

Насколько распространены *CASK*-ассоциированные расстройства?

CASK-ассоциированные расстройства встречаются крайне редко. В настоящее время (на 2022 год) в медицинской литературе описано менее 150 случаев, в основном среди детей. Возможно, количество зафиксированных случаев увеличится с ростом осведомленности о заболевании и доступности генетических исследований. Важно учитывать, что дети с наиболее серьезными проявлениями чаще всего диагностируются первыми, поэтому на данный момент неизвестен полный диапазон степени тяжести возможных симптомов.

Почему так произошло?

При зачатии, в генетическом материале сперматозоида и/или яйцеклетки могут возникать случайные редкие перестройки. Эти перестройки — часть генома ребенка, они отсутствуют в ДНК родителей, происходят сами собой и не зависят от образа жизни, питания или окружающей среды. В этом никто не виноват. Такие перестройки происходят у всех, но лишь некоторые из них влияют на здоровье и развитие — только при повреждении определенных генов или участков хромосом.

У большинства детей перестройка в гене *CASK* произошла спонтанно (такая ситуация называется вариантом «*de novo*»). Известно всего несколько случаев наследования гипоморфного варианта гена от матерей, у которых клинических проявлений не было, либо они наблюдались в малой степени.

Может ли это произойти снова?

Риск повтора этого заболевания зависит от генетического кода родителей. Если вариант в гене *CASK* возник «*de novo*» (то есть ни у одного из родителей нет такого же варианта), то вероятность повтора крайне мала. Однако риск остается из-за возможного **мозаицизма клеток зародышевой линии**, когда один и тот же вариант в гене может быть обнаружен в нескольких яйцеклетках или сперматозоидах, но отсутствовать в остальных клетках организма. Если у матери есть вариант в гене *CASK*, то при каждой беременности существует риск 50% передать ее ребенку. Точный прогноз может определить врач-генетик.

Можно ли это вылечить?

В настоящее время заболевание неизлечимо. Однако, зная диагноз, специалисты смогут составить наиболее подходящий план наблюдения и лечения ребенка, в первую очередь, в отношении судорог.

Семьи рассказывают...

“У моей дочери диагностировали МСРСН-синдром, вызванный вариантом в гене *CASK*. Доступной информации было мало, и существовала очевидная необходимость в исследованиях, поэтому я основала фонд CASK Research Foundation в Великобритании. Цель фонда — финансовая поддержка научных исследований, повышение осведомленности, поддержка семей и организация ежегодных встреч (в Великобритании).”

“В младенчестве у нашей дочери диагностировали микроцефалию и задержку миелинизации. После множества анализов и бессонных ночей в 8 лет у нее нашли вариант в гене *CASK*. Мы хотим дать другим семьям надежду, что жизнь их детей может быть такой же прекрасной, как у нашей дочери, благодаря ее упорному труду. Именно это чувство надежды и общности, которые мы обрели онлайн, и побудили нас создать фонд CASK Gene Foundation (США).”

Информация и поддержка



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 и группы в Facebook:

<https://caskresearch.org> (Великобритания)
<https://www.caskgene.org> (США)
<https://acnrf.com> (Австралия)
<https://www.cask-kinder-lebenshilfe.de> (Германия)

<https://www.facebook.com/groups/331674586937523>
<https://www.facebook.com/groups/caskgenefoundationfamilies>

Присоединяйтесь к группе UniqUe, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь и контактные данные семей с подобной проблемой.

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

Данная брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию у специалистов по всем вопросам, касающимся здоровья, генетических отклонений и их лечения.

На момент публикации, представленная в этой брошюре информация является наиболее актуальной, но генетика — это быстро развивающаяся наука, поэтому со временем могут появиться новые данные. Брошюра составлена группой UniqUe (AP) и проверена доктором медицинских наук профессором клиническим генетиком Уте Мо из Института генетики человека Университетской клинике Гейдельберга, Германия. Version 1 (AP) Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта UniqUe. Куратор переводческого проекта — Наталья Викторовна Нецаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию осуществила Заяева Елизавета Евгеньевна, врач-генетик, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», Москва, Россия. Russian translation 2023 (EV/AP)
Copyright © UniqUe 2022

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



Understanding Chromosome & Gene Disorders

CASK-ассоциированные расстройства (включая делеции или дупликации Xp11.14, затрагивающие участок гена *CASK*)



rarechromo.org

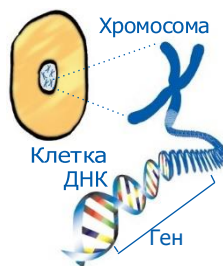
Что такое *CASK*-ассоциированные расстройства?

CASK-ассоциированные расстройства – это редкие генетические заболевания, которые являются причиной умственной отсталости и задержки психо-моторного развития. Специфика любых генетических заболеваний такова, что у каждого человека они проявляются по-разному, это зависит от ряда факторов, включая вид генетической перестройки и пол человека. При *CASK*-ассоциированных расстройствах клиническая картина также включает в себя различные виды судорог, задержку или отсутствие речи, а также трудности с двигательной активностью и координацией движений.

Что вызывает *CASK*-ассоциированные расстройства?

CASK-ассоциированные расстройства возникают в результате генетических перестроек (**патогенных вариантов**) в гене *CASK*. Также причиной могут стать **делеции** или **дупликации** всего гена, либо внутри него, которые приводят к нарушению его функции.

