

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния



2024 Том 16 №2

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2024 Vol. 16 №2

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.183>

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Редкий генетический синдром Схюрс-Хоймакерса (синдром PACS1)

Т.В. Кожанова^{1,2}, С.С. Жилина^{1,2}, Т.И. Мещерякова^{1,2},
А.Д. Михайлова¹, А.И. Крапивкин¹, Н.Н. Заваденко²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы» (ул. Авиаторов, д. 38, Москва 119620, Россия)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

Для контактов: Татьяна Викторовна Кожанова, e-mail: vkozhanov@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Синдром нарушения развития нервной системы PACS1 (синдром Схюрс-Хоймакерса (англ. Schuurs-Hoeijmakers syndrome); MIM 615009) – редкое аутосомно-доминантное генетическое заболевание, характеризующееся задержкой развития, интеллектуальным дефицитом, дисморфическими чертами, а иногда и судорогами. В статье представлен клинический случай синдрома PACS1 у пациентки с задержкой психоречевого и моторного развития, эпилепсией и описанными вариантами в гене *PACS1* (rs398123009, chr11:6621120, c.607C>T, p.Arg203Trp). Знание молекулярных механизмов развития синдрома PACS1 важно не только для генотип-фенотипической корреляции, но и для разработки новых терапевтических подходов в лечении, которые могли бы улучшить качество жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Синдром Схюрс-Хоймакерса, задержка развития, эпилепсия, ген *PACS1*, полноэкзомное секвенирование.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 14.03.2024. В доработанном виде: 14.05.2024. Принята к печати: 10.06.2024. Опубликовано: 30.06.2024.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Михайлова А.Д., Крапивкин А.И., Заваденко Н.Н. Редкий генетический синдром Схюрс-Хоймакерса (синдром PACS1). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2024; 16 (2): 120–129. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.183>.

A rare genetic Schuurs-Hoeijmakers syndrome (PACS1 syndrome)

T.V. Kozhanova^{1,2}, S.S. Zhilina^{1,2}, T.I. Meshcheryakova^{1,2}, A.D. Mikhailova¹, A.I. Krapivkin¹, N.N. Zavadenko²

¹ Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (38 Aviators Str., Moscow 119620, Russia)

² Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanov Str., Moscow 117997, Russia)

Corresponding author: Tatyana V. Kozhanova, e-mail: vkozhanov@bk.ru

SUMMARY

PACS1 neurodevelopmental disorder (Schuurs-Hoeijmakers syndrome; MIM #615009) is a rare autosomal dominant genetic syndrome characterized by developmental delay, intellectual disability, dysmorphic features, and rare seizures. The article describes a clinical case of PACS1 syndrome in a female patient with developmental delay, speech disorder, motor development delay and epilepsy coupled to described variants in *PACS1* gene (rs398123009, chr11:6621120, c.607C>T, p.Arg203Trp). Knowing PACS1 syndrome molecular mechanisms is important not only for genotype-phenotypic correlation, but also for developing new therapeutic approaches that could improve the quality of patients' life.

KEYWORDS

Schuurs-Hoeijmakers syndrome, developmental delay, epilepsy, *PACS1* gene, exome sequencing.

ARTICLE INFORMATION

Received: 14.03.2024. Revision received: 14.05.2024. Accepted: 10.06.2024. Published: 30.06.2024.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Meshcheryakova T.I., Mikhailova A.D., Krapivkin A.I., Zavadenko N.N. A rare genetic Schuurs-Hoeijmakers syndrome (PACS1 syndrome). *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2024; 16 (2): 120–129 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.183>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Синдром нарушения развития нервной системы PACS1 – редкое аутосомно-доминантное генетическое заболевание, характеризующееся задержкой развития, интеллектуальным дефицитом, дисморфическими чертами, а иногда и судорогами [1–3].

Синдром PACS1 был впервые описан у двух пациентов в Нидерландах и Бельгии со схожими фенотипическими особенностями, умственной отсталостью и одинаковыми вариантами нуклеотидной последовательности в гене *PACS1* [2, 4]. В дальнейшем данный синдром был переименован по автору, сообщившему о нем впервые, как синдром Схюрс-Хоймакерса (Schuurs-Hoeijmakers syndrome; MIM 615009).

