

Laboratorinė medicina.
2017, t. 19, Nr. 4(76), p. 255–262.

Su X chromosoma susijusi intelektualinė negalia: literatūros apžvalga

Austėja Dapkutė¹
Eglė Preikšaitienė²

Santrauka

Nepaisant daug ir išsamių tyrimų, intelektualinė negalia išlieka vienu iš sunkiausiai paaiškinamų neuropsichiatrinų sutrikimų. Jos paplitimas (2–3 % gyventojų) ir pasireiškimo įvairovė skatina intensyvias sutrikimo etiologijos paieškas – neretai jos pasirodo esančios genetinės. Intelektinės negalios epidemiologija yra neįprasta – vyriškosios lyties asmenų, turinčių šį sutrikimą, yra daugiau nei moterų – toks pasiskirstymas paaiškina gausius genų, kurių mutacijos potencialiai sukelia intelekto sutrikimus, X chromosomoje tyrimus.

Apžvelgus X chromosomos ir intelektualinės negalios ryšį tiriančią pastarųjų dvidešimties metų literatūrą buvo pastebėta, jog identifikuotų genų X chromosomoje nuolatos daugėja. Visgi sunku tinkamai interpretuoti šį rezultatą, nes tobulėjant laboratoriniams tyrimams buvo nustatyta daug naujų genų visose chromosomose. Šioje studijoje, remdamesi naujausių tarptautinių duomenų bazių duomenimis, palyginome genų, siejamų su intelektine negalia, skaičiaus santykį su skaičiumi visų koduojančių sekų (procentais). X chromosomoje su intelektine negalia buvo siejama 17,12 %, o kitose chromosomose – vidutiniškai 5,4 % ($p < 0,00001$). Literatūros apžvalgoje pristatomos galimos tokį rezultatą lėmusios priežastys, paminėtos X chromosomos genetikos ypatybės, taip pat apžvelgiami pagrindiniai su intelektine negalia susiję sindromai.

Taigi, su X chromosoma susijusių intelektualinės negalios atvejų yra itin daug – publikacijoje aprašyti jų tipai ir pavyzdžiai. Šiuo metu vykstantys klinikiniai tyrimai suteikia daug vilčių intelektualinę negalią turintiems pacientams ir jų artimiesiems, tačiau tik išsiaiškinus tikslią ligos patogenezę bei pakitusių genų biologinę funkciją galima tikėtis potencialaus gydymo.

Reikšminiai žodžiai: intelektualinė negalia, lūžios X sindromas, Reto sindromas, nesindrominė intelektualinė negalia, sindrominė intelektualinė negalia.

IVADAS

Intelektinė negalia (INN), anksčiau vadinta protiniu atsilikimu, – tai grupė įvairios kilmės įgimtų ir anksti vaikystėje įgytų sutrikimų, kurie pasireiškia bendru psichikos neišsivystymu (vyraujant intelekto trūkumui) ir dėl to sutrikusia socialine adaptacija [1]. Tai veikia raudos sutrikimas ne-gu liga. Juo ne susergama, o gimstama arba įgyjama labai anksti. INN diag-

nozuojama asmenims iki 18 metų, kurių IQ <70, ji charakterizuojama ryškiais adaptacinių ir intelektinių funkcijų sutrikimais. Išskiriami keturi laipsniai: lengva (IQ 50–69), vidutinė (IQ 35–49), sunki (IQ 20–34) bei gili (IQ <20) INN [2]. INN diagnozuojama atsižvelgiant ne tik į psichometrinį kriterijų, bet ir sutrikimo klinikinį pasireiškimą, asmens socialinę adaptaciją. Šis sutrikimas nustatytas 2–3 % Lietuvos žmonių [1].

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas: austėja.dapkute@gmail.com

²Vilniaus universiteto
Medicinos fakulteto Biomedicinos
mokslų instituto Žmogaus
ir medicininės genetikos katedra
Vilnius University, Faculty of Medicine,
Institute of Biomedicine sciences,
Department of Human and Medical
Genetics

Iki 1970 m. buvo manoma, jog INN – tai antrinis simptomas, sukelias bendro metabolinio sutrikimo [1]. INN priežastys nėra galutinai aiškios, tačiau per pastaruosius dvidešimt metų pakito ne tik INN sąvoka, bet ir tyrimai. Atsiradus naujoms molekulinėms technologijoms labai pagerėjo šio sutrikimo diagnostika ir žinios apie genetines INN priežastis. Nors šis sutrikimas nėra išgydomas, tėvams svarbu žinoti tikslias priežastis – tai dažnai padeda sumažinti kaltės jausmą, nežinomybę, konstruktyviau dalyvauti vaiko reabilitacijos bei integracijos programose [1, 3]. Taip pat kai kurių genų patogeninių variantų nulemtus klinikinius požymius bandoma gydyti pasitelkiant naujusias genetikos bei biochemijos žinias ir technologijas [4].

Šiuo metu skaičiuojama 20 % INN atvejų, kurie yra priskiriami aplinkos veiksniams (citomegalo virusui nėštumo metu, postnataliniam meningitui, perinatalinei anoksijai, hipotiroidizmui) [1]. Tikėtina, jog didelės likusių 80 % dalies kilmė yra genetinė. Vidutinės bei sunkios INN priežastys neretai skiriasi nuo lengvos INN, pastaroji dažniau būna daugiaveiksnių etiologijos. Tiriant vidutinės bei sunkios INN paplitimą pastebėtas nelygus pasiskirstymas tarp lyčių: INN yra 20 % dažnesnė berniukams nei mergaitėms [3, 5], kai kuriose šalyse epidemiologijos santykis tarp lyčių siekia net 1,9:1 [3]. Manoma, kad tokį pasiskirstymą lemia su X chromosoma susijusios paveldėjimo ligos.

Šiame straipsnyje apžvelgiamos su X chromosoma susijusios INN priežastys, paplitimas, dažniausi patogeniniai variantai bei jų tipai. Taip pat trumpai supažindinama su šiuo metu vykdomais specifinio gydymo klinikiniais tyrimais. Šios publikacijos tikslas – plėsti žinias apie genetines INN priežastis ir skatinti tikslesnę diagnostikos nustatymą, galintį pagerinti INN turinčių asmenų sveikatos priežiūrą.

