



Молекулярно-генетическая диагностика аутовоспалительных заболеваний. Современные подходы

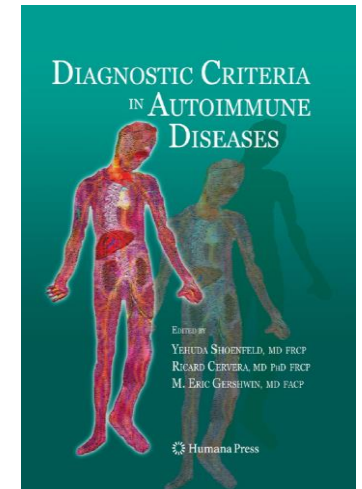
Владимир Дмитриевич Назаров
к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, врач лабораторный генетик
ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова, НМЦ молекулярной медицины МЗ РФ
(Санкт-Петербург)

Аутоиммунные заболевания и аутоиммунитет

Аутоиммунитет (аутоиммунная реакция) представляет собой феномен патологической реакции иммунной системы организма против собственных молекул, что приводит к тканевому или системному воспалению

Аутоиммунные заболевания – широкая группа нозологий и состояний, в основе патогенеза которых лежит аутоиммунная реакция

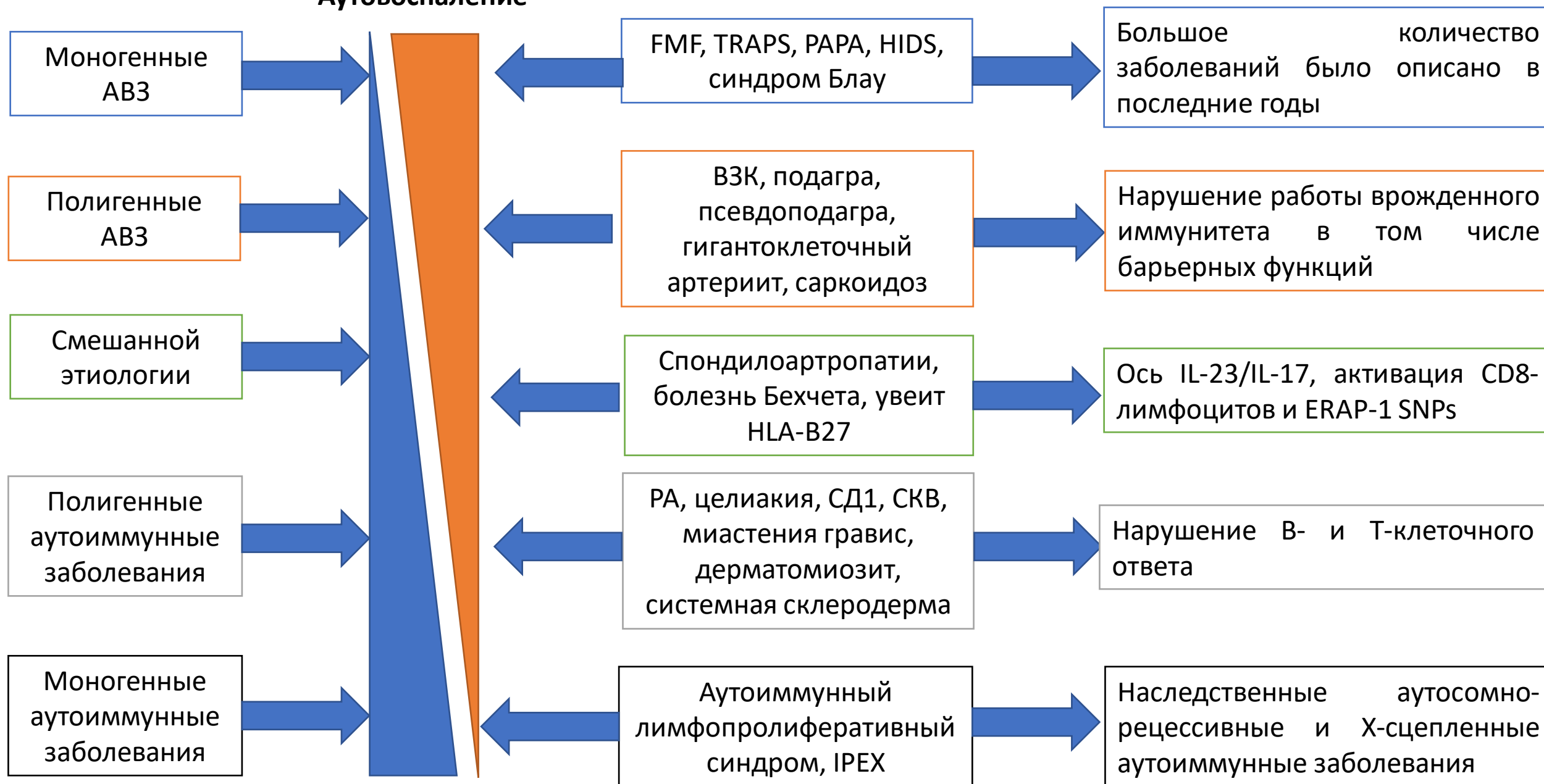
Генетическая предрасположенность и внешние пусковые факторы (химические вещества, адъюванты, гормоны, микробиом) являются многокомпонентной **мозаикой аутоиммунных заболеваний** (*Shoenfeld Y. 1989*)



Компоненты аутоиммунной реакции



Аутовоспаление



Собственные данные

Аутоиммунитет

Аутовоспалительные заболевания

Cell, Vol. 97, 133–144, April 2, 1999, Copyright ©1999 by Cell Press

Germline Mutations in the Extracellular Domains of the 55 kDa TNF Receptor, TNFR1, Define a Family of Dominantly Inherited Autoinflammatory Syndromes

- **Аутовоспалительные заболевания (АЗ)** – наследственные заболевания врожденной иммунной системы, характеризующиеся рецидивирующими эпизодами лихорадки и различными нарушениями работы иммунной системы.
- Мутации в **30** генах ассоциированы с различными формами АЗ.



Семейная средиземноморская лихорадка (ген MEFV)

MVK –ассоциированные болезни

TNF рецептор ассоциированный периодический синдром (ген
TNFRSF1A)

NLRP3-ассоциированные болезни

Описание первых пациентов

В 1945 году Sheppard Siegal описал 5 клинических случаев с абдоминальными болями и лихорадкой до 39 градусов

У 60% пациентов симптомы наблюдались у других членов семьи

Предполагалось, что эпизоды лихорадки были связаны с «аллергической реакцией»

Считается, что данное исследование представляет собой первое описание случаев аутовоспалительного синдрома (вероятнее всего Средиземноморской лихорадки)

В 1958 Harry Heller et al. описал и предложил данному состоянию название: Семейная Средиземноморская лихорадка.