Ген *CASK* расположен на коротком плече X-хромосомы в локусе Xp11.4 (см. ниже).



X-хромосома



(*CASK* — аббревиатура от «Кальций/кальмодулин-зависимая сериновая протеинкиназа»)

Генетические изменения, из-за которых ген перестает «работать», называются **LOF-вариантами** (от англ. «loss of function» — **потеря функции**). Изменения в гене, которые приводят к **снижению его функции**, называются **гипоморфными вариантами**.

Ген *CASK* кодирует белок *CASK*, который имеет множество функций в наших клетках. Этот белок взаимодействует с другими белками, образуя многофункциональные комплексы. Работа этих комплексов изучена недостаточно, при этом они участвуют в множестве процессов от контроля экспрессии других генов до формирования соединений между нервными клетками (синапсов), необходимых для передачи сигналов. Возможно, самая важная роль заключается в развитии, функционировании и поддержании работы мозга и нервной системы.

CASK-ассоциированные расстройства у женщин

■ Наличие двух X-хромосом

Как правило, у женщин две X-хромосомы, поэтому у них есть две копии гена *CASK*. Соответственно, у девочек с изменениями в гене *CASK* есть его незатронутая копия на второй X-хромосоме, которая может частично компенсировать потерю или снижение функции измененной копии. Стоит отметить, что в каждой клетке одна из X-хромосом «инактивирована» (выключена или подавлена), и у девочек последствия ее инактивации в рамках данных расстройств еще изучены не полностью.

■ LOF-варианты

Среди девочек с поврежденной одной копией гена *CASK* по типу потери функции гена, наблюдаются умеренная или тяжелая **умственная отсталость (УО)** и прогрессирующая **микроцефалия** (маленький размер головы и головного мозга) с недоразвитием некоторых частей мозга — варолиева моста и мозжечка. Это сочетание известно как **микроцефалия с понтоцереbellарной гипоплазией (МІСРСН-синдром)**. Клинические проявления:

- задержка речи или ее полное отсутствие у большинства девочек, трудности с использованием альтернативных способов коммуникации
- около 25% детей могут ходить без посторонней помощи, но большинству требуются вспомогательные средства передвижения
- трудноконтролируемые препаратами судороги у 40% детей, с возрастом манифестации до 10 лет
- сниженный мышечный тонус (гипотония)
- повышенный мышечный тонус в ногах и/или руках (гипертонус/спастичность)
- неспособность сидеть самостоятельно у некоторых девочек
- двигательные расстройства, например, дистония (непроизвольные мышечные сокращения)
- аномалии развития глаз и/или проблемы со зрением
- нейросенсорная тугоухость
- расстройства сна
- стереотипные движения рук (и самокусание)
- низкий рост

■ Гипоморфные варианты

Девочки, у которых изменение в одной копии гена *CASK* привело лишь к снижению функции гена, могут вырасти здоровыми с интеллектом в пределах нормы, либо с различной степенью УО. У них также могут быть аномалии развития глаз и/или другие клинические проявления, но не во всех случаях.

CASK-ассоциированные расстройства у мужчин

■ Наличие только одной X-хромосомы

Мужчины, как правило, имеют одну X-хромосому и одну Y-хромосому. Это означает, что у них лишь одна копия гена *CASK*. И если ген подвергается изменениям, то у мальчиков нет второй копии, чтобы компенсировать потерю (LOF-вариант) или снижение функции гена (гипоморфный вариант).

■ LOF-варианты

К сожалению, мальчики с LOF-вариантом гена *CASK* погибают во время беременности или через несколько месяцев после рождения. Обычно они рождаются с МІСРСН-синдромом, тяжелой, трудноконтролируемой эпилепсией и серьезной задержкой или полным отсутствием развития. Шанс выжить есть у мальчиков с **мозаицизмом** — явлением, при котором генетическим изменениям подвержена только часть клеток. Симптомы и особенности МІСРСН-синдрома, тяжелой эпилепсии, задержки в развитии и УО у этих мальчиков сходны с симптомами и особенностями, наблюдаемыми у девочек.

■ Гипоморфные варианты

Мальчики, у которых изменение гена *CASK* привело лишь к снижению его функции, обычно выживают, но клинические проявления могут быть очень разными. У таких мальчиков могут быть УО разной степени тяжести, МІСРСН-синдром с наличием или без аномалий развития глаз, например, с непроизвольными движениями глаз (нистагм), а также судороги. Могут присутствовать и другие симптомы, например, пониженный мышечный тонус (гипотония) тяжелой степени.

Симптоматика будет зависеть от степени повреждения белка гена *CASK*, и, возможно, от индивидуальных генетических особенностей каждого ребенка. Также последствия изменения гена *CASK* зависят от наличия измененного варианта во всех клетках организма или только в некоторых клетках (**соматический мозаицизм**).

Рекомендации по медицинскому обследованию

Дети с *CASK*-ассоциированными расстройствами должны находиться под наблюдением многопрофильной группы специалистов, включая педиатра, генетика, детского дефектолога, физиотерапевта, эрготерапевта и логопеда. Детям необходима консультация окулиста и отоларинголога (ЛОРа) для оценки состояния зрения и слуха.