X CHROMOSOMOS GENETIKA

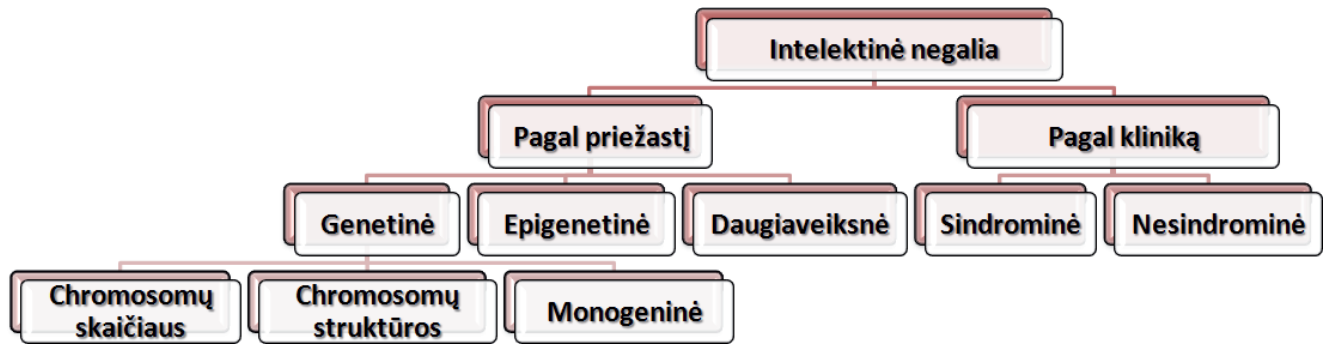
X chromosoma yra 155 Mb ilgio ir sudaro apie 5 % haploidinio žmogaus geno. 1961 m. buvo atrastas X inaktyvacijos fenomenas, kuris leidžia paaiškinti vyrų, turinčių vieną X chromosomą, ir moterų, turinčių dvi X chromosomas, genų dozės kompensaciją [6]. X chromosomos terminalinėse srityse yra pseudoautosominiai regionai. Juose yra genai, kurie nėra inaktyvuojami ir gali rekombinuotis su Y chromo-

soma [7]. Taip pat X chromosomoje yra genų, kurie ištrūksta iš inaktyvacijos – pastarieji gali būti fakultatyviniai arba konstitutyviniai [8]. X chromosomos seka yra itin konservatyvi dėl mažesnio už autosomas rekombinacijos dažnio, rekombinacija galima tik moteriškose ląstelėse ir pseudoautosominuose regionuose [3]. Nustatyta, jog pirminėse ląstelėse (1000–2000) inaktyvinama bet kuri X chromosoma, o jos dukterinėse ląstelėse yra inaktyvinama ta pati (tėvinė / motininė) chromosoma. Esant perteklinėms X chromosomoms yra inaktyvinamos visos X chromosomos, paliekant tik vieną, nepriklausomai, ar tai vyksta vyro, ar moters ląstelėse. X chromosomos inaktyvacijos mechanizmas – itin unikalus. Jame dalyvauja nuo inaktyvuoti paruoštoje chromosomoje esančio *XIST* geno nurašyta ilga nekoduojanti RNR, kuri, fiziškai sąveikaudama su chromosoma bei stimuliuodama X chromosomos epigenetinę modifikaciją, lemia jos inaktyvaciją [8]. Dėl specifinio X chromosomos inaktyvinimo moterų ląstelėse, kurio metu atsitiktinė X chromosoma lieka aktyvi, teoriškai 50 % moterų ląstelių turėtų būti viena aktyvi X chromosoma, o likusiose – kita. Visgi šis santykis gali būti pakitęs dėl fenomeno, apsaugančio moteris nuo nešiojamų patogeninių genų variantų pasireiškimo: jei vienoje X chromosomoje gyvybiškai svarbus genas yra pakitęs, ląstelės, kuriose ši chromosoma yra inaktyvinta, gali dalintis ir vystysis efektyviau [9]. Tačiau vyrai, turintys tik vieną X chromosomą, neturi šio apsauginio mechanizmo – tai viena iš priežasčių, lemiančių santykinai didesnį su X chromosoma susijusių ligų pasireiškimą vyriškosios lyties asmenims [3].

Dar 1992 m. publikuotame straipsnyje Gillianas Turneris ir Michaelis W. Partingtonas iškėlė hipotezę, jog X chromosomoje koduojami genai yra atsakingi už žmogaus intelektą [10]. Istoriškai diagnozuojant INN, kuri neatitinka lūžios X sindromo fenotipo, tačiau jos paveldėjimas bei pasiskirstymas tarp lyčių atitinka su X chromosoma susijusio geno, buvo sukurta MRX nomenklatūra. Taip buvo užregistruotos 82 šias sąlygas atitinkančios šeimos (MRX1–MRX82) [3]. Šis katalogas technologiškai itin prisidėjo prie genų identifikacijos – kiekvienos šeimos vyrų X chromosomos buvo palygintos, sutampančios dalys detalčiai ištirtos ir nustatyti šiose srityse esantys genai [3]. Keletas tarptautinių projektų (EURO-MRX; IGOLD) užsibrėžė tikslą nustatyti kuo daugiau INN lemiančių genų, esančių X chromosomo-

je. IGOLD komandos tyrimo metodai – visų X chromosomoje esančių koduojančių sekų (718 genų) kohortinis tyrimas 208 šeimose. Vykdamas šį projektą rasta 12 naujų genų, kurių patogeniniai variantai gali sukelti nesindrominę INN (tarp jų *SYP*, *ZNF711*, *CASK*). Tyrimo metu nustatyta, jog didžioji dauguma patogeninių geno variantų yra taškiniai *missense* (pakitęs vienos aminorūgšties kodonas) pokyčiai [7]. Šiuo metu žinomi 145 X chromosomos genai, turintys pakankamai įrodymų susieti juos su INN patogenezė. Tai sudaro reikšmingą X chromosomoje esančių genų dalį.

Kyla klausimas, ar X chromosoma išsiskiria iš kitų chromosomų jos genų koduojamų funkcijų atžvilgiu. Anksčiau buvo manoma, jog genai, patekę į X chromosomą iš autosomų, yra sąlyginai apsaugoti bei stabilūs, taigi įgavę smegenų darbui svarbias funkcijas [3]. Įdomu, jog kai kurių šių genų pirminė funkcija buvo sėklidėms specifika [11]. Palyginę kiekvienos chromosomos žinomų INN genų skaičių su toje chromosomoje esamų visų genų skaičiumi, gavome netolygų pasiskirstymą. 1–22 chromosomose su INN susijusių genų skaičius sudaro 3,0–6,48 % visų genų atitinkamoje chromosomoje skaičiaus (vidutiniškai 5,43 %). X chromosomoje šie genai sudarė 17,12 % baltymus koduojančių sekų ir toks rezultatas statistiškai reikšmingai skiriasi nuo INN genų dalies kitose chromosomose ($p < 0,00001$). Skirtumą galėjo lemti anksti pradėti ir gerai išstobulinti X chromosomos tyrimai, ypač – sankibos analizė, nes dėl su X chromosoma susijusių ligų paveldėjimo ypatumų pasitaikydavo galimybė tirti daug sergančių individų iš vienos šeimos. Autosominio dominantinio paveldėjimo INN sergantys asmenys paprastai nesusilaukia palikuonių dėl silpnesnės reprodukcinės funkcijos, o autosominio recesyvaus paveldėjimo ligos labiau paplitusios kultūrose, kuriose yra dažnesnė kraujomaiša. Taigi, X chromosomoje esantys patogeniniai geno variantai iki atsirandant naujos kartos sekoskaitos metodams buvo nustatomi lengviau ir dažniau. Tobulėjant molekulinėms tyrimų technologijoms duomenų apie INN genus daugėja. Esama nuomonės, jog visos chromosomos turėtų turėti tokią pačią dalį (apie 10 %) genų, galinčių lemti INN – taip buvo apskaičiuotas potencialus INN galinčių lemti genų skaičius, siekiantis 1500–2000 genų. Dar prieš 7–10 metų buvo skaičiuojama daugiau nei 900 genetinių sutrikimų, susijusių su INN [12]. 2015–2016 m. OMIM duomenų bazėje buvo randama 818 genų, iš kurių 86 –