ANNALS OF INTERNAL MEDICINE

VOLUME 23

JULY, 1945

NUMBER 1

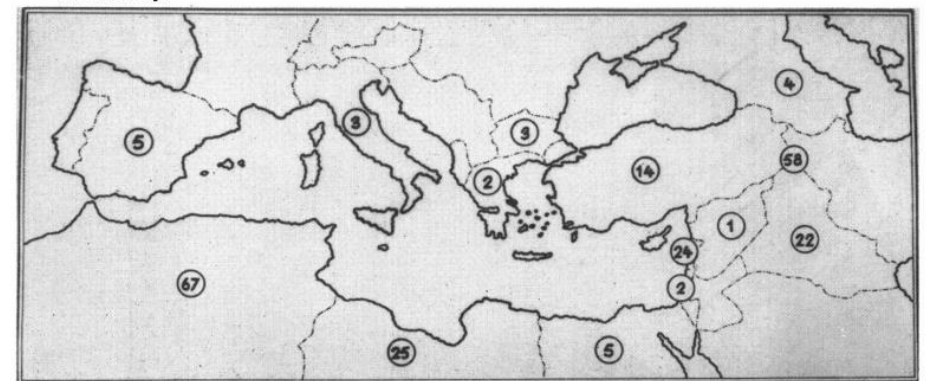
BENIGN PAROXYSMAL PERITONITIS *

By SHEPPARD SIEGAL, M.D., *New York, N. Y.*

Familial Mediterranean Fever

HARRY HELLER, M.D.; EZRA SOHAR, M.D., and LIBBY SHERF, M.D., *Tel-Aviv, Israel*

Fig. 1.—Map of Mediterranean area indicating the countries of origin in all of 235 cases whose origin was known. The number within the circle indicates the number of cases from that country.



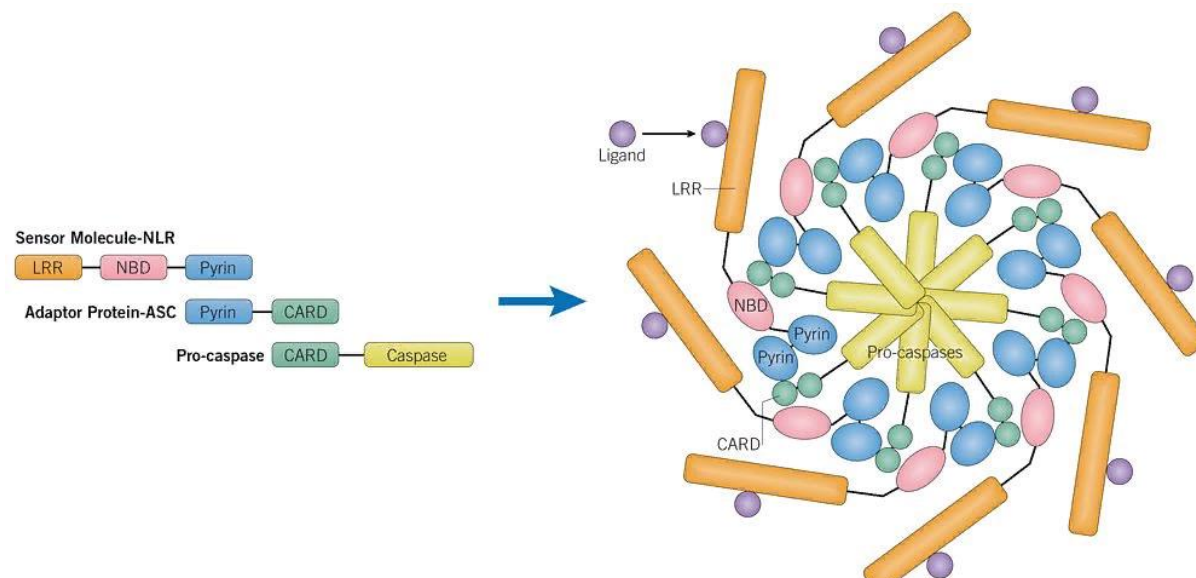
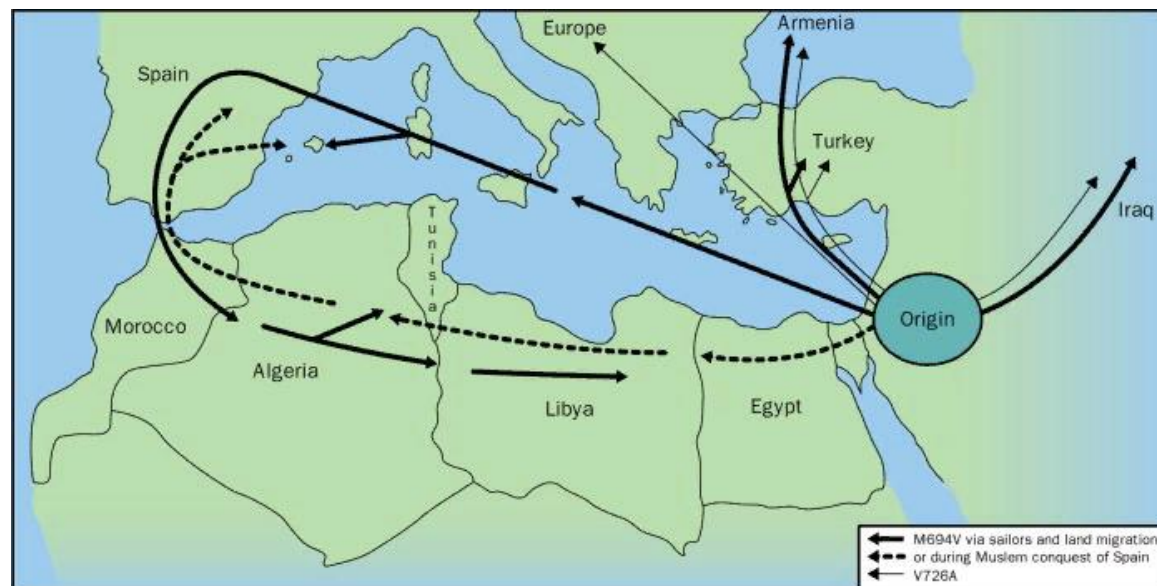
Семейная средиземноморская лихорадка (СЗЛ)

Наиболее распространенное наследственное аутовоспалительное заболевание

Заболевание является этно-специфическим – Армения, Турция, Израиль, страны персидского залива, Испания, страны Магриба, Египет

Месопотамия – первый ареал появления мутации в 2500 до н.э.