В настоящее время в мировой научной литературе описано 87 пациентов с нарушением развития нервной системы, обусловленным вариантами в гене *PACS1*. Наиболее частым был патогенный миссенс-вариант c.607C>T (p.R203W) [5]. Патогенность варианта подтверждена также сегрегационным анализом, в котором показано, что родители не были носителями, т.е. у всех больных мутация возникла *de novo*. Все описанные в базах данных и научных публикациях пациенты имеют характерный лицевой фенотип, задержку развития нервной системы с умственной отсталостью и психомоторными нарушениями [1–5].

В статье представлен клинический случай синдрома PACS1 у пациента с задержкой психоречевого, моторного развития и эпилепсией.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / CASE REPORT

Пробанд, девочка 11 лет, наблюдалась в психоневрологическом отделении ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы» (НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ) с диагнозом: «Эпилепсия фокальная, вероятно генетическая. Расходящееся содружественное альтернирующее косоглазие. Мышечная дистония».

Этические аспекты / Ethical aspects

Ведение пациентки осуществлялось сообразно принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, 2013 г.). От родителей девочки получено информированное согласие на проведение генетического исследования (полноэкзомное секвенирование). Фото ребенка для публикации не представлено в связи с отказом родителей.

Анамнез жизни / History of life

Ребенок от первой беременности, первых родов. Масса тела при рождении 3050 г, рост 50 см. Оценка по шкале Апгар 8/9. Девочка родилась доношенной, закричала сразу.

Анамнез заболевания / History of disease

Дебют заболевания с 3 мес: на фоне инфекционного процесса и снижения температуры в стационаре зафиксирован приступ (дрожание конечностей, потеря сознания).

ния с открытыми глазами). Далее приступы повторялись каждую ночь с длительностью до 2 мин, после приступа сон продолжался. В связи со статусным характером приступов ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Пациентка выписана на терапевтической дозе леветирацетама.

Медикаментозная ремиссия длилась 1,5 года. Далее приступы возобновились, к леветирацетаму добавили вальпроовую кислоту, затем зонисамид. При повышении дозировки вальпроовой кислоты ребенок стал вялым, малоактивным, постоянно лежал. В связи с этим препарат заменили на сультам и фенитоин. Через 5 мес частота приступов снизилась до 1 в 5–8 мес. С 3 до 5 лет на фоне проводимой противосудорожной терапии приступы стали учащаться до 1 раза в 1–2 мес, ребенок стал тяжелее выходить из приступа.

Данные MPT (возраст 5 лет) / MRI data (age 5 years)

По данным магнитно-резонансной томографии (MPT) головного мозга, проведенной в возрасте 5 лет на аппарате с индукцией магнитного поля 3 Тл со сверхпроводящим магнитом MEXL-3010/G5 (Toshiba, Япония), зарегистрированы признаки множественных мелких врожденных аномалий: дизгенезия мозолистого тела, частичная гипоплазия червя мозжечка, гипоплазии с корковой субатрофией переднего полюса левой височной доли, гипоплазия правой верхнечелюстной пазухи. Отмечены легкая асимметрия боковых желудочков, задержка миелинизации терминальных зон.

Госпитализация (возраст 11 лет) / Hospitalization (age 11 years)

Неврологический статус

На момент поступления ребенка в психоневрологическое отделение (возраст 11 лет) сознание ясное, судорог нет. Речь в виде простых слов. Глазные щели равные. Величина и симметрия зрачков: D=S. Менингеальный синдром не выявлен. Нистагм отсутствует. Движение глазных яблок в полном объеме. Роговичные рефлексы: D=S. Фотореакции зрачков живые. Поля зрения не изменены. Мимика симметричная. Слух не нарушен. Глотание и фонация не изменены. Нарушений чувствительности нет. Мышечная сила не изменена. Мышечный тонус повышен по типу дистонии. Сухожильные рефлексы повышены. Ходит на пальцах.