1 pav. INN klasifikacija

Fig. 1. Classification of intellectual disability

X chromosomoje [13]. Per vienerius metus buvo aprašyti dar 249 genai, tarp kurių 59 – priklausantys X chromosomai. Taigi kol kas INN genų pasiskirstymas nepriartėjo prie preliminaros pusiausviros dalies tarp visų chromosomų ir konkretaus atsakymo į klausimą, ar X chromosomoje yra daugiau genų, galinčių sukelti INN, nebus tol, kol visi su INN susiję genai nebus išaiškinti [13].

SU X CHROMOSOMA SUSIJUSIOS INN GENETINĖS PRIEŽASTYS

Tradiciškai INN yra klasifikuojama pagal etiologiją: chromosomų skaičiaus, chromosomų struktūros pokyčiai, monogeninės, epigenetinės, daugiaveiksnės priežastys (1 pav.). Plačiau aptarsime chromosomų skaičiaus ir struktūros pakitimus bei monogeninius sindromus.

Aneuploidija

Chromosomų skaičiaus pokyčiai (aneuploidija), nustatomi rutininio kariotipavimo tyrimu. Monosomijos iš esmės yra letalios, vienintelė žinoma gyvybinga monosomija yra Ternerio sindromas (X monosomija). Su INN siejamos trisomijos yra Dauno (21 chrom.), Edvardso (18 chrom.), Patau (13 chrom.) sindromai [3]. Dėl unikalios X chromosomos genetikos (dovės kompensacijos – perteklinės X chromosomos inaktyvacijos) X chromosomos aneuploidijos yra gyvybingos, o sindromą turinčių asmenų fenotipai pakitę palyginti mažai.

Ternerio sindromo (45,X) paplitimas – 0,04 % moteriškosios lyties asmenų. Dėl įprastos X chromosomos inaktyvacijos šis sindromas nesukelia itin sunkių fenotipinių defektų. Visgi asmenims, turintiems Ternerio sindromą, būdingi mokymosi sunkumai, ypač erdvinio mąstymo ir emocinio in-

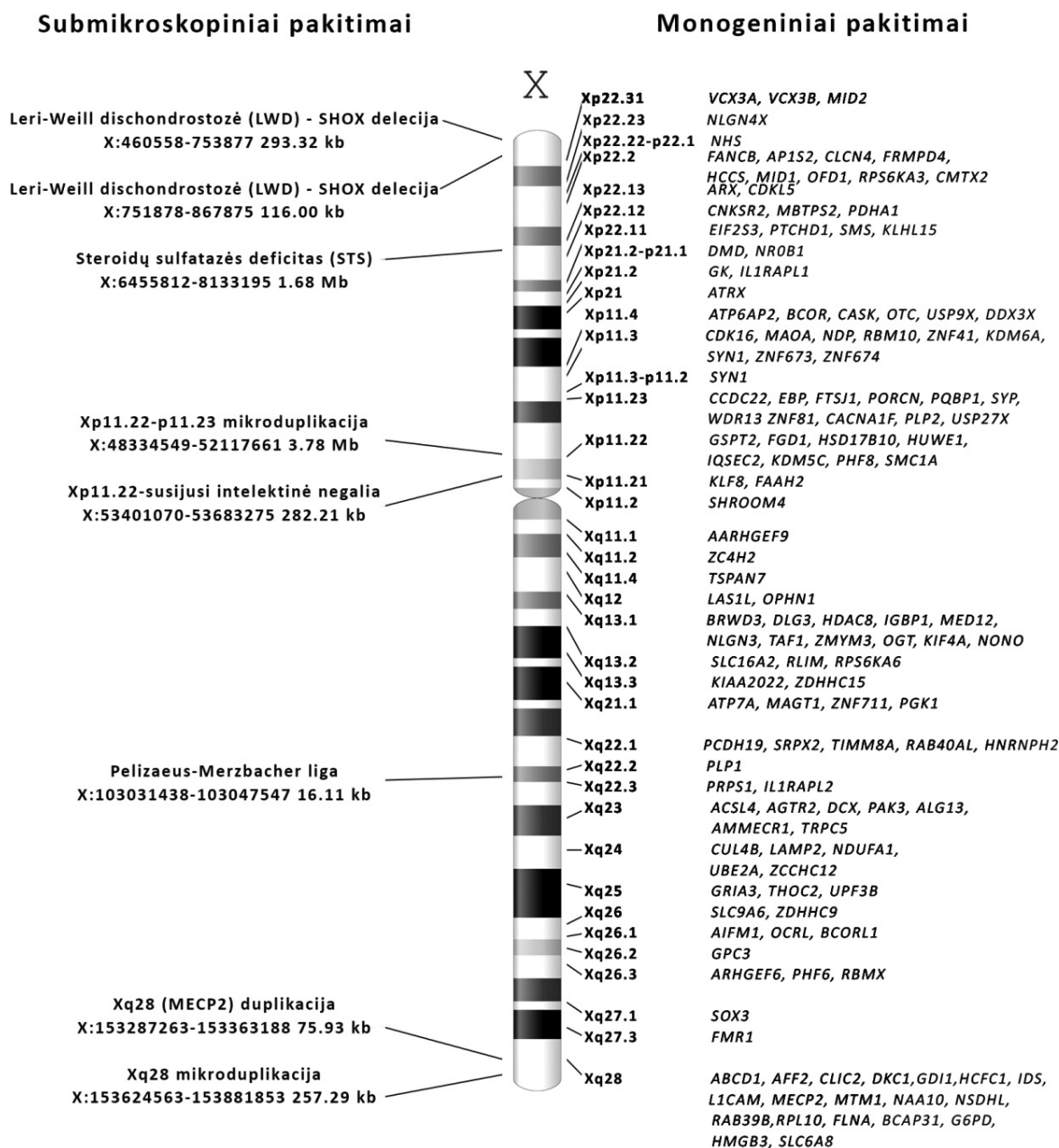
telekto sutrikimai, taip pat jiems būdinga žemas ūgis, „kaklo sparneliai“ (*pterygium colli*), kardiovaskuliniai ir endokrininiai sutrikimai (dėl kiaušidžių disgenezės). Įprastai nustatomas bendras intelekto koeficientas yra tarp žemo vidutinio ir vidutinio, tačiau pastebimas ženklus sumažėjimas neverbalinio IQ dalyje. Manoma, jog šie sutrikimai gali būti nulemti lytinių hormonų trūkumo [14].

