

**CADASIL и CARASIL – генетически обусловленные формы болезни мелких сосудов головного мозга**

**Научный руководитель – Абрамычева Наталья Юрьевна**

**Баранова Александра Николаевна**

*Студент (специалист)*

Кафедра физиологии и общей патологии, Россия

*E-mail: bar.alexandra2015@yandex.ru*

Работа выполнена на базе молекулярно-генетической лаборатории 5-ого неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии»

**Введение:** Болезнь мелких сосудов головного мозга (БМС ГМ) является причиной примерно 25% ишемических инсультов и 45% случаев деменции. Среди генетически обусловленных форм БМС самой частой является церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), причина - мутация в гене *NOTCH3* [n1]. Похожее по клинической картине заболевание - церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CARASIL), аутосомно-рецессивное наследование, причина - мутации в гене *HTRA1*, наиболее распространенные в азиатских регионах. В недавних работах описаны случаи возникновения БМС более легкого течения у пациентов с гетерозиготным патогенным вариантом в гене *HTRA1* [n2]. Целью настоящей работы явилась оценка частоты встречаемости мутаций в генах *NOTCH3* и *HTRA1* в группе пациентов с БМС ГМ.

**Методы:** В настоящей работе проведен анализ 40 образцов ДНК пациентов (мужчин – 14, женщин – 26, в возрасте от 28 до 65 лет), имеющие симптомы CADASIL. По МР-изображениям в соответствии с протоколом STRIVE в выбранной группе пациентов была диагностирована БМС ГМ. Для выявления наличия CADASIL у обследуемых пациентов проводилось молекулярно-генетическое тестирование 2-23 экзонов гена *NOTCH3* (область EGF-повторов в составе внеклеточного домена белка Notch3, ассоциированного с развитием CADASIL). Для исключения диагноза CARASIL было проведено молекулярно-генетическое исследование кодирующей области гена *HTRA1* (1-9 экзонов).

**Результаты:** У 10 больных выявлены 9 патогенных миссенс-мутаций, приводящих к изменению числа цистеиновых остатков, что приводит к нарушению структуры дисульфидных «мостиков», связывающих остатки цистеина между собой, и дестабилизируя тем самым пространственную конфигурацию экстрацеллюлярного домена белка Notch3. Все выявленные мутации были локализованы в 3-6 экзонах гена *NOTCH3*: R90C, R141C, C194G, C233Y, R207C, C174R, R169C, R332C, R182C (встречалась дважды). В результате исследования гена *HTRA1* патологических мутаций, ответственных за развитие БМС ГМ, не найдено. Генетическими находками явились непатогенные полиморфизмы, а именно: rs1049331, rs17624021, rs2672586, rs2272599, rs2293871.

**Заключение:** В данном исследовании анализ гена *NOTCH3* позволил обнаружить мутации у 25% пациентов с предположительным диагнозом CADASIL преимущественно в 4 экзоне. CARASIL является более редкой генетически обусловленной формой БМС ГМ, что было подтверждено отсутствием патогенных мутаций в данной выборке.

**Источники и литература**

- 1) Abramychева N., Stepanova M., Kalashnikova L., et al. New mutations in the Notch3 gene in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL). J Neurol Sci. 2015; 349 (1-2): 196-201.

- 2) Zhou H, Jiao B, Ouyang Z, et al. Report of two pedigrees with heterozygous HTRA1 variants-related cerebral small vessel disease and literature review. *Mol Genet Genomic Med.* 2022; 10(10): e2032.