно, требует наличия мутаций сразу в двух аллелях гена, существуют описания случаев БП с наличием только одной гетерозиготной мутации в гене *DJ-1*. Djarmati et al. привели описание пациента с типичной клинической картиной БП с ранним началом, у которого была обнаружена гетерозиготная мутация в *DJ-1* (делеция 5 экзона) [6]. Hedrich et al. выявили 2 пациентов с гетерозиготными мутациями в *DJ-1* (делеции 5-7 экзонов и части 5 интрона) [7]. Такие же данные по гетерозиготному носительству были приведены еще для одного каузального для БП гена с аутосомно-рецессивным наследованием – *PARK2* (паркина). В нескольких крупных исследованиях было описано достаточно большое число пациентов с БП с единственной мутацией в *PARK2* [8, 9]. Можно полагать, что гетерозиготные мутации в «рецессивных» генах БП повышают предрасположенность к развитию БП в более позднем возрасте.

Мы приводим серию из 2 случаев носительства мутаций в гене *DJ-1*.

Клиническое описание 1. Пациентка Р., 74 лет, обратилась в Научный центр неврологии с жалобами на неустойчивость при ходьбе, дрожание в руках при волнении и выполнении сложных действий. Дрожание в руках беспокоит пациентку с 54-х летнего возраста, однако диагноз болезни Паркинсона был установлен только 2 года назад, принимала пирибедил, клоназепам без эффекта, на фоне приема препаратов отметила появление выраженной общей слабости, в связи с чем самостоятельно отменила прием. При проведении транскраниальной сонографии выявлена гиперэхогенность черной субстанции слева минимальной выраженности, на границе порогового значения. Данные МРТ головного мозга в стандартных режимах соответствуют изменениям в обоих полушариях большого мозга, стволе мозга, вероятнее всего, сосудистого генеза (вследствие микроангиопатии). Из общего анамнеза известно, что в 1989 году перенесла тиреоидэктомию, в настоящий момент принимает L-тироксин

100 мкг в сутки, ТТГ 4,570 мкМЕ/л (при норме до 4,2 мкМЕ/л). Симптомов болезни Паркинсона у родственников не наблюдалось. При осмотре выявляется легкая гипомимия, умеренное симметричное повышение мышечного тонуса по пластическому типу, олигобрадикинезия при выполнении динамических проб, хуже слева, тремор покоя правой кисти, постурально-кинестический тремор в руках, походка замедленная, ахейрокинез справа, умеренные когнитивные нарушения. Пациентке назначена терапия препаратами леводопы в суммарной дозе 250 мг в сутки с положительным эффектом в виде уменьшения выраженности тремора в руках. По результатам ДНК-диагностики методом МЛРА выявлена гетерозиготная дупликация 1 экзона гена *DJ-1*.

Клиническое описание 2. Пациентка С., 55 лет, около 2 лет назад стала предъявлять жалобы на дрожание в левой руке, через несколько месяцев присоединилось дрожание левой ноги, возникла замедленность движений, изменилась походка. Через год после возникновения жалоб установлен диагноз болезни Паркинсона, принимала амантадин, прамипексол, при этом субъективно положительного эффекта от приема препаратов не отмечала. При транскраниальной сонографии гиперэхогенности черной субстанции с двух сторон не выявлено. На МРТ головного мозга в режиме рутинной структурной визуализации очаговых изменений в веществе головного мозга не выявлено. Семейный анамнез по основному заболеванию не отягощен. Из сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия, атеросклероз магистральных артерий головы, хронический гастрит. При осмотре отмечаются легкая гипомимия, легкая олигобрадикинезия при выполнении динамических проб слева, легкий непостоянный тремор покоя в левых руке и ноге, легкое повышение мышечного тонуса по пластическому типу в левых руке и ноге при контрлатеральной активации, при ходьбе ахейрокинез слева. В стационаре Научного центра неврологии подобрана доза леводопы 250 мг в сутки с положительным эффектом в виде уменьшения тремора. По результатам ДНК-диагностики выявлена гетерозиготная дупликация 1 экзона гена *DJ-1*.