Klainerfelterio (Klinefelter) sindromas – vienas dažniausių genomo pakitimų, paveikiančių intelektines funkcijas. Šis sindromas yra sukeltas perteklinės X chromosomos vyriškosios lyties asmenų genome, esant kariotipui 47,XXY. Klainerfelterio sindromo epidemiologija skaičiuojama 0,15 % vyrų. Ligos fenotipas aprašomas hipogonadizmu, dažnesniu metabolinių, endokrininių, kraujotakos, kvėpavimo, virškinimo ligų sergamumu bei susilpnėjusiomis pažintinėmis funkcijomis, blogesne atmintimi. Klainerfelterio sindromą turinčių vyrų intelekto koeficiento vidurkis buvo nustatytas statistškai patikimai ($p < 0,001$) mažesnis už kontrolinės grupės [15]. Visgi vidurkis nustatytas aukštesnis nei viršutinė INN apibrėžiama riba – jis laikomas žemu normaliu. Manoma, jog žemesnis intelektas yra sukeltas vėluojančios kalbos raidos, disleksijos, dažnos Klainerfelterio sindromui, – augant šis skirtumas beveik išnyksta. Tikėtina, jog kalbos ir mokymosi sutrikimai yra genetinės kilmės, nes yra matomi ir kitų lytinių chromosomų aneuploidijų fenotipuose (pastarieji nėra susiję su hormonų disbalansu). Šis sindromas pasižymi plačiu fenotipų spektru, kurį galima paaiškinti mozaicizmu (skirtingos X chromosomos inaktyvacija skirtingose ląstelėse), genų polimorfizmu, imprintingu (selektyvia vienos chromosomos genų raiška priklausomai nuo tėvinės / motininės kilmės), iš inaktyvacijos ištrūkstančių, nuo dozės priklausomų genų pertekliumi [16].

Struktūriniai chromosomų pakitimai

Dažniausiai chromosomos dalies struktūriniai pakitimai atsiranda dėl chromosomų trūkių ir apima keletą genų, taigi dėl didelio poveikio DNR sukelia ženklus požymius fenotipe. Aprašyti struktūriniai pakitimai yra translokacija (atitrūkusios DNR dalies prisijungimas neįprastoje vietoje ar kitoje chromosomoje), delecija (DNR dalies praradimas), duplikacija (DNR dalies padvigubėjimas), inversija (atitrūkusios ir apsisukusios DNR dalies išsijungimas į chromosomą). Stambūs, didesni nei 10 Mb, chromosominiai pokyčiai gali būti aptikti rutininio kariotipavimu. Šiuo metu nesubalansuotiems chromosominiams pokyčiams nustatyti yra naudojami molekulinio kariotipavimo metodai – vektorinė lyginamoji genomo hibridizacija (vLGH) bei vieno nukleotido polimorfizmo lyginamoji genomo hibridizacija (VNP-LGH). Šis metodas leidžia aptikti ir gerokai mažesnius (nuo 1 kb dydžio), dar vadinamus submikroskopiniais, chromosomų struktūrinius pokyčius (2 pav.).

Idomus yra VCX geno delecijos pavyzdys. Ši genų šeima (VCX-A, VCX-B, VCX-B1, VCX-C) lokalizuojasi X chromosomos trumpajame petyje, tačiau du paraloginiai genai – VCY-D bei VCY-E, randami Y chromosomoje, nurodo, jog X chromosomos genai yra duplikacijos rezultatas [17]. Vėlesni tyrimai parodė, jog ši genų šeima nėra konservatyvi – genų ortologų nerasta pelės genome. VCY genai yra išskirtinai ekspresuojami vyriškosiose gametose. VCX-A baltymo funkcija – mRNR stabilizacija slopinant mRNR degraduojančius baltymus [18]. Gausu pavyzdžių, kai patogeninis VCX-A geno variantas sukelia intelekto sutrikimus, bei atveju, kai intelektas buvo visiškai normalus, nors nustatyta VCX-A delecija buvo [3, 19]. Šis fenomenas nėra iki galo ištirtas, tačiau ga-



2 pav. Submikroskopiniai bei monogeniniai X chromosomos pakitimai, lemiantys INN, ir šių pakitimų lokalizacija
Fig. 2. Submicroscopic and monogenic X chromosome aberrations linked to intellectual disability and localisation of these aberrations

lėtų būti paaiškinamas skirtingos apimties delecijomis, epigenetinėmis modifikacijomis ar geno polimorfizmu.

Nustatyta ir kitų submikroskopinių pakitimų, pavyzdžiui, duplikacija Xq28. Šis DNR kopijų skaičiaus pokytis buvo nustatytas keliuose šeimose, kuriose buvo sunkios INN ir progresuojančio spastiškumo atvejų. Duplikacijos dydis įvairavo nuo 0,4–0,8 Mb, ji apėmė *LICAM* ir *MECP2* genus. Pacientams pasireiškė hipotonija, progresuojantis apatinių galūnių spastiškumas, sunkus kalbos raidos sutrikimas, dažni traukuliai, pasikartojančios infekcijos. Tai galima paaiškinti *MECP2* geno raiškos sutrikdymu – šio geno patogeniniai variantai sukelia Reto (Rett) sindromą, tad tikėtina, jog

duplikacija taip pat lemia panašų fenotipą [3].

Monogeniniai sindromai

Šiuo metu yra nustatyta daugiau nei 100 genų X chromosomoje, siejamų su sindromine ir nesindromine INN (2 pav.) [3, 7, 20]. Visgi ne visų šių genų funkcijos bei jų tiesioginė sąsaja su INN yra aiški – dalis genų yra svarbūs epigenetinių bei potranslaciinių modifikacijų mechanizmams, kiti dalyvauja intralastelinėje pernašoje, yra membranų struktūriniai elementai, dalyvauja signalų perdavimo keliuose. Tai rodo, jog INN fenotipas veikiau yra nulemtas bendros neuronų disfunkcijos, nei sutrikdytų konkrečių

pažintinių procesų kelių [3, 7]. Apskritai INN galinčių sukelti genų yra tiek daug, jog šiuo metu manoma, kad šis sutrikimas – universalus nespecifinės neuronų funkcijos pažaidos fenotipas.