Видео-ЭЭГ-мониторинг с записью сна

Электроэнцефалография (ЭЭГ) с видеомониторингом выполнена на модульной нейродиагностической системе NicoletOne (Viasys Healthcare, США).

Основной ритм представлен нерегулярным, неустойчивым альфа-ритмом частотой 7 Гц, амплитудой 60 мкВ, с правильным зональным градиентом. Зональные разли-

чия выражены отчетливо. Медленноволновая активность диффузная, с высоким индексом, преимущественно в виде тета-колебаний, по амплитуде не превышающих фоновую ритмику. Регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность в виде комплексов «пик – медленная волна» амплитудой до 200 мкВ (во сне до 350 мкВ): в левых височно-теменно-затылочных, левых переднебоковых, левых заднебоковых, левых височных, передних вертексных, правых центрально-лобно-теменных, правых лобных отделах. Индекс представленности в бодрствовании варьируется от низких до средних значений, во сне повышается до 80–90%. Эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов за время исследования не зарегистрировано (рис. 1).

Фенотипические особенности

Рост 126 см, масса тела 27,5 кг (гипостатура). Наследственность со стороны отца неотягощена. В семье по линии матери удвоение почек с обеих сторон наблюдается в двух поколениях.

Осмысленный контакт затруднен. Команд не выполняет. Речь состоит из отдельных коротких слов. Фраз нет. Взгляд в глаза фиксирует кратковременно. Контакта избегает. Действует по собственной мотивации. Страбизм альтернирующий, расходящийся. Гипертелоризм. Короткий нос. Диспластичные ушные раковины. Макростомия. Рот приоткрыт. Язык часто вне полости рта. Аномалия прикуса. Широкие выступающие резцы на верхней челюсти. Стереотипии. Дистония. Ходит на пальцах. Деформированные стопы и ногтевые пластинки. Ограничение подвижности в голеностопных суставах. Навыки опрятности частично привиты. Порок развития почек (три почки).

Полноэкзомное секвенирование / Full-exome sequencing

Полноэкзомное секвенирование выполнено в генетической лаборатории ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»¹. Геномная ДНК выделена методом лизиса клеток с последующей очисткой на стекловолоконных фильтрах (реактивы QIAamp DNA Mini Kit – Qiagen, Нидерланды), затем использована для приготовления геномных библиотек для массового параллельного секвенирования (NEBNext Ultra II – New England BioLabs, США). Из полученных библиотек методом гибридизации отобраны только те участки ДНК, которые соответствуют экзонам генов и сайтам сплайсинга (SureSelect AllExon V7, Agilent Technologies, США). Далее проведено определение их нуклеотидной последовательности на секвенаторе HiSeq 1500 (Illumina, США) (реактивы HiSeq Rapid SBS Kit v2).

Выявлен ранее описанный вариант нуклеотидной последовательности в 4-м экзоне гена *PACS1* в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 203-й позиции белка (rs398123009, chr11:6621120, c.607C>T, p.Arg203Trp). Варианты нуклеотидной последовательности в гене *PACS1* в гетерозиготном состоянии

¹ Научно-исследовательская работа Департамента здравоохранения г. Москвы. Тема № 123031700070-8 от 17.03.2023 г. «Персонализированный подход к диагностике, лечению и профилактике инвалидирующих заболеваний у детей с врожденной и приобретенной патологией в многопрофильной педиатрической клинике».

