

Насколько распространены синдромы, связанные с изменениями гена *CACNA1A*?

Синдромы, связанные с изменениями в гене *CACNA1A*, очень редкие. Было установлено, что носителями патогенного варианта гена *CACNA1A* могут являться около 9 людей из 100 000 людей. Многие случаи данного диагноза описаны в медицинской литературе. Ожидается, что число диагностированных случаев в ближайшие несколько лет возрастет.

Почему же это произошло?

При формировании половых клеток (яйцеклеток и сперматозоидов) и при зачатии ребенка ДНК многократно копируется. Процесс копирования не всегда происходит идеально, поэтому иногда в генетическом коде детей возникают случайные изменения, которых нет в ДНК родителей. Такие изменения происходят сами по себе и не зависят от образа жизни, питания или окружающей среды. В их возникновении никто не виноват.

У большинства детей, у которых к настоящему времени были диагностированы *CACNA1A*-опосредованные синдромы, изменение в гене *CACNA1A* произошло случайно, его нет в ДНК родителей (это явление называется изменением *de novo*). Тем не менее, было выявлено несколько случаев наличия у родителей изменения гена *CACNA1A* во всех или некоторых клетках организма. Это явление называется мозаицизм. В таком случае генетический вариант может передаваться ребенку.

Может ли это повториться?

Риск рождения еще одного ребенка с редким генетическим состоянием зависит от генетического статуса родителей. Если доказано, что изменение в гене *CACNA1A* произошло *de novo*, т.е. его нет ни у одного из родителей пациента, то вероятность рождения еще одного ребенка с этим генетическим вариантом очень мала (менее 1%). Если генетический вариант присутствует у одного из родителей (но не в форме мозаицизма), то вероятность рождения ребенка с *CACNA1A*-опосредованным синдромом составляет 50% для каждой беременности. Также существует определенная вероятность рождения ребенка с *CACNA1A*-опосредованным синдромом, если один из родителей имеет генетический мозаицизм. О вероятности возникновения синдрома именно в вашей семье расскажет врач-генетик.

Излечим ли синдром *CACNA1A*?

В настоящее время синдромы, связанные с изменениями гена *CACNA1A*, неизлечимы. Однако, зная диагноз, специалисты смогут подобрать ребенку подходящие обследования и симптоматическое лечение.

Фонд *CACNA1A* организовал регистр пациентов для сбора информации. Информация регистра поможет соединить семьи пациентов друг с другом, определить направления исследований, сформировать стандарты медицинского сопровождения, а также ляжет в основу разработки лекарств.

Рекомендации по медицинскому обследованию

Дети с *CACNA1A*-опосредованными синдромами должны находиться под наблюдением многопрофильной группы, включающей следующих специалистов:

Генетик, невролог, детский дефектолог, офтальмолог, физический терапевт, эрготерапевт и логопед.

По мере взросления ребенка состав многопрофильной медицинской группы может меняться.

Информация и поддержка



Rare Chromosome Disorder Support Group,
Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями,
The Stables, Station Road West,
Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK.
Tel +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Сайты, группы в Facebook и другие ссылки:

Сайт : www.cacna1a.org

Фонд *CACNA1A* — это некоммерческая организация под руководством родителей [501(c)(3)], расположенная в США. Цель организации — повышение осведомленности общества и поиск лекарства для людей с *CACNA1A*-опосредованным синдромом.

Группы в Facebook:

<https://www.facebook.com/cacna1a/>

<https://www.facebook.com/groups/cacna1a>



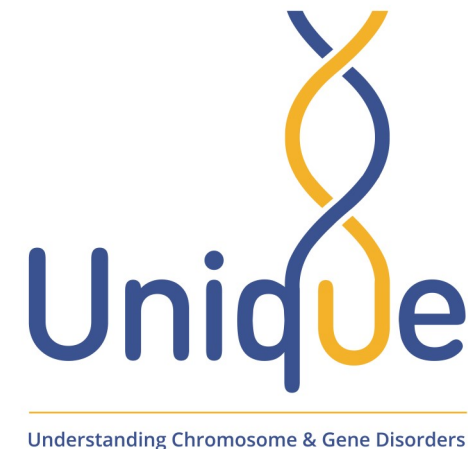
Присоединитесь к группе UniqUe, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь и контактные данные семей с аналогичной ситуацией.