Didžiąją dalį INN sukeliančių patogeninių genų variantų sudaro taškiniai *missense* (pakeistos aminorūgšties) pakitimai. Kiti – *nonsense* (taškinė mutacija generuoja STOP kodoną) bei rėmelio poslinkio (vieno / kelių nukleotidų delecija / duplikacija, dėl kurios pasislenka kodonų skaitymo rėmelis) – yra nustatomi rečiau. Dažnas sindromas gali būti sukeltas įvairių tipų geno pakitimų, pavyzdžiui, Reto sindromą gali sukelti tiek *missense*, tiek rėmelio poslinkio ar *nonsense* pokyčiai [21].

Nustatoma ir dominantinių su X chromosoma susijusių patogeninių geno variantų, kurie dažniausiai pasireiškia heterozigotinėms mergaitėms, o vyriškai lyčiai ši patologija yra letali. Tokiems pakitimams priskiriami *MECP2* (Reto sindromas), *FGD1* (Aarskog–Scott sindromas), *NSDHL* (CHILD sindromas) bei *EFMR* (Juberg–Hellman sindromas) patogeniniai variantai [22–24].

NESINDROMINĖ IR SINDROMINĖ SU X CHROMOSOMA SUSIJUSI INN

Pagal klinikinį pasireiškimą INN yra skirstoma į sindrominę ir nesindrominę. Sindromine vadinama tokia INN, kurią lydi specifiniai fiziniai, elgesio ar neurologiniai simptomai [3]. Nors anksčiau toks skirstymas atrodė tinkamas, vis dažniau atrandama genų, kurių patogeniniai variantai gali lemti tiek sindrominę, tiek nesindrominę INN.

Nesindrominė INN

Daugelis INN atvejų yra nespecifiški, nesusiję su kitais fenotipiniais pokyčiais. Jie yra laikomi nesindrominės INN pavyzdžiais. Nesindrominę INN lemiančius patogeninius geno variantus nustatyti yra itin sunku. Diagnozę sunkina tokių pokyčių retumas bei gausa – šiuo metu manoma, kad 2/3 visų X chromosomos genų, siejamų su INN, lemia būtent nesindrominę kognityvinę sutrikimą [22]. Dauguma aprašytų atvejų yra vieningi.

Per pastaruosius dešimt metų buvo nustatyta daug naujų nesindrominę INN galinčių lemti genų. Vienas iš pirmųjų nustatytų tokio tipo genų buvo *AFF2*. Manoma, su šiuo genu siejamos INN paplitimas yra 0,001–0,002 % vyrų. Negalia lemia trinukleotidinio CGG pasikartojimo išsiplėtimas *AFF2* gene, dėl kurio pasireiškia geno transliacijos inhibicija [12]. Panašus mechanizmas *FMR1* gene lemia lūžios X sindromą.

Nesindrominę INN gali lemti ir patogeniniai variantai *IL1RAPL* gene. Jo produktas lokalizuojasi sinapsinėse membranose ir dalyvauja sinapsės formavimosi, Ca^{2+} kanalų reguliacijos bei egzocitozės procesuose [26, 27]. Sutrikimą sukelti galintys patogeniniai genų variantai yra itin įvairūs. Aprašyta tiek inversijų [27], tiek delecijų, tiek taškinų rėmelio poslinkio geno pokyčių pavyzdžių [25].

Sindrominė ir nesindrominė INN, sukelta pokyčių toje pačioje srityje

Daugėjant duomenų tapo akivaizdu, jog patogeniniai to paties geno variantai dažnai gali pasireikšti skirtingu fenotipu. Tokių genų pavyzdžiai yra *ARX*, *MECP2* (Reto sindromas), *FMR1* (lūžios X sindromas) [3].

ARX genas siejamas su nesindromine INN ir net keliais sindromais. Vienas iš jų yra Partingtono sindromas, charakterizuojamas ekstrapiramidiniais neurologiniais sutrikimais (distoniniai rankų judesiai, disartrija) bei INN.

MECP2 geno patogeniniai variantai taip pat gali būti siejami su fenotipiniu heterogeniškumu. Jų lemiamas Reto sindromas – tai vien tik mergaitėms pasireiškianti liga. Šiam sutrikimui būdinga specifinė eiga: po 6–18 mėn. normalaus vystymosi mergaitės praranda įgytus gebėjimus, joms išsivysto sunki INN. Reto sindromo požymių spektras platus, pasireiškia stereotipiniais „rankų plovimo“ judesiais, motorinio vystymosi atsilikimu ir regresija, komunikacinių įgūdžių praradimu, sunkia INN, traukuliais, vėliau – skolioze, nenormaliu raumenų tonusu, dažnai sutrikdančiu gebėjimą vaikščioti. Nustatyta, jog *MECP2* geno produktas – tai baltymas, kuris jungiasi prie metil-CpG ir reguliuoja epigenetinį imprintingą bei chromatiną kondensaciją. Reto sindromas sulaukė didelio mokslininkų dėmesio, išsiaiškinus daugelį jo patogenezės kelių tapo akivaizdu, jog yra teorinė galimybė fenotipą paversti grįžtamam – tai lėmė intensyvių galimo gydymo tyrimus [28]. Pastebėtas idomus fenomenas – nors visuomenėje susidariusi nuomonė, jog geno duplikacija yra mažiau žalinga nei delecija, *MECP2* duplikacija taip pat lemia sunkią INN. Taip pat nustatyta atveju, kai taškiniai, rėmelio poslinkio nesukeliantys pokyčiai lemia nesindrominę INN. Nors matomi ir kiti fenotipiniai pokyčiai, pavyzdžiui, tremoras, pablogėjusi motorinė koordinacija, jie nėra pakankami Reto sindromo diagnozei, tad priskiriami prie nespecifinės INN [29].

Sindrominė INN

Sindrominė INN yra sutrikimas, kuris pasireiškia ne tik INN, bet ir kitų organų bei sistemų pažeidimais, tipiniais simptomų kompleksais. Dažniausia monogeninė sindrominės INN priežastis – lūžios X sindromas. Tai

buvo pirmasis sindromas, susijęs X chromosoma su INN.