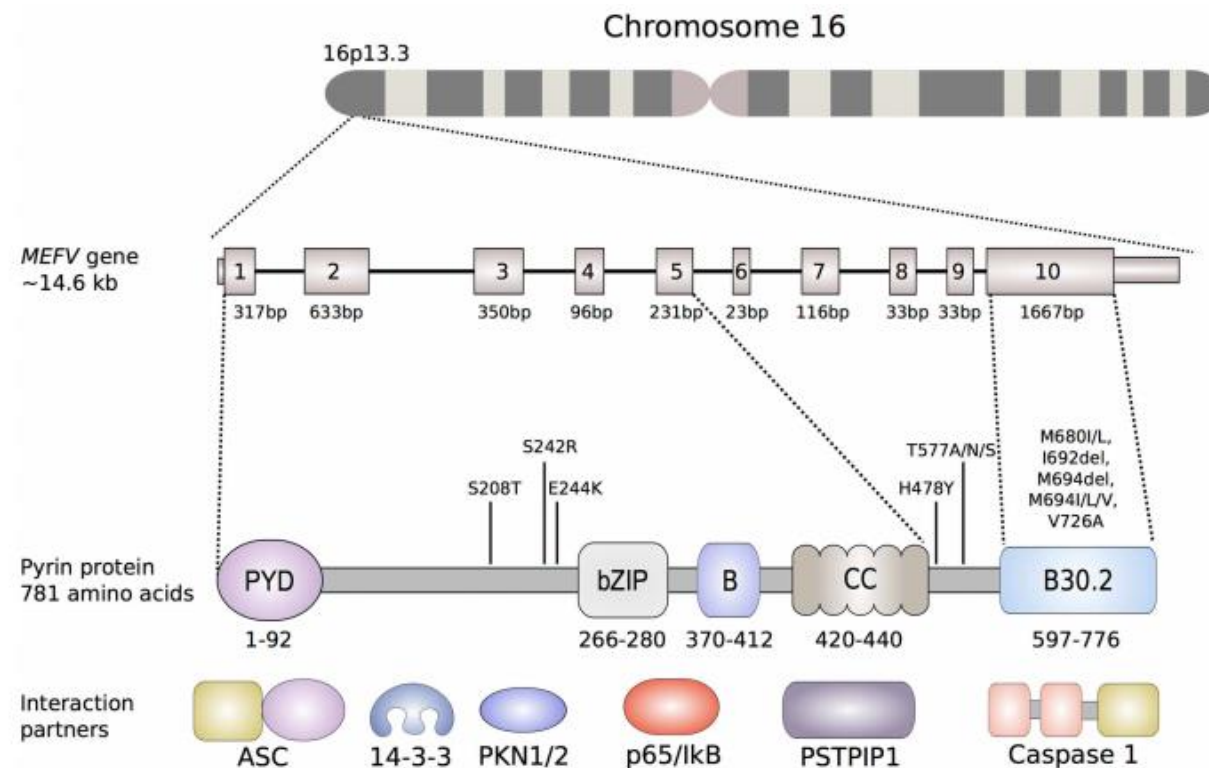
Мутации в гене MEFV, кодирующий белок пирин (1997 г.)



Пирин: структура и функции

Пирин – 95 kDa и 781 а.к.
Сенсорная часть пириновой инфламماسомы

Активно синтезируется в эозинофилах,
дендритных клетках, гранулоцитах, моноцитах
Располагается в цитоплазме клеток



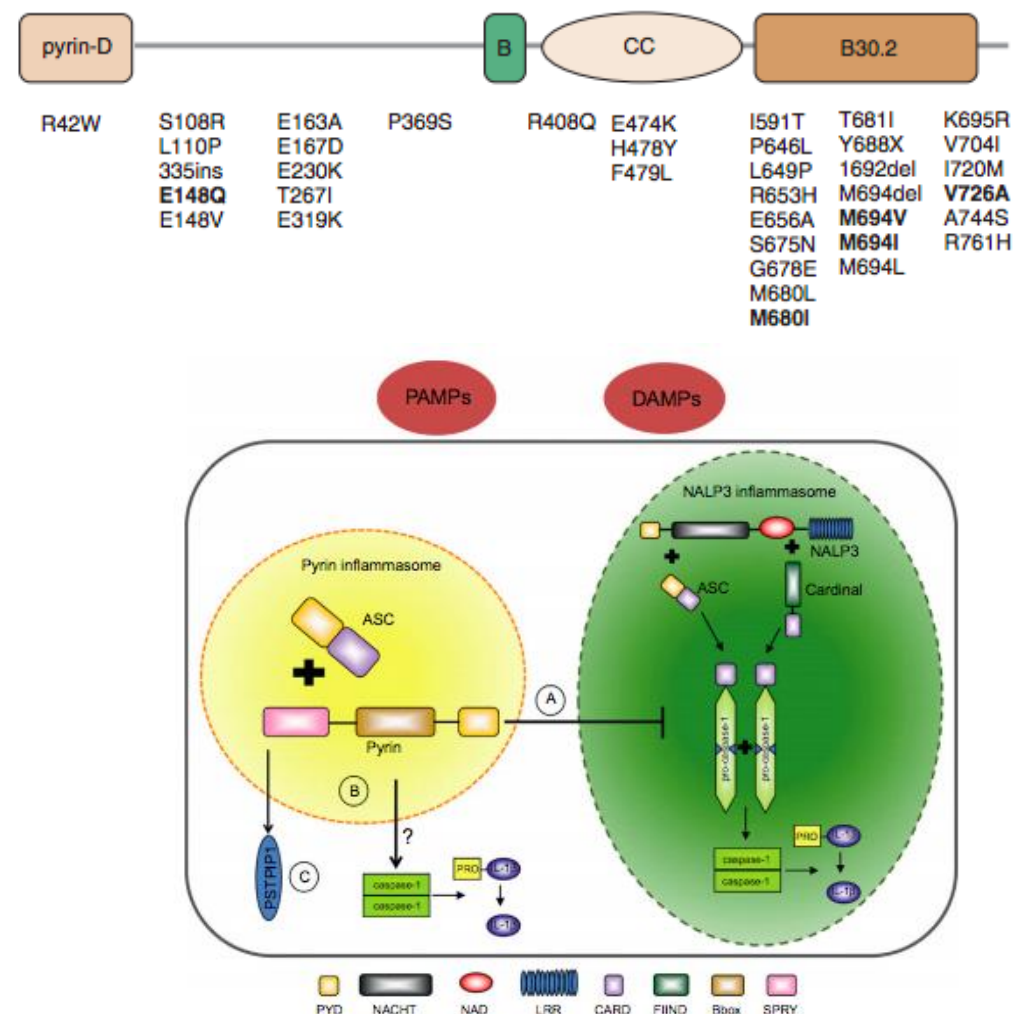
Молекулярный патогенез заболевания

В 1958 году предполагалось, что ССЛ – **аутосомно-доминантное** заболевание с неполной пенетрантностью