UniqUe — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счет грантов и пожертвований. Вы также можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте www.rarechromo.org/donate
Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

Данная брошюра не может заменить профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам о диагностированных генетических отклонениях, симптомах и их лечении обращайтесь к специалистам. Информация, представленная в данной брошюре, является актуальной на момент публикации, но, поскольку область интерпретации генетических вариантов развивается стремительно, некоторые факты позднее могут измениться. Группа UniqUe старается быть в курсе последних изменений в науке и при необходимости обновляет опубликованные брошюры. Данная брошюра была подготовлена UniqUe (AP) и одобрена некоммерческой организацией Фондом *CACNA1A* и доктором медицины Эльзой Россиньоль, доцентом кафедры неврологии и педиатрии университета г. Монреаль (провинция Квебек, Канада). Версия 1 (AP)
Перевод выполнен в рамках волонтерского переводческого проекта UniqUe кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию осуществила Поляк Маргарита Евгеньевна, врач-генетик, к.м.н., медицинский переводчик, Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC), Бостон, США. Russian translation 2021 (EV/AP)

Copyright © UniqUe 2020

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями
Номер в реестре благотворительных организаций Англии и Уэльса 1110661
Регистрационный номер в реестре компаний 5460413



СИНДРОМЫ *CACNA1A*



rarechromo.org

Что такое *CACNA1A*-опосредованные синдромы?

CACNA1A-опосредованные синдромы - это группа заболеваний, связанных с различными генетическими вариантами в гене *CACNA1A*.

Симптомы зависят от индивидуальных генетических изменений, однако у большинства пациентов наблюдаются различные проблемы со здоровьем и развитием.

Каковы причины изменений в гене *CACNA1A*?

CACNA1A - опосредованные синдромы вызваны различными генетическими вариантами в гене *CACNA1A*.

CACNA1A - это сокращенное название гена «calcium voltage-gated channel subunit alpha 1A» ($\alpha 1A$ -субъединица управляемого напряжением кальциевого канала P/Q). В названии гена отражено описание белка, кодируемого данным геном.

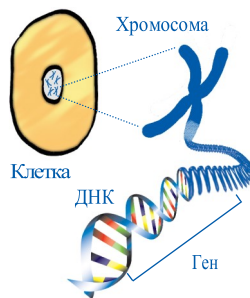
Кальциевые каналы отвечают за передвижение ионов кальция в большинстве клеток нашего тела; кальций, в свою очередь, активирует в зависимые от него процессы. Белок, кодируемый геном *CACNA1A*, формирует кальциевый канал, по которому двигаются ионы. Канал носит название *Cav 2.1*. Эти каналы необходимы для сообщения между нервными клетками в мозге (они контролируют освобождение нейромедиаторов), а также, возможно, для сохранения их жизнеспособности и способности изменяться. Ионы кальция необходимы для выработки гормонов, сокращения мышц и регулирования работы некоторых других генов.

Ген *CACNA1A* находится на коротком (p) плече хромосомы 19 на участке 19p13.13 (темно-розовый сегмент на рисунке ниже). В старой версии последовательности хромосомы 19 ген *CACNA1A* расположен на участке 19p13.2



В наших клетках есть две копии 19-й хромосомы и две копии гена *CACNA1A*. *CACNA1A* - опосредованные синдромы возникают, когда изменена только одна из копий. Такой случай называют аутосомным доминированием, так как изменена аутосома (одна из хромосом 1-22), а симптомы проявляются, когда изменения есть только в одной из двух копий (доминантное изменение).

Ген *CACNA1A* функционирует по-разному в разных частях мозга, особенно во время развития, поэтому изменения его функций могут вызвать значительные неврологические трудности.



Генетические изменения

Симптомы, выявленные в настоящий момент у людей с *CACNA1A* - опосредованными синдромами, зависят от конкретного изменения гена *CACNA1A* и функционального воздействия на канал *Cav2.1*.

Некоторые генетические варианты приводят к выработке белка с приобретением функции (gain of function, GOF), в то время как другие — с потерей функции (loss of function, LOF).

В обоих случаях белок *CACNA1A* не функционирует должным образом, и поэтому движение ионов кальция через кальциевые каналы *Cav2.1* нарушается.

Активность гена *CACNA1A* также может меняться, если ген имеет дублированный участок ДНК, называемый «экспансией тринуклеотидного повтора», или если весь ген или его часть удалена (микроделеция/делеция 19p13.13). На активность гена также могут влиять микродупликации внутри гена.

Варианты *CACNA1A* GOF обычно связаны с семейной гемиплегической мигренью 1 типа (FHM1). Это тяжелая форма мигрени с сенсорными нарушениями, или аурой. Она часто сопровождается потерей чувствительности, нарушениями зрения, слабостью одной стороны тела (гемипарезом), повторяющимися неконтролируемыми движениями глаз (нистагмом) и/или нарушением координации движений (атаксией). У некоторых людей может также развиваться эпилепсия. Некоторые GOF-варианты не вызывают мигрени FHM1, но ассоциированы с тяжелым эпилептическим синдромом (синдромом Леннокса-Гастро).