Lūžios X sindromas yra pasitaiko 0,025 % suaugusių vyrų ir 0,016 % moterų [30]. Sindromo pavadinimas kilo dėl pakitusios chromosomos vaizdo, matomo pro mikroskopą – chromosomoje susidaro matomas trūkis arba lokalus chromosomos suplonėjimas [3]. Šio sindromo tyrimo pradžioje buvo pastebėtas fenomenas, vadinamas Šermano paradoksu – perduodama iš kartos į kartą pasireiškė vis sunkesnė INN. Nustatyta, jog lūžios X sindromą lemia *FMR1* geno CGG trinukleotido pasikartojimo išsiplėtimas (>200, norma <44 [4]). Šis regionas yra epigenetiškai modifikuojamas – metilinta DNR tampa neaktyvi (netranskribuojama). Geno koduojamas baltymas FMRP dalyvauja vystantis sinapsėms [4]. Sindromas pasireiškia mokymosi sutrikimais, pažintinių funkcijų sutrikimu, kalbos raidos iki 2 metų atsilikimu. Dauguma berniukų turi lengvą / vidutinę INN. Maždaug trečdalis pacientų, turintys lūžios X sindromą, pasižymi ir autizmo spektro sutrikimais. 15 % berniukų ir 5 % mergaičių epizodiškai ištinka traukulių priepuoliai. Kiti fenotipiniai požymiai: ilgas, siauras veidas, didelės ausys, išsikišęs žandikaulis ir kaktą, itin lankstūs pirštai bei plokščios pėdos. Kai kuriems pacientams pasireiškia stereotipiniai judesiai, drovumas, sutrinka atmintis [3]. Dėl didelio lūžios X sindromo dažnio intensyviai vykdomi šį sutrikimą turinčių pacientų galimo gydymo tyrimai.

DIAGNOSTIKA

Nustatant INN genetinę priežastį svarbu atsižvelgti į šeimos ir paciento ligos istoriją, objektyvaus tyrimo rezultatus, laboratorinių ir instrumentinių tyrimų duomenis. Pastaruoju metu diagnostikoje įdiegus naujas molekulinę tyrimų technologijas, atsiranda galimybė pereiti nuo „fenotipas pirma“ prie „genotipas pirma“ metodologijos. Tai gali labai sumažinti idiopatinei priskiriamos INN dalį, kuri šiuo metu siekia apie 50 % [31].

„Pirma fenotipas“ modelis taikomas, kai anamnezės ir objektyvaus tyrimo duomenys padeda įtarti konkretų sindromą (nustatoma klinikinė diagnozė). Jeigu klinikinė diagnozė yra abejotina, esant indikacijų atliekami klinikinės diagnostikos įtarimą stiprinantys tyrimai (laboratoriniai, instrumentiniai). Jei yra galimybė, klinikinė diagnozė patvirtinama atliekant specifinius genetinius tyrimus,

pavyzdžiui, Dauno (Down) sindromas diagnozuojamas atlikus kariotipo tyrimą, Dižoržo (Di George) – FISH, Angelmano bei Praderio ir Vilio (Prader-Willi) sindromų patvirtinimui atliekamas 15q11-q13 srities delecijų / duplikacijų ir metilinio tyrimas, esant lūžios X chromosomos sindromo įtarimui – *FMR1* geno tyrimas, Pompė ligai – fermento -glikozidazės aktyvumo tyrimas ir t. t. „Pirma fenotipas“ modelio diagnostinis efektyvumas priklauso nuo gydytojo kompetencijos ir gali siekti 17–34 % [32].

Jeigu klinikinė diagnozė nėra žinoma, taikomas „genotipas pirma“ ištyrimo modelis. Chromosominiam nesubalansuotumui nustatyti atliekami molekulinio kariotipavimo tyrimai – vektorinė lyginamoji genomo hibridizacija (vLGH) arba vieno nukleotido polimorfizmo lyginamoji genomo hibridizacija (VNP-LGH). vLGH technologijoje yra sujungti du veiksmingi metodai: į taikinį nukreiptas aukštos raiškos FISH (fluorescencinės *in situ* hibridizacijos) metodas ir viso genomo analizei pritaikytas kariotipavimas [33]. vLGH metodu paciento DNR yra hibridizuojama su referentinės DNR oligonukleotidiniais fragmentais. Tokiu būdu tiriamas DNR sekų kopijų skaičius, taigi metodas yra tinkamas duplikacijoms ir delecijoms nustatyti visame genome. Molekulinis kariotipavimas padeda išsiaiškinti 12–14 % INN atvejų genetines priežastis [34].

Nauji tyrimo metodai gali iš esmės pakeisti genetinių INN priežasčių tyrimus. Puikus pavyzdys – naujos kartos sekoskaita. Šis metodas leidžia nustatyti nedidelius geno pokyčius, apimančius vieną ar kelis nukleotidus. Šiuo metu yra įmanoma ne tik į taikinį nukreipta sekoskaita įtariant pakitusius genus, bet ir genų panelės (pvz., žinomų X chromosomoje esančių INN genų), viso egzomo ar net genomo sekoskaita. Viso egzomo ar genomo tyrimas gali padėti išsiaiškinti net ir nežinomas INN priežastis bei atrasti naujus INN genus.

POTENCIALUS GYDYMAS

Ilgus metus vienintelė pagalba sunkia INN turinčiam vaikui buvo rekomendacija jį patikėti valstybės išlaikoms institucijoms [1]. Vėliau pradėta taikyti psichologinė bei ugdymo pagalba bendruomenėse bei pastebėta, jog, kryptingai ir nuosekliai skatinant vaiko raidą, jo įgūdžių kasmet gausės, jie tobulės [1]. Šiuo metu vykdoma daug klinikinių tyrimų, ieškant specifinio, į ligos patogenezę nukreipto gydymo INN turintiems pacientams.

Nors daugelis šių tyrimų rezultatų dar nėra patvirtinti ir aprobuoti, neabejotina, jog ateityje INN turinčių pacientų prognozė bus daug geresnė.

Klainfelterio sindromu sergantiems berniukams įprastai taikoma pakaitinė testosterono terapija. Tai ne tik panaikina androgenų deficitą, bet ir pagerina intelektines funkcijas: į tikslą nukreiptą mąstymą, pasitikėjimą savimi, sumažina nuovargį bei dirglumą [35]. Teigiama, jog Ternerio sindromą turinčių mergaičių pažintinės funkcijos taip pat pagerėja skyrus pakaitinę estrogenų terapiją [14].

Išsiaiškinus genetinę priežastį pradedamas kurti ir potencialus sindromui specializuotas gydymas. Pavyzdžiui, pernašos baltymų MCT8 (Allan-Herndon-Dudley sindromas) bei SLC6A8 (cerebrinis kreatino deficito sindromas 1) defektus bandoma gydyti skiriant egzogeninius pernašos baltymus ar kuriant alternatyvius pernašos būdus [35, 36].