Парадигма сменилась – **аутосомно-рецессивное** заболевание

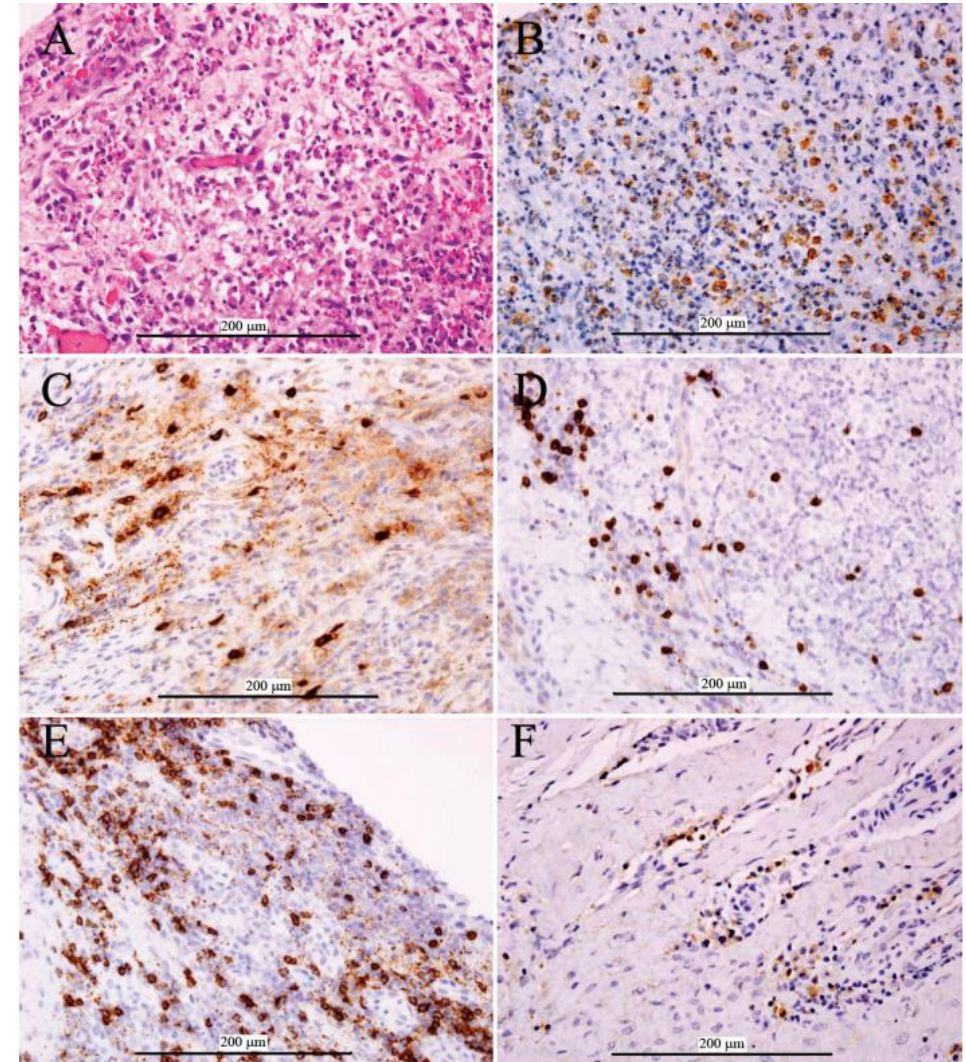
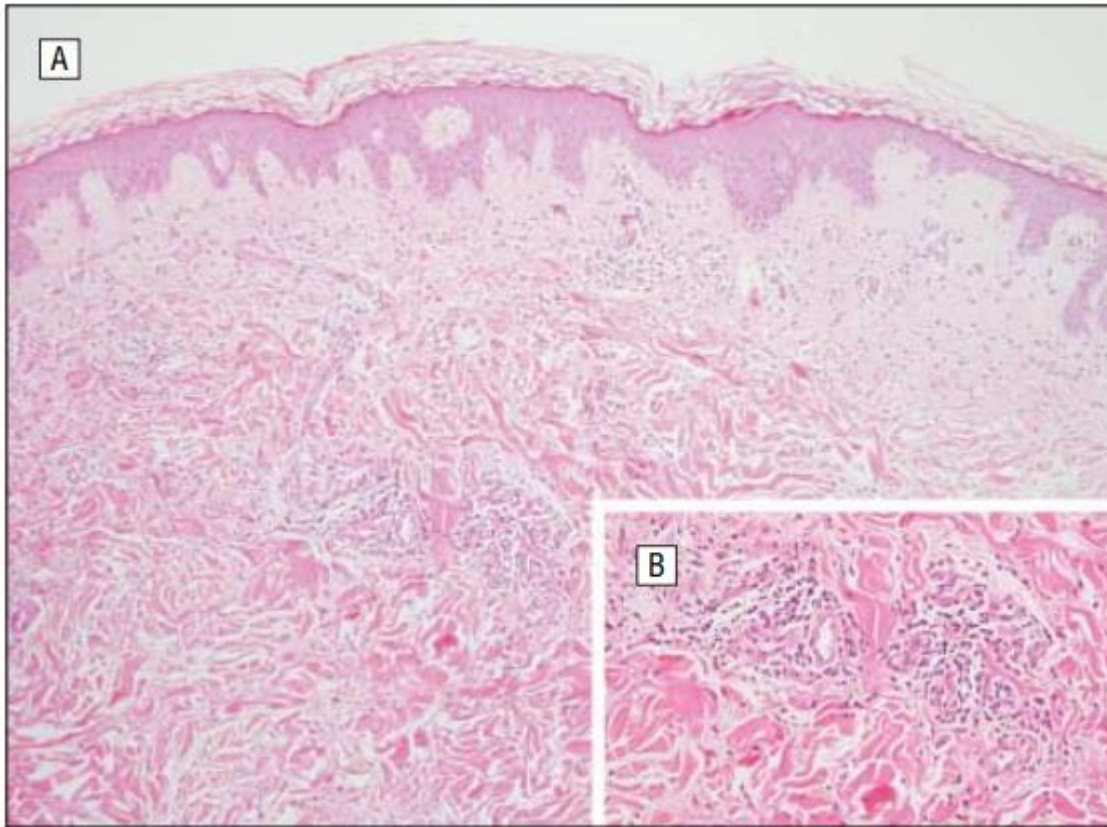
Все больше появляется сведений, что **гетерозиготные мутации также могут вызывать болезнь – аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью?**

Мутации в гене MEFV нивелирует ингибирующий эффект пирина на инфламмасому NLRP3 и пириновую инфламмасому, что вызывает их неконтролируемую активацию и продукцию **IL-1 β**



Патогенез

Нейтрофилы – ключевые звенья патогенеза СЗЛ
NET-osis – хорошо описанный феномен при ССЛ



Клинический спектр

Симптомы чаще всего в детстве, однако могут возникать и после 30

Приходящие эпизоды лихорадки с синовитами и абдоминальными болями, артрит, миалгия

Сыпь, анемия, спленомегалия, анемия, гломерулонефрит

Амилоидоз

Ответ на препараты колхицина



Диагностика

СЗЛ-клинический диагноз – генетика подтверждает, но не может исключить заболевание.