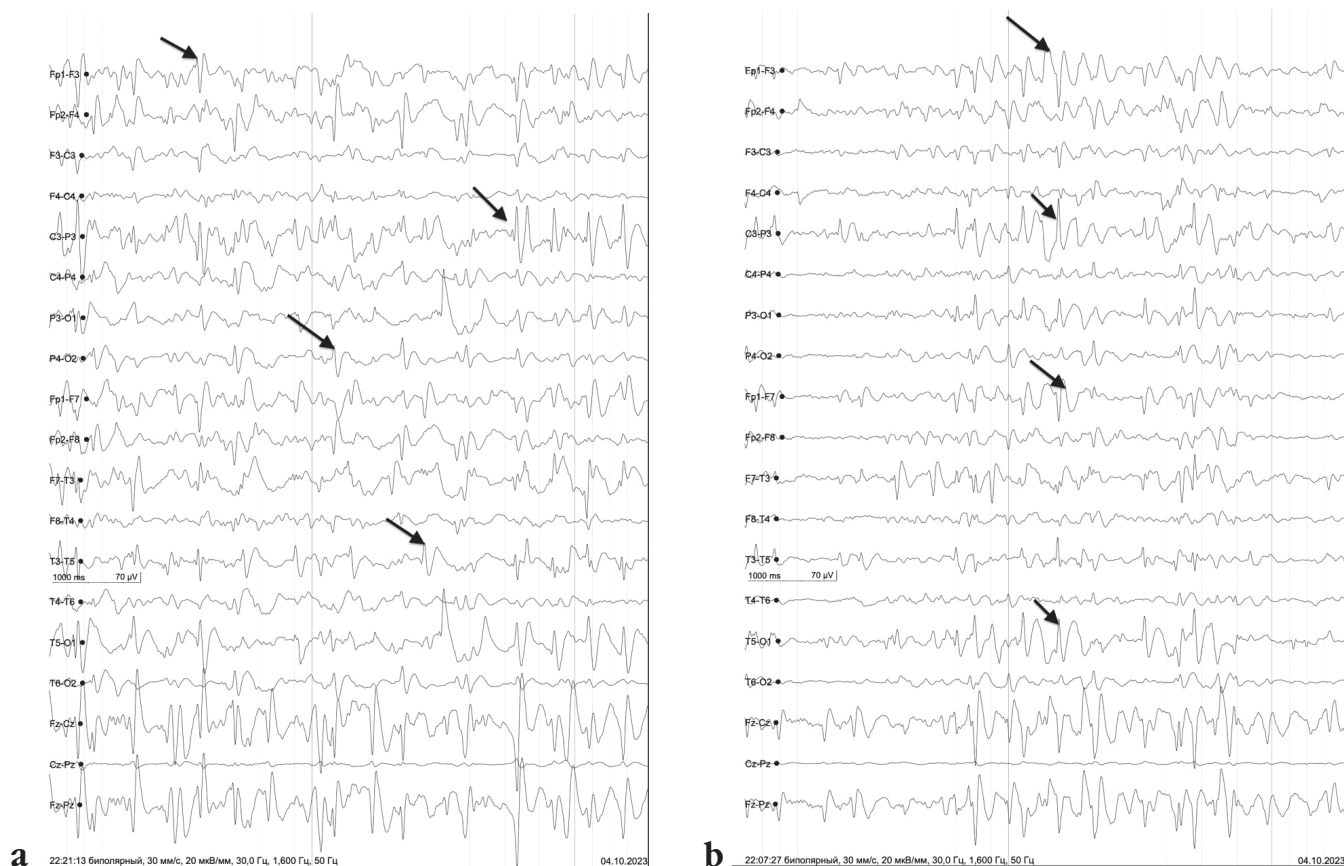


Рисунок 1. Результаты электроэнцефалографии (а, б): стрелками показана мультирегиональная эпилептиформная активность, представленная комплексами «пик – медленная волна» амплитудой до 200 мкВ (во сне до 350 мкВ), в левых височно-теменно-затылочных, левых переднебоковых, левых заднебоковых, левых височных, передних вертексных, правых центрально-лобно-теменных, правых лобных отделах

Figure 1. Electroencephalography data (a, b): arrows denote multiregional epileptiform activity in the form of peak-slow wave complexes with an amplitude of up to 200 μ V (in sleep, up to 350 μ V), in the left temporo-parietal-occipital, left anterior frontal, left posterior frontal, left temporal, anterior vertex, right central-frontoparietal, right frontal regions

описаны у пациентов с синдромом Схюрс-Хоймакерса, что предполагает аутосомно-доминантный тип наследования. Частота выявленного варианта нуклеотидной последовательности в контрольной выборке gnomAD составляет 0,0006%, в европейской популяции – 0%. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в российской выборке RUSeq и описан как патогенный в базе данных ClinVar (ID 39581), упоминается в научной литературе [6, 7] у пациентов с синдромом Схюрс-Хоймакерса.