Dažniausia su X chromosoma susijusios INN priežastis – lūžios X sindromas – sulaukia didelio dėmesio ieškant potencialaus gydymo. Nustačius, jog šio sindromo fenotipas gali būti susijęs su pertekline mGlu5 receptorių aktyvacija, pradėti tyrimai, atnešę daug vilčių teikiančių rezultatų. Nors gyvūnų modeliuose pastebėti drastiški fenotipo pokyčiai, klinikiniuose bandymuose su pacientais tokio pagerėjimo nustatyti kol kas nepavyko – pirmojo tyrimo metu pusė gydymą gaunančių asmenų pajuto hiperaktyvumo ir nerimo simptomų susilpnėjimą, tačiau vėlesni tyrimai parodė, jog tik pacientai su visiškai metilintu *FMR1* promotoriumi pajuto didesnę pagerėjimą [4]. Taip pat atliekami bandymai su GABA modulatoriais, vienas jų – *Arbaclofen* (GABA_B receptorių agonistas) pasirodė veiksmingas skiriant 5–11 m. vaikams didelėmis dozėmis, tačiau jo kūrimas buvo nutrauktas. *Acamprosate*, FDA patvirtintas vaistas, vartojamas alkoholio abstinencijai gydyti, pradiniuose tyrimuose taip pat buvo veiksmingas gerinant suaugusių pacientų komunikaciją, devynių iš dvylikos tyrime dalyvavusių vaikų hiperaktyvumo, socialinio atsako, dėmesio sutrikimo, komunikacijos testų rezultatai buvo geresni [4]. Klinikiniai bandymai parodė teigiamus rezultatus ir vartojant minocikliną, selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius, lovastatiną, litį, oksitociną, trofinetidą [4].

Kaip jau minėta, gilus Reto sindromo patloginės fiziologijos išaiškinimas lėmė pirmuosius gydymo tyrimus. Dvi tyrimų šakos apima neurobiologinius bei farmakologinius vais-

tus. Nors teoriškai galima pakaitinė MeCP2 baltymo ar *MECP2* geno terapija, susiduriama su sunkumais kontroliuoti nuo dozės priklausomą egzogeninio geno raišką, nes jo perteklius taip pat lemia INN bei kitus simptomus [38]. Daugiausia dėmesio sulaukę tyrimai taikiniu rinkosi nervinius signalinimo kelius bei tokius procesus kaip neuronų augimas. Išbandyti vaistai, veikiantys mitochondrijų funkciją, neurotransmiterių balansą [39]. Teigiamų rezultatų davę bandymai buvo atlikti su Bdnf (smegenų neurotrofiniu faktoriumi) (FDA patvirtinti vaistai išsėtinei sklerozei gydyti), tačiau šis faktorius turi silpną bioprieinamumą smegenims, tad tolesniais eksperimentais ieškoma tinkamo vaisto pateikimo smegenims. Priešingomis savybėmis pasižymi kitas vaistas – IGF-1, kurio bioprieinamumas yra daug geresnis, jo tyrimai taip pat davė teigiamų rezultatų, o šiuo metu vykdomi sėkmingi II fazės klinikiniai tyrimai su trofinetidu (*Neuren*). Įdomu, jog šis preparatas buvo veiksmingas ir lūžios X sindromą turintiems pacientams. Kiti galimi vaistai Reto sindromui gydyti – tai norepinefrino efektoriai, NMDA antagonistai bei mitochondrijų efektoriai [40]. Aprašomos ir nefarmakologinės gydymo strategijos, kurių žinomiausia – klajoklio nervo stimuliacija.

IŠVADOS

INN vis dar yra vienas iš mažiausiai suprastų neuropsichiatrinių sutrikimų [31]. Taip pat tai vienas labiausiai paplitusių šio tipo sutrikimų tarp vaikų ir paauglių [3]. INN yra dažna siuntimo pas vaikų neurologus bei genetikus priežastis, išlaidos jos tyrimams bei konsultavimui sudaro apie 5–10 % sveikatos priežiūros sąnaudų išsivysčiusiose šalyse [7]. Per pastaruosius 40 metų daug genų buvo susieta su INN – šių genų skaičius yra gero kaimo didesnis, nei anksčiau manyta. Buvo spėjimų, jog beveik visi sunkios INN atvejai gali būti nulemti pokyčių viename gene, tačiau pastebėjus, jog bendras neuronų raidos ir funkcijos sutrikdymas gali lemti tokį fenotipą, tikėtina, kad daugelis patogeninių genų variantų yra itin reti ar net vienietiniai. Šiuo metu skaičiuojama, jog apie 16 % visų berniukų INN atvejų yra susijusių su X chromosoma [6]. Tik išsiaiškinus tikslią ligos patogenezę ir pakitusių genų biologinę funkciją galima tikėtis potencialaus gydymo. ◆

Gauta: 2017 11 02
Priimta spaudai: 2017 12 28

Summary

X-LINKED INTELLECTUAL DISABILITY: LITERATURE REVIEW

Austėja Dapkutė, Eglė Preikšaitienė

Despite of many extensive studies held on an intellectual disability, it still remains one of the most mysterious neuropsychiatric disorders. The prevalence of an intellectual disability (2–3% of the population) and its variability induce active research of the etiology of this disorder. Frequently, such research directs to genetic causes of an intellectual disability. The epidemiology of an intellectual disability is quite astonishing – there are more males, affected by intellectual disability, than there are females. Such prevalence can explain extensive studies held on the research of X chromosome linked mutations potentially causing intellectual disorders.

After reviewing the most significant articles, published during the last 20 years, which investigate the linkage of X chromosome and intellectual disability, it was observed that there was a constant increase of genes, involved in X-linked intellectual disability. However, it is very difficult to interpret this result because with a notable improvement of laboratory equipment many genes were identified on other chromosomes, as well. During our research, we analysed the ratio between the number of already identified genes, related with intellectual disability on the chromosome and the amount of its protein coding sequences. As predicted, this ratio on X chromosome was 17.12% whereas on other chromo-

somes the average was 5.4% ($p < 0.00001$). In this review we are presenting a possible causation of such results, several main features of X chromosome and the most frequent and/or exciting examples of X chromosome and intellectual disability linking genetic syndromes.

Hence, there are many syndromes, characterised by X-linked intellectual disability. In this publication their classification and examples are presented. Currently ongoing clinical trials induce hope for patients with intellectual disability and their relatives. However, only when the complete pathogenesis and the function of mutated genes is known, productive studies of effective cure for intellectual disability may begin.

Keywords: intellectual disability, Fragile X syndrome, Rett syndrome, non-syndromic intellectual dissability, syndromic intellectual disordered.