Критерии Tel-Hashomer

ClinicalCriteria	Comments
Major	
1	Recurrent febrile episodes with serositis (peritonitis, synovitis or pleuritis)
2	Amyloidosis of AA type without a predisposing disease Favorable response to regular colchicine treatment
3	
Minor	
1	Recurrent febrile episodes
2	Erysipelas-like erythema
3	FMF in a first-degree relative
Molecular criterion	MEVF

Генетическая диагностика

Мутации в 2,3,5,10 экзонах гена *MEFV* – 99% всех случаев.

Аутосомно-рецессивное заболевание (1 гомозиготная или 2 гетерозиготные мутации), однако есть исключения с аутосомно-доминантным наследованием!!!

Патогенные мутации в **гетерозиготном** состоянии у некоторых пациентов ассоциированы с симптоматикой – **30% всех случаев СЗЛ**

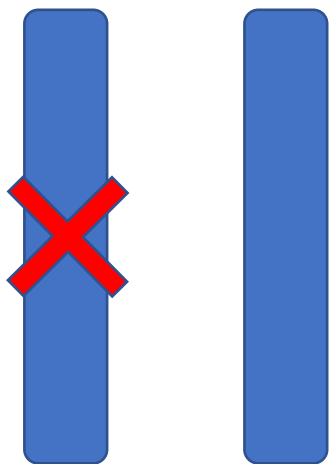
Мутация E148Q – неясная клиническая значимость

	Gene	Pathogen variants	Variants of unknown significance	Variants without clinical significance
FMF	<i>MEFV</i>	M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D, T267I	E148Q, P369S, F479L, I591T, K695R	R202Q, R408Q