Поскольку выявленный вариант представлен в базе данных и научной литературе, его следует расценивать согласно критериям Американской коллегии медицинской генетики и геномики (англ. American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) как патогенный (сегрегационный анализ не проводился).

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Синдром PACS1 включен в группу генетических нарушений клеточного транспорта (рис. 2) [8]. Хотя его клиническая характеристика хорошо описана, в научной ли-

тературе мало данных о патомолекулярных механизмах развития заболевания. Измененный вследствие мутации в гене *PACS1* сортировочный белок кластера фосфоуриновой кислоты принадлежит к семейству белков – регуляторов мембранного и белкового транспорта [9].

Первоначально белок PACS1 был обнаружен в 1998 г. [10] и описан у беспозвоночных [11] и позвоночных [12] животных. У представителей низших видов есть только один ген семейства *PACS*, однако в процессе эволюции с появлением позвоночных ген *PACS* был дублирован, в результате чего появились гены *PACS1* и *PACS2* [12].

PACS1 – многофункциональный регулятор мембранного транспорта, играющий важную роль в поддержании клеточного гомеостаза [10, 12]. Первоначальной его функцией была транспортировка нескольких белков между эндосомами и сетью Гольджи [9]. Однако в последние несколько лет показаны новая роль белка как регулятора потока Ca^{2+} и влияние его на стабильность генома [12–14].

Ген *PACS1* картирован в локусе q13.1 хромосомы 11 и включает 24 экзона [15]. Он широко экспрессируется в тканях человека [16]. Согласно базам данных BrainSpan

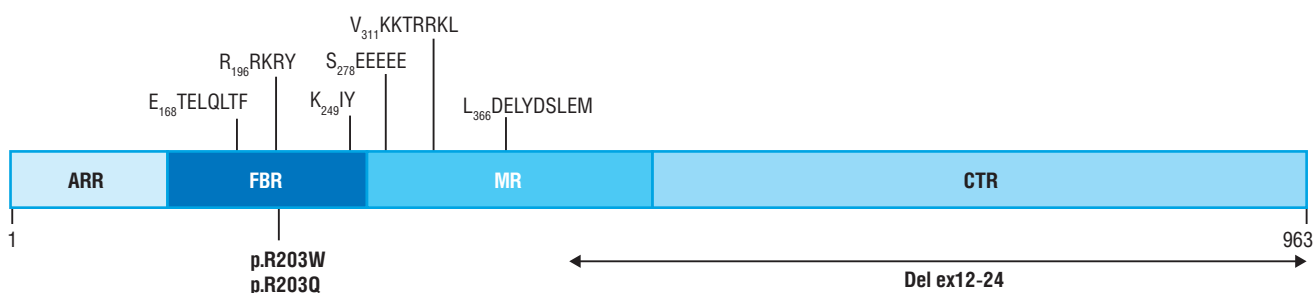


Рисунок 2. Схематическое изображение белка PACS1. Ключевые последовательности и патологические варианты [8]. ARR (англ. atrophin-related region) – регион, связанный с атрофином; FBR (англ. furin-binding region) – фурин-связывающий регион; MR (англ. middle region) – средний регион; CTR (англ. C-terminal region) – C-концевой регион

Figure 2. A schematically represented PACS1 protein. Key sequences and pathological variants [8]. ARR – atrophin-related region; FBR – furin-binding region; MR – middle region; CTR – C-terminal region

и EvoDevo экспрессия мРНК повышена во внутриутробном периоде во время развития головного мозга и мозжечка плода с последующим снижением после рождения и незначительным увеличением в период полового созревания [15, 16]. Показана важность уровня экспрессии гена в тканях тестикул в период полового созревания [17, 18]. Такое специфическое распределение экспрессии гена в тканях может объяснять некоторые клинические проявления синдрома PACS1.