Варианты *CACNA1A* LOF ассоциированы с эпизодической атаксией второго типа (EA2), которая проявляется внезапным приступом атаксии, головокружением/потерей равновесия (вертиго) и/или тошнотой. У некоторых людей наблюдается мигрень, нистагм и/или эпилепсия, у некоторых диагностирован синдром Леннокса-Гастро.

Экспансия тринуклеотидного повтора *CACNA1A* ассоциирована со спиноцереbellарной атаксией шестого типа (SCA6). Эта атаксия обычно проявляется в зрелом возрасте и сопровождается трудностями при ходьбе, которые со временем становятся серьезнее (прогрессирующая атаксия походки), отсутствием/нарушением координации, непроизвольной дрожью (тремором), затруднением речи из-за нарушения контроля над мышцами (дизартрией), и нистагмом.

Делеция *CACNA1A* (делеция 19p13.13)

Микроделеции хромосомы 19p13.13, которые включают ген *CACNA1A*, у некоторых детей были ассоциированы с судорогами и атаксией. У детей были также обнаружены микроделеции только части гена *CACNA1A*, в таких случаях наблюдались мигрень и атаксия.

Дупликация *CACNA1A* (дупликация 19p13.13)

Микродупликация в гене *CACNA1A* может нарушить функционирование гена и привести к описанным выше трудностям. Как видно в некоторых случаях дупликации региона 19p13.13, дупликация всего гена также возможна, но связанные с ней особенности развития неизвестны. Скорее всего, они будут осложняться дополнительными дупликациями других генов этого региона.

Трудности со здоровьем и развитием

В зависимости от индивидуальных генетических изменений люди с *CACNA1A* - ассоциированными синдромами будут иметь следующие особенности (одну или несколько):

■ **Общая задержка развития (Global Developmental Delay, или GDD: от легкой до тяжелой степени).** Она может быть диагностирована у детей и влиять на качество их жизни по-разному. GDD - это значительная задержка умственного и физического развития. Обычно GDD диагностируется, если ребенок проходит один или несколько этапов развития позже сверстников.

■ **Когнитивные нарушения.** Дети могут испытывать сложности с концентрацией, запоминанием, изучением нового и/или принятием решений.

■ **Умственная отсталость (Intellectual disability, ID).** Могут наблюдаться ограниченные интеллектуальные способности и трудности в адаптивном поведении (социальные и практические).

■ **Расстройства аутистического спектра (РАС).** Расстройства аутистического спектра - термин, описывающий группу нарушений социального взаимодействия и общения. Ребенку может быть поставлен диагноз «РАС» или у него/нее могут присутствовать аутистические черты.

■ **Мышечный тонус.** У некоторых детей наблюдается снижение мышечного тонуса (гипотония), которое может осложнять процесс кормления. У детей с генетическими вариантами, связанными с усилением функции (GOF) или эпилепсией/синдромом Леннокса-Гастро, обычно присутствуют признаки спастичности и гипертонуса мышц.

■ **Судороги (от легкой до тяжелой степени).** Судороги - это внезапные неконтролируемые электрические импульсы в мозге, которые могут проявляться в различных формах. У некоторых детей с *CACNA1A* - опосредованными синдромами могут наблюдаться судороги и эпилепсия.

■ **Трудности с поддержанием равновесия и координацией (атаксия).** Некоторые люди могут испытывать сложности с действиями, требующими развития навыков крупной моторики и координации (например, ходьбой). Для некоторых может быть полезно кресло-коляска.

■ **Мигрени.** Мигрени часто встречаются у детей и взрослых с GOF-вариантами гена *CACNA1A*, однако могут также возникать у пациентов с другими генетическими вариантами.

■ **Утрата нейронов (мозжечковая атрофия).** В некоторых случаях возможна утрата части нейронов в ткани мозга и потеря связей между нейронами.

■ **Нарушения зрения.** У некоторых пациентов с *CACNA1A* - опосредованными синдромами наблюдались непроизвольное закатывание глаз вверх (пароксизмальное тоническое закатывание глаз, PTU) и нистагм (непроизвольные движения глаз).

■ **Инсульт.** Несколько детей пережили инсультподобные эпизоды (stroke like episode, SLE) или ишемический инсульт. Однако подобные случаи крайне редки: до сих пор они наблюдались после небольшой травмы головы у детей с GOF-вариантом и семейной гемиплегической мигренью первого типа (FHM1).