Типы мутаций при СЗЛ

Ген MEFV
от отца

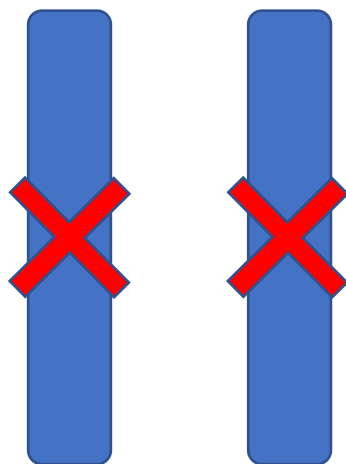
Ген MEFV
от матери



Гетерозиготная
мутация

Ген MEFV
от отца

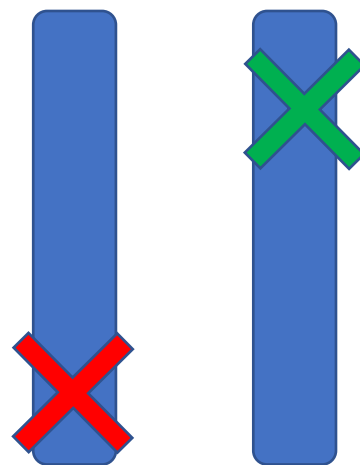
Ген MEFV
от матери



Гомозиготная
мутация

Ген MEFV
от отца

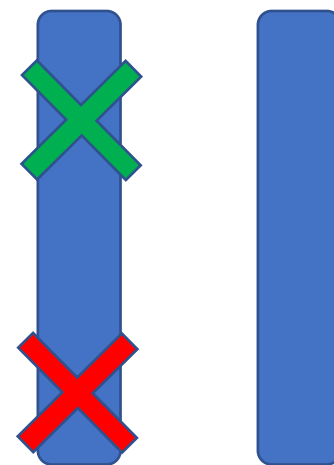
Ген MEFV
от матери



Сложная
гетерозигота
мутация тип 1 –
разные хромосомы

Ген MEFV
от отца

Ген MEFV
от матери



Сложная
гетерозигота
мутация тип 2 –
одна хромосома

Ассоциация клинических проявлений с типом мутаций

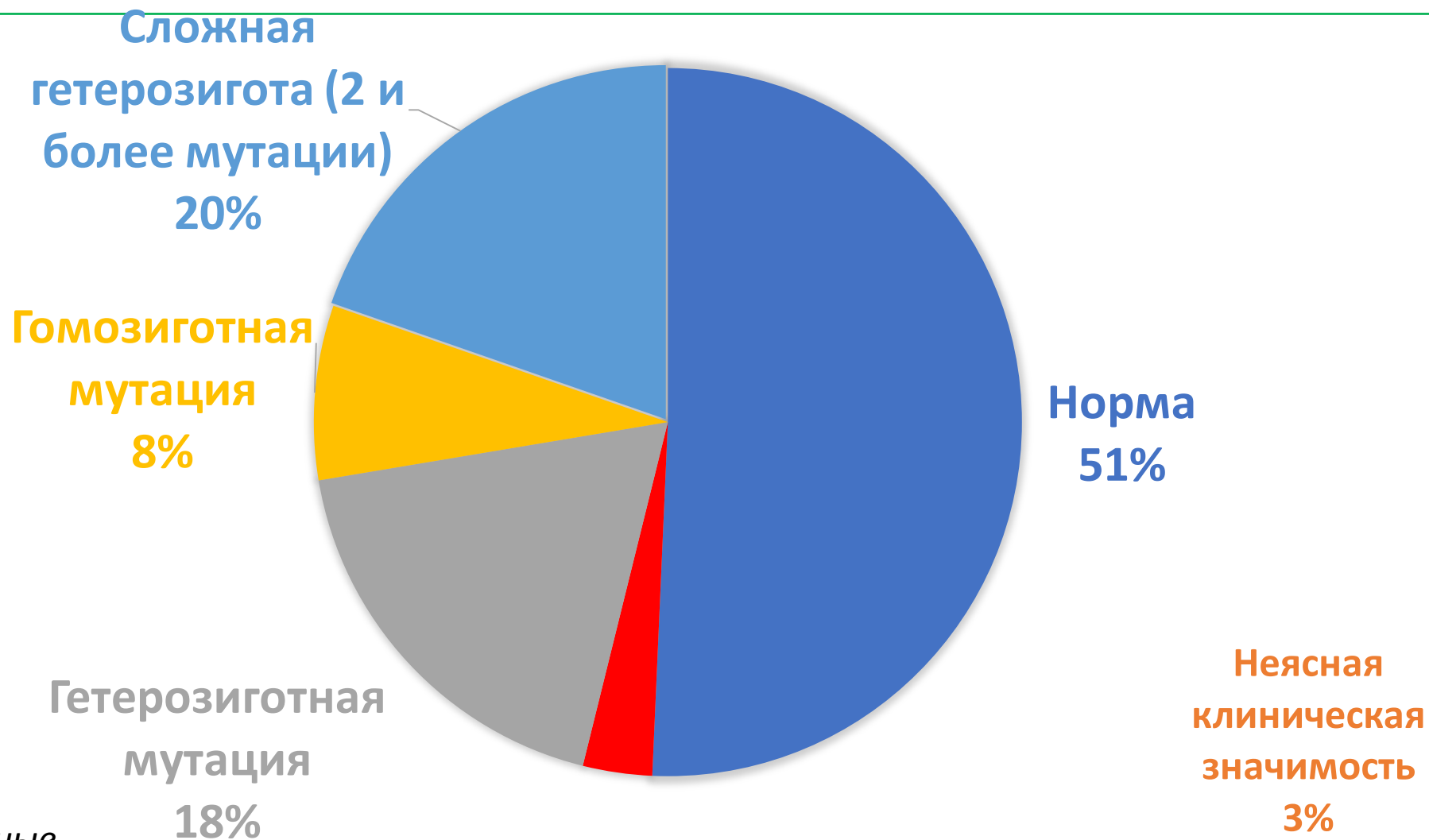
- Мутация в позиции 242 – **пирин-ассоциированное аутовоспаление с нейтрофильным дерматозом**
- **H478Y** – аутосомно-доминантная форма с тяжелым амилоидозом
- Мутации в **577** аминокислотной позиции – аутосомно-доминантная форма СЗЛ
- Мутация **M694V** и в позиции 680–694 – тяжелый фенотип с ранней манифестацией



Гомозиготная патогенная мутация	СЗЛ подтверждена
2 гетерозиготные патогенные мутации на разных хромосомах	СЗЛ подтверждена
1 патогенная мутация и 1 мутация неясной значимости	Высокая вероятность СЗЛ-начать терапию
1 патогенная мутация или 2 мутации неясной значимости	В некоторых случаях СЗЛ – аутосомно-доминантное заболевание
1 мутация неясной значимости	Вероятность СЗЛ низка
Мутация E148Q	До сих пор нет консенсуса

Распространенность мутаций в гене MEFV

854 пациента (2020-2022 год) – секвенирование экзонов 2,3,5,10 гена MEFV

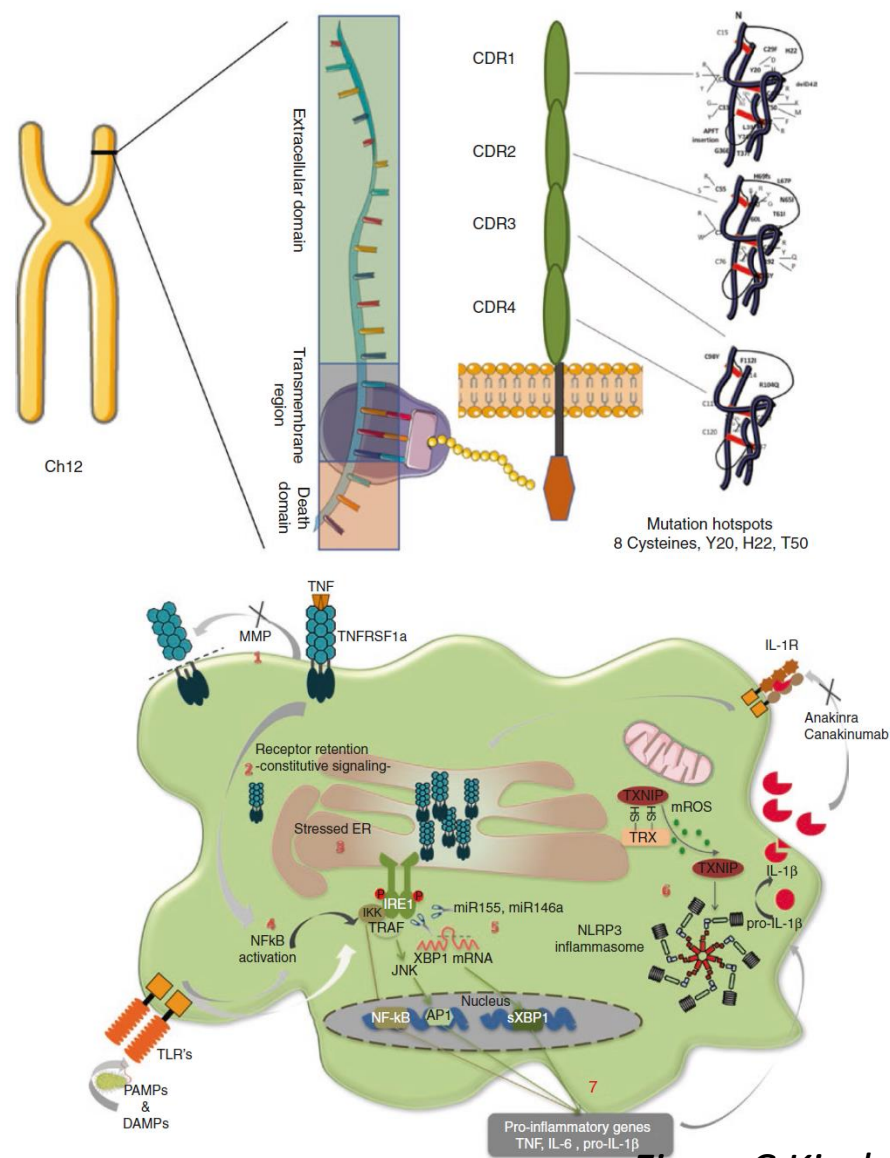


TRAPS-синдром (1)

Tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome TRAPS – TNF рецептор ассоциированный периодический синдром

Аутосомно-доминантное заболевание
Мутации в гене *TNFRSF1A*.