Все описанные в базах данных и научной литературе пациенты имеют задержку развития нервной системы с умственной отсталостью и моторными нарушениями. Клинические проявления варьируются от легкой до тяжелой степени выраженности [1–5]. Нарушение речи наблюдается практически у всех больных, в отличие от задержки моторного развития. Гипотония отмечается примерно у трети пациентов и с течением времени становится менее выраженной [1–5]. Тем не менее один описанный больной самостоятельно не ходил. У пациентов с патогенными вариантами в гене *PACS1* отмечены и нарушения поведения различной степени выраженности. Судороги, в большинстве случаев тонико-клонические, описаны в 60% наблюдений и контролируются противоэpileптическими препаратами. По данным МРТ у пациентов с синдромом PACS1 определяли аномалии мозжечка, вентрикуломегалию, гидроцефалию или атрофию мозолистого тела [1–5].

Помимо неврологических расстройств у больных с вариантом с.607C>T (p.R203W) наблюдается характерный лицевой фенотип, который легко распознается врачом: полные и арочные брови, гипертелоризм с наклоненными вниз глазами, длинные ресницы, выпуклый нос, плоский фильтр и низко посаженные большие уши [1, 2].

Пациенты также могут иметь врожденные пороки сердца (дефекты перегородки) и глаз (колобома), аномалии скелета (аномальная форма черепа), крипторхизм или проблемы с питанием и другие нарушения [1, 2]. Фенотип нашей пациентки с вариантом с.607C>T (p.R203W) в сравнении с больными, описанными J.H.M. Schuurs-Hoeijmakers et al. в 2016 г. [2], представлен в **таблице 1**.

Из известных на данный момент 87 случаев с вариантами в гене *PACS1* наиболее частым был патогенный миссенс-вариант с.607C>T (p.R203W). Патогенность ва-

рианта подтверждена также сегрегационным анализом, в котором показано, что родители не были носителями, т.е. у всех пациентов мутация возникла *de novo*. У одного больного выявлен другой патогенный вариант – с.608G>A (p.R203Q) [1, 2, 5], однако клинические проявления у всех были схожие. В дальнейшем было идентифицировано два новых миссенс-варианта, один из которых депонирован в базе данных ClinVar (с.1574G>A; p.R525K) и его связь с синдромом PACS1 еще необходимо изучить [19]. Другой вариант выявлен у пациента с расстройствами аутистического спектра (p.R245W) без специфического фенотипа, характерного для синдрома PACS1 [20].

Помимо миссенс-вариантов в гене *PACS1* описаны мультиэкзонные делеции [21]. Y. Liu et al. обнаружили у четырех членов родословной трех поколений делецию 12–24-го экзонов в гене *PACS1*. Однако фенотип для этого варианта был мягче, с незначительной когнитивной задержкой и нарушением речи [21]. Более того, в нескольких базах данных сообщается также о хромосомных перестройках, в которых участвует ген *PACS1* (ClinVar, DECIPHER) [19, 22].

При проведении фенотип-генотипических корреляций описанного нами случая с клиническими проявлениями данного синдрома у пациентов с тем же вариантом в гене *PACS1*, данные по которым опубликованы, клинические картины были схожи.

Таким образом, синдром PACS1 следует рассматривать у лиц со следующими клиническими проявлениями:

- задержка развития и/или умственная отсталость, обычно умеренная, хотя диапазон проявления может варьироваться от легкой до тяжелой степени выраженности;
- гипотония;
- трудности с кормлением;
- эпилепсия (парциальные и тонико-клонические судороги, часто с ранним или инфантильным началом, хорошо контролируемые препаратами);
- особенности поведения (например, расстройства аутистического спектра, истерия, агрессия), дружелюбный характер у пациентов всех возрастов;
- характерные черты лица (например, гипертелоризм, наклоненные вниз глазные щели, выпуклый кончик носа, низко посаженные уши, гладкий желобок, широкий рот

Таблица 1. Фенотипические особенности пациентов с вариантом с.607C>T в гене *PACS1* (по данным [2]) в сравнении с описанным случаем

Table 1. Phenotypic features of patients with *PACS1* gene c.607C>T variant (after [2]) compared to described case