LITERATŪRA

- Raugalė A, Bubnaitienė V, Ėmužytė R, Grinkevičiūtė D, Gurskis V, Kėvalas R, et al. Vaikų ligos. 4 tomas. Infekcinės ligos. Alerginės ligos. Imunodeficitu būklės. Reanimacija ir intensyvioji terapija. Vaikų elgesio ir psichikos sutrikimai. Vilniaus universiteto leidykla, 2005.
- Preikšaitienė E, Kasnauskienė J, Utkus A, Kučinskas V. Asmenų su intelektine negalia genetinio ištirimo gairės. *Neurol Semin* 2012; 16: 283–8.
- Knight SJJ. Genetics of mental retardation: an overview encompassing learning disability and intellectual disability. Karger Medical and Scientific Publishers, 2010.
- Ligsay A, Hagerman RJ. Review of targeted treatments in fragile X syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 2016; 5: 158–67.
- Raymond FL. X linked mental retardation: a clinical guide. *J Med Genet* 2006; 43: 193–200.
- Stevenson RE, Schwartz CE. X-linked intellectual disability: unique vulnerability of the male genome. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15: 361–8.
- Tarpey PS, Smith R, Pleasance E, Whibley A, Edkins S, Hardy C, et al. A systematic, large-scale resequencing screen of X-chromosome coding exons in mental retardation. *Nat Genet* 2009; 41: 535–43.
- Robert Finestra T, Gribnau J. X chromosome inactivation: silencing, topology and reactivation. *Curr Opin Cell Biol* 2017; 46: 54–61.
- Plenge RM, Stevenson RA, Lubs HA, Schwartz CE, Willard HF. Skewed X-chromosome inactivation is a common feature of X-linked mental retardation disorders. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 168–73.
- Morton NE. Genes for intelligence on the X chromosome. *J Med Genet* 1992; 29: 71.
- Bardoni B, Abekhouk S, Zongaro S, Melko M. Intellectual disabilities, neuronal posttranscriptional RNA metabolism, and RNA-binding proteins: three actors for a complex scenario. *Prog Brain Res* 2012; 197: 29–51.
- Castellví-Bel S, Milà M. Genes responsible for nonspecific mental retardation. *Mol Genet Metab* 2001; 72: 104–8.
- Chiurazzi P, Pirozzi F. Advances in understanding – genetic basis of intellectual disability. *F1000Research* 2016; 5.
- Hong D, Kent JS, Kesler S. Cognitive profile of Turner syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15: 270–8.
- Skakkebaek A, Moore PJ, Pedersen AD, Bojesen A, Kristensen MK, Fedder J, et al. The role of genes, intelligence, personality, and social engagement in cognitive performance in Klinefelter syndrome. *Brain Behav* 2017; 7: e00645.
- Boada R, Janusz J, Hutaff-Lee C, Tartaglia N. The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: A review of the literature including genetic and hormonal factors. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15: 284–94.
- Fukami M, Kirsch S, Schiller S, Richter A, Benes V, Franco B, et al. A member of a gene family on Xp22.3, VCX-A, is deleted in patients with X-linked nonspecific mental retardation. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 563–73.
- Jiao X, Wang Z, Kiledjian M. Identification of an mRNA-decapping regulator implicated in X-linked mental retardation. *Mol Cell* 2006; 24: 713–22.
- Lesca G, Sinilnikova O, Theuil G, Blanc J, Edery P, Till M. Xp22.3 microdeletion including VCX-A and VCX-B1 genes in an X-linked ichthyosis family: no difference in deletion size for patients with and without mental retardation. *Clin Genet* 2005; 67: 367–8.
- Londin ER, Adjianto J, Philp N, Novelli A, Vitale E, Perria C, et al. Donor splice-site mutation in CUL4B is likely cause of X-linked intellectual disability. *Am J Med Genet A* 2014; 164A(9): 2294–9.
- Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185–8.
- Ropers H-H, Hamel BCJ. X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 46–57.
- Ryan SG, Chance PF, Zou CH, Spinner NB, Golden JA, Smietana S. Epilepsy and mental retardation limited to females: an X-linked dominant disorder with male sparing. *Nat Genet* 1997; 17: 92–5.
- Caldas H, Herman GE. NSDHL, an enzyme involved in cholesterol biosynthesis, traffics through the Golgi and accumulates on ER membranes and on the surface of lipid droplets. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2981–91.
- Piton A, Michaud JL, Peng H, Aradhya S, Gauthier J, Mottron L, et al. Mutations in the calcium-related gene IL1RAPL1 are associated with autism. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 3965–74.
- Valnegri P, Montrasio C, Brambilla D, Ko J, Passafaro M, Sala C. The X-linked intellectual disability protein IL1RAPL1 regulates excitatory synapse formation by binding PTP and RhoGAP2. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 4797–809.
- Leprêtre F, Delannoy V, Froguel P, Vasseur F, Montpelier C. Dissection of an inverted X(p21.3q27.1) chromosome associated with mental retardation.

- Cytogenet Genome Res 2003; 101: 124–9.
28. Ehrhart F, Coort SLM, Cirillo E, Smeets E, Evelo CT, Curfs LMG. Rett syndrome – biological pathways leading from MECP2 to disorder phenotypes. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 158.
 29. Gomot M, Gendrot C, Verloes A, Raynaud M, David A, Yntema HG, et al. MECP2 gene mutations in non-syndromic X-linked mental retardation: phenotype-genotype correlation. *Am J Med Genet A* 2003; 123A(2): 129–39.
 30. National Fragile X Foundation. Fragile X Prevalence. fragilex.org/fragile-x/prevalence/ (accessed March 31, 2017).
 31. Battaglia A. Genetics of mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 117C: 1–2.
 32. Battaglia A, Bianchini E, Carey JC. Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. *Am J Med Genet* 1999; 82: 60–6.
 33. Vissers LELM, Vries BBA de, Veltman JA. Genomic microarrays in mental retardation: from copy number variation to gene, from research to diagnosis. *J Med Genet* 2010; 47: 289–97.
 34. Carvill GL, Mefford HC. Next-generation sequencing in intellectual disability. *J Pediatr Genet* 2015; 4: 128–35.
 35. Khalifa MM, Struthers JL. Klinefelter syndrome is a common cause for mental retardation of unknown etiology among prepubertal males. *Clin Genet* 2002; 61: 49–53.
 36. Verge CF, Konrad D, Cohen M, Di Cosmo C, Dumitrescu AM, Marcinkowski T, et al. Diiodothyropropionic acid (DITPA) in the treatment of MCT8 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4515–23.
 37. Bala PA, Foster J, Carvelli L, Henry LK. SLC6 Transporters: structure, function, regulation, disease association and therapeutics. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 197–219.
 38. Gadalla KK, Ross PD, Hector RD, Bahey NG, Bailey ME, Cobb SR. Gene therapy for Rett syndrome: prospects and challenges. *Future Neurol* 2015; 10: 467–84.
 39. Kaufmann WE, Stallworth JL, Everman DB, Skinner SA. Neurobiologically-based treatments in Rett syndrome: opportunities and challenges. *Expert Opin Orphan Drugs* 2016; 4: 1043–55.
 40. Wang H, Pati S, Pozzo-Miller L, Doering LC. Targeted pharmacological treatment of autism spectrum disorders: fragile X and Rett syndromes. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 55.