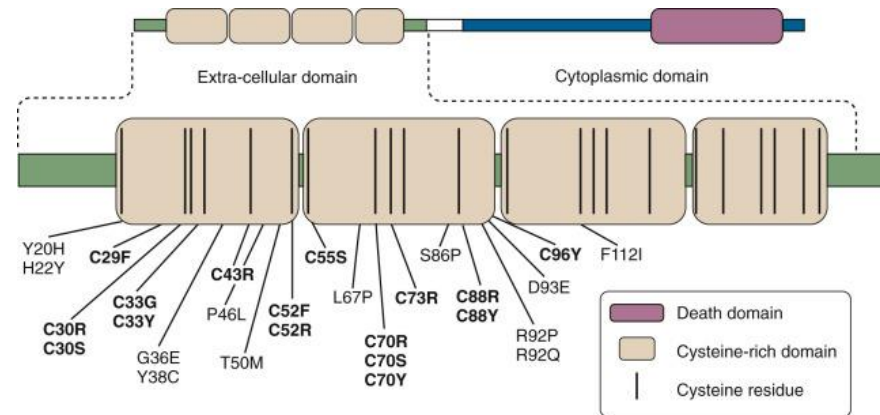
Комплексный патогенезе - мутации снижают концентрацию растворимого рецептора TNF, аккумуляция в ЭР, аккумуляция реактивных форм кислорода, NF-κB активация.



TRAPS-синдром (2)

Клинические проявления системны: эпизоды лихорадки, сыпь, миалгия, артриты, фасцииты, серозиты, увеиты, васкулиты.

Лабораторная диагностика:
мутации в экзонах 2,3,4,5.
гена *TNFRSF1A*



Пациенты с низкопенетрантными мутациями R92Q и P46L – **легкий фенотип**



MVK- ассоциированные заболевания (1)

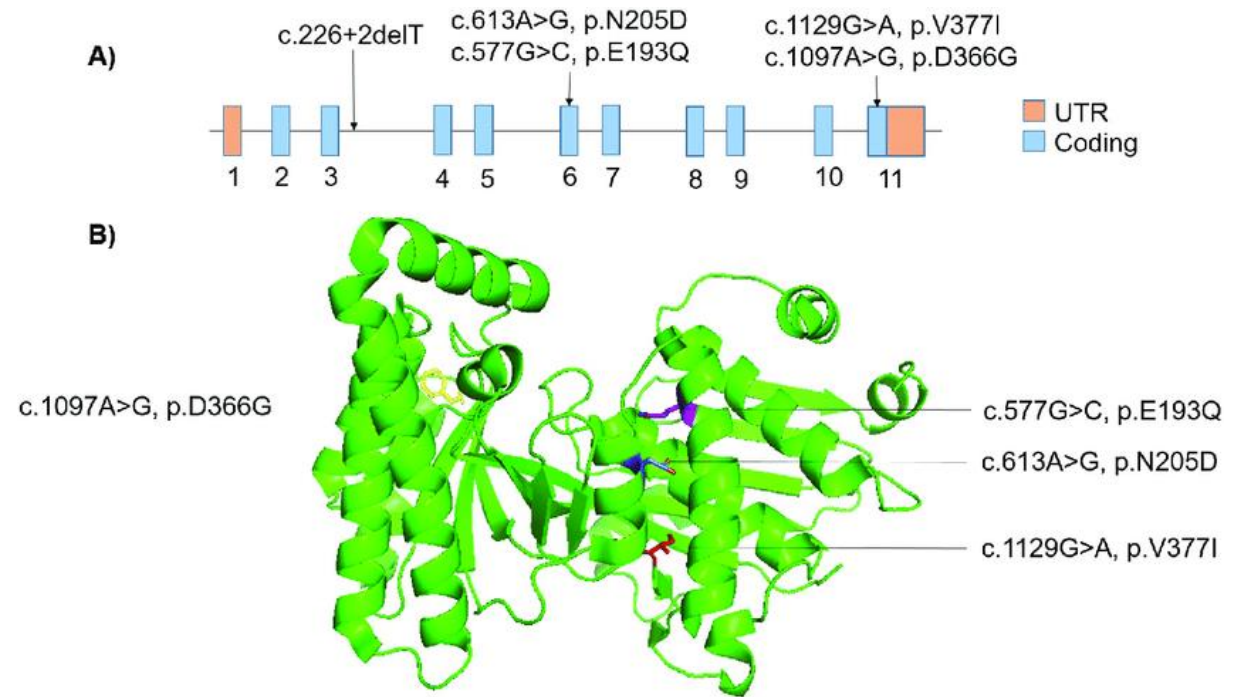
Редкое аутовоспалительное
аутосомно-рецессивное заболевание

Ранний возраст манифестации

Мутации в гене ***MVK*** (экзоны 9,11) -
снижение концентрации мевалонат-
киназы

Патогенез не до конца ясен: повышение
концентрации мевалоната и снижения
концентрации продукта изопреноидного
синтеза

Два фенотипа: гипер-IgD синдром и
мевалоновая ацидурия



MVK- ассоциированные заболевания (2)

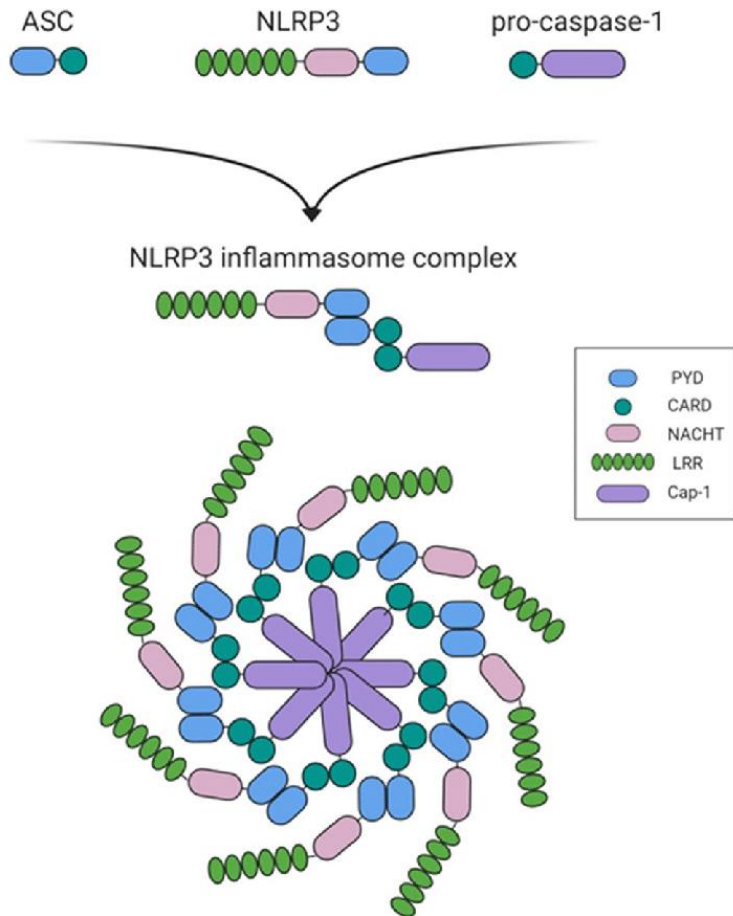
Гипер-IgD синдром: эпизоды лихорадки, цервикальная лимфаденопатия, серозиты, афтозные язвы, конъюнктивит, инфекции

Мевалоновая ацидурия: тяжелая форма, с самого рождения, отставание развития, дизморфизмы, поражение мозжечка, эпизоды лихорадки.