В обоих приведенных клинических описаниях у пациенток выявлены одинаковые мутации в гене *DJ-1*: дупликация 1 экзона в гетерозиготном состоянии. Известно, что гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в гене *DJ-1* приводят к развитию болезни Паркинсона с ранним началом, быстрым прогрессированием и частым развитием дискинезий на фоне терапии препаратами леводопы. Описанные случаи с гетерозиготной мутацией отличаются легким течением, медленным прогрессированием симптомов, преобладанием дрожания над гипокинезией и ригидностью, отсутствием постуральных нарушений, отсутствием вегетативной недостаточности и гипосмии, хорошим ответом на небольшие дозировки леводопы.

Возможно, вторая мутация в гене *DJ-1* не была обнаружена нами в связи с ограничениями метода, однако клиническая картина представленных случаев отличается от типичной для аутосомно-рецессивных форм с мутациями в *DJ-1*. Можно предполагать, что неполное снижение функциональной активности белка *DJ-1* в связи с наличием только одной мутации, приводит к развитию заболевания в более позднем возрасте и характеризуется более мягким течением, однако для подтверждения данной теории требуется большее число подобных случаев.

Литература

- Hernandez, D.G. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance / D.G. Hernandez, X. Reed, A.B. Singleton // J Neurochem. – 2016. – Vol. 139, Suppl 1. – P. 59-74.
- Bonifati, V. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism / V. Bonifati, P. Rizzu, M.J. van Baren, O. Schaap, G.J. Breedveld, E. Krieger, M.C. Dekker, F. Squitieri, P. Ibanez, M. Joosse, J.W. van Dongen, N. Vanacore, J.C. van Swieten, A. Brice, G. Meco, C.M. van Duijn, B.A. Oostra, P. Heutink // Science – 2003. – Vol. 299, № 5604. – P. 256-259.
- Repici, M. DJ-1 in Parkinson's Disease: Clinical Insights and Therapeutic Perspectives / M. Repici, F. Giorgini // J Clin Med. – 2019. – Vol. 8, №9.
- Dolgacheva, L.P. Role of DJ-1 in the mechanism of pathogenesis of Parkinson's disease / L.P. Dolgacheva, A.V. Berezhnov, E.I. Fedotova, V.P. Zinchenko, A.Y. Abramov // J Bioenerg Biomembr. – 2019. – Vol. 51, № 3. – P. 175-188.
- Taipa, R. DJ-1 linked parkinsonism (PARK7) is associated with Lewy body pathology / R. Taipa, C. Pereira, I. Reis, I. Alonso, A. Bastos-Lima, M. Melo-Pires, M. Magalhães // Brain – 2016. – Vol. 139, № 6. – P. 1680-1687.
- Djarmati, A. Detection of Parkin (PARK2) and DJ1 (PARK7) mutations in early-onset Parkinson disease: Parkin mutation frequency depends on ethnic origin of patients / A. Djarmati, K. Hedrich, M. Svetel, N. Schdfer, V. Juric, S. Vukosavic, R. Hering, O. Riess, S. Romac, C. Klein, V. Kostic // Hum Mutat. – 2004. – Vol. 23, № 5:525.
- Hedrich, K. DJ-1 (PARK7) mutations are less frequent than Parkin (PARK2) mutations in early-onset Parkinson disease / K. Hedrich, A. Djarmati, N. Schdfer, R. Hering, C. Wellenbrock, P.H. Weiss, R. Hilker, P. Vieregge, L.J. Ozelius, P. Heutink, V. Bonifati, E. Schwinger, A.E. Lang, J. Noth, S.B. Bressman, P.P. Pramstaller, O. Riess, C. Klein // Neurology – 2004. – Vol. 62, № 3. – P. 389-394.
- Hedrich, K. The importance of gene dosage studies: mutational analysis of the parkin gene in early-onset parkinsonism / K. Hedrich, M. Kann, A.J. Lanthaler, A. Dalski, C. Eskelson, O. Landt, E. Schwinger, P. Vieregge, A.E. Lang, X.O. Breakefield, L.J. Ozelius, P.P. Pramstaller, C. Klein // Hum. Mol. Genet. – 2001. – Vol. 10, №16. – P. 1649-1656.
- West, A. Complex relationship between Parkin mutations and Parkinson disease / A. West, M. Periquet, S. Lincoln, C.B. Lücking, D. Nicholl, V. Bonifati, N. Rawal, T. Gasser, E. Lohmann, J.F. Deleuze, D. Maraganore, A. Levey, N. Wood, A. Dьrr, J. Hardy, A. Brice, M. Farrer // Am. J. Med. Genet. – 2002. Vol 114, №5. – P. 584-591.