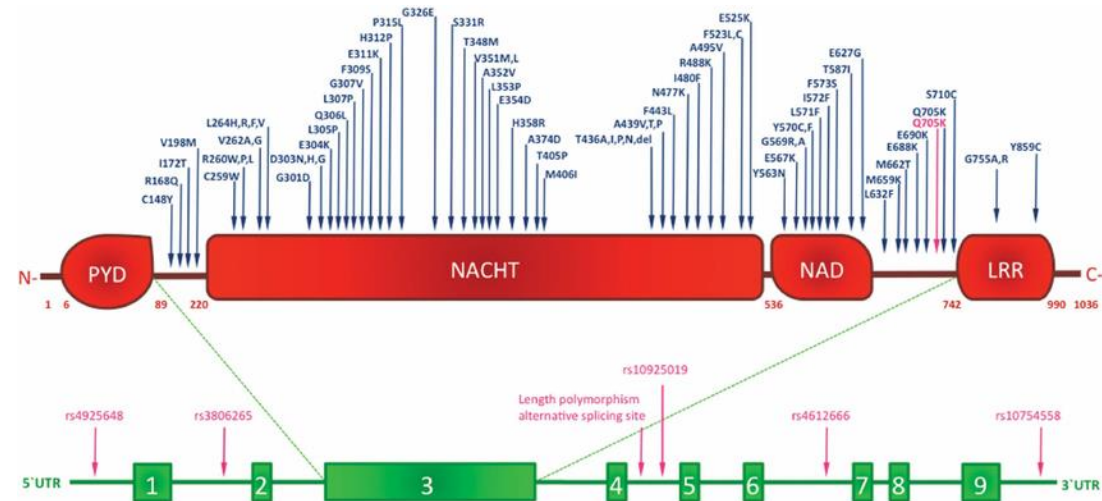
*Catharina M. Mulders-Manders
et al., 2019*

NLRP3-ассоциированные заболевания



NLRP3 представляет собой основной белок инфламماسомы NLRP3

Мутации в гене NLRP3 располагаются в 3 экзоне



Мутации в гене NLRP3 активируют инфламмасому данного типа и повышают синтез интерлейкина-1!

NLRP3-ассоциированные заболевания

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы

Семейный холод-
индуцируемый
аутовоспалительный
синдром

Синдром Макл-Веллса

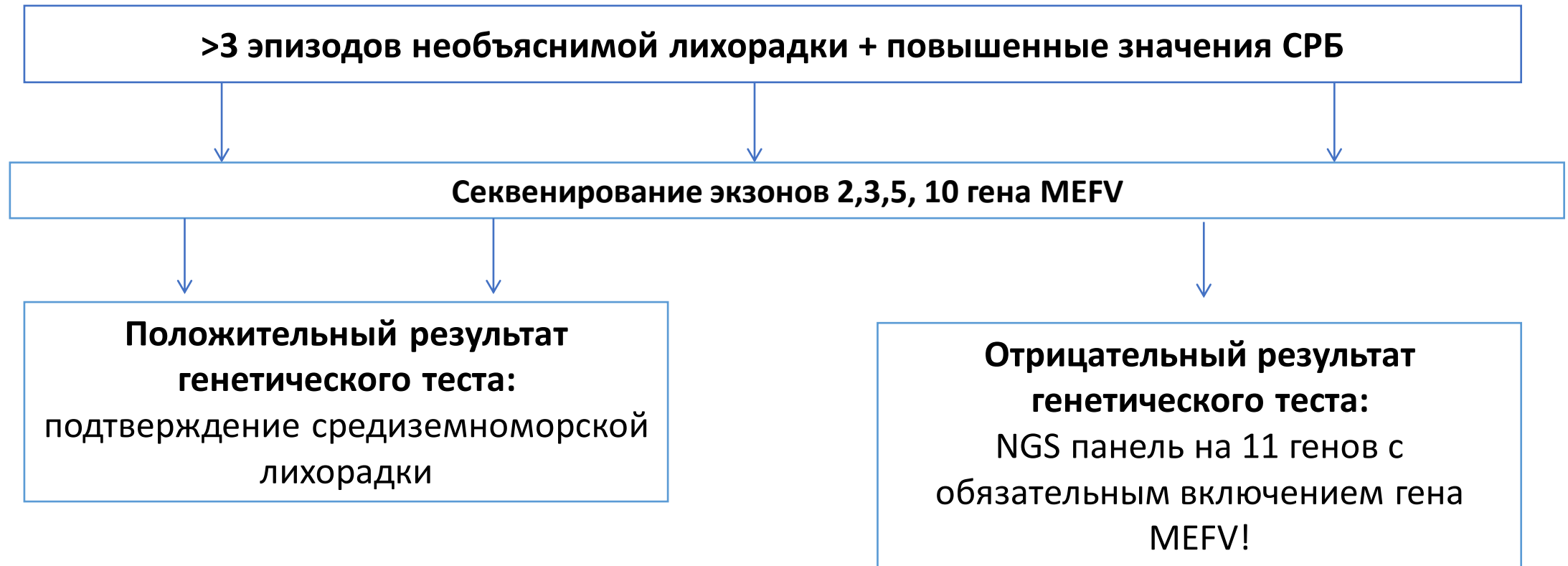
Неонатальная
мультисистемная
воспалительная болезнь

Сыпь, периодическая лихорадка, боль в суставах, конъюнктивит

Потеря слуха и амилоидоз

Раннее начало, поражение
ЦНС

Алгоритм генетического исследования



Показания к назначению теста

- Периодические лихорадки
- Дифференциальный диагноз системных аутоиммунных заболеваний
- Амилоидоз почек и системный амилоидоз
- Серозиты и полисерозиты, васкулиты
- Кожные высыпания неясной этиологии

Спасибо за внимание!



Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний,
НМЦ по Молекулярной Медицине МЗ РФ
ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России

Адрес: СПб, ул. Льва Толстого 6/8

Телефоны: 994-53-24, 338-71-94

Nazarov19932@mail.ru

Autoimmun.ru