Признак / Sign	Пациенты, описанные J.H.M. Schuurs-Hoeijmakers et al. (n=19) [2] / Patients described by J.H.M. Schuurs-Hoeijmakers et al. (n=19) [2]	Описанная нами пациентка / Current patient case
Возраст / Age	2–21 год / 2–21 years	11 лет / 11 years
Пол / Gender	7 женщин, 12 мужчин / 7 females, 12 males	Женский / Female
Микроцефалия / Microcephaly	3 пациента / 3 patients	Нет / No
Недостаточность питания / Malnutrition	5 пациентов / 5 patients	Нет / No
Отказ от приема пищи / Food aversion	11 пациентов / 11 patients	Избирательна в еде / Selective in food
Рефлюкс / Reflux	6 пациентов / 6 patients	Нет / No
Отставание в развитии / интеллектуальный дефицит // Developmental delay / intellectual deficit	19 пациентов / 19 patients	Да / Yes
Выраженное нарушение речи / Severe speech impairment	19 пациентов / 19 patients	Да / Yes
Расстройство аутистического спектра / Autism spectrum disorder	6 пациентов / 6 patients	Да / Yes
Судороги / Convulsions	12 пациентов / 12 patients	Да / Yes
Гипотония / Hypotension	8 пациентов / 8 patients	Дистония. Ходьба на пальцах / Dystonia. Toe walking
Истерика/агрессия // Hysteria/aggression	10 пациентов / 10 patients	Да / Yes
Структурные аномалии головного мозга / Structural brain abnormalities	12 пациентов / 12 patients	Да / Yes
Дисморфические черты лица / Dysmorphic facial features	19 пациентов / 19 patients	Да / Yes
Воронкообразная деформация грудной клетки / Funnel chest	3 пациента / 3 patients	Нет / No
Сколиоз / Scoliosis	2 пациента / 2 patients	Нарушение осанки / Impaired posture
Клинодактилия 5-го пальца / Clinodactyly of the 5 th finger	4 пациента / 4 patients	Нет / No
Аномальная форма черепа / Abnormal skull shape	5 пациентов / 5 patients	Нет / No
Врожденные пороки сердца / Congenital heart disorder	8 пациентов / 8 patients	Нет / No
Колобома / Coloboma	2 пациента / 2 patients	Нет / No
Поперечная ладонная складка / Transverse palmar crease	4 пациента / 4 patients	Бедная дерматоглифика / Poor dermatoglyphics
Аномалия почек / Kidney abnormality	3 пациента / 3 patients	Три почки / Three kidneys
Аномалии глаз / Eye abnormalities	8 пациентов / 8 patients	Страбизм / Strabismus
Крипторхизм / Cryptorchidism	6 пациентов / 6 patients	Нет / No
Запор / Constipation	9 пациентов / 9 patients	Периодически / Periodic
Широко расставленные соски / Wide-spaced nipples	3 пациента / 3 patients	Нет / No
Пупочная/паховая грыжа // Umbilical/inguinal hernia	3 пациента / 3 patients	Нет / No
Плоскостопие / Platypodia	4 пациента / 4 patients	Полая стопа (<i>pes cavus</i>) Hollow foot (<i>pes cavus</i>)

с опущенными уголками, широко расставленные зубы);
– врожденные пороки сердца (например, дефекты межпредсердной, межжелудочковой перегородок, открытый артериальный проток).

На сегодняшний день терапия синдрома *PACS1* симптоматическая и требует мультидисциплинарного подхода со стороны специалистов разных профилей (невролог, реабилитолог, психиатр, гастроэнтеролог, кардиолог и др.). В последние годы разрабатываются таргетные

подходы к лечению некоторых редких заболеваний. В этом направлении синдром *PACS1* является хорошим кандидатом [23], поскольку большинство пациентов являются носителями одного и того же варианта нуклеотидной последовательности, который оказывает влияние на белок в виде усиления функции или доминантного негативного эффекта [24]. Однако высокий уровень экспрессии гена *PACS1* в течение развития мозга плода может ограничить эффективность лечения [17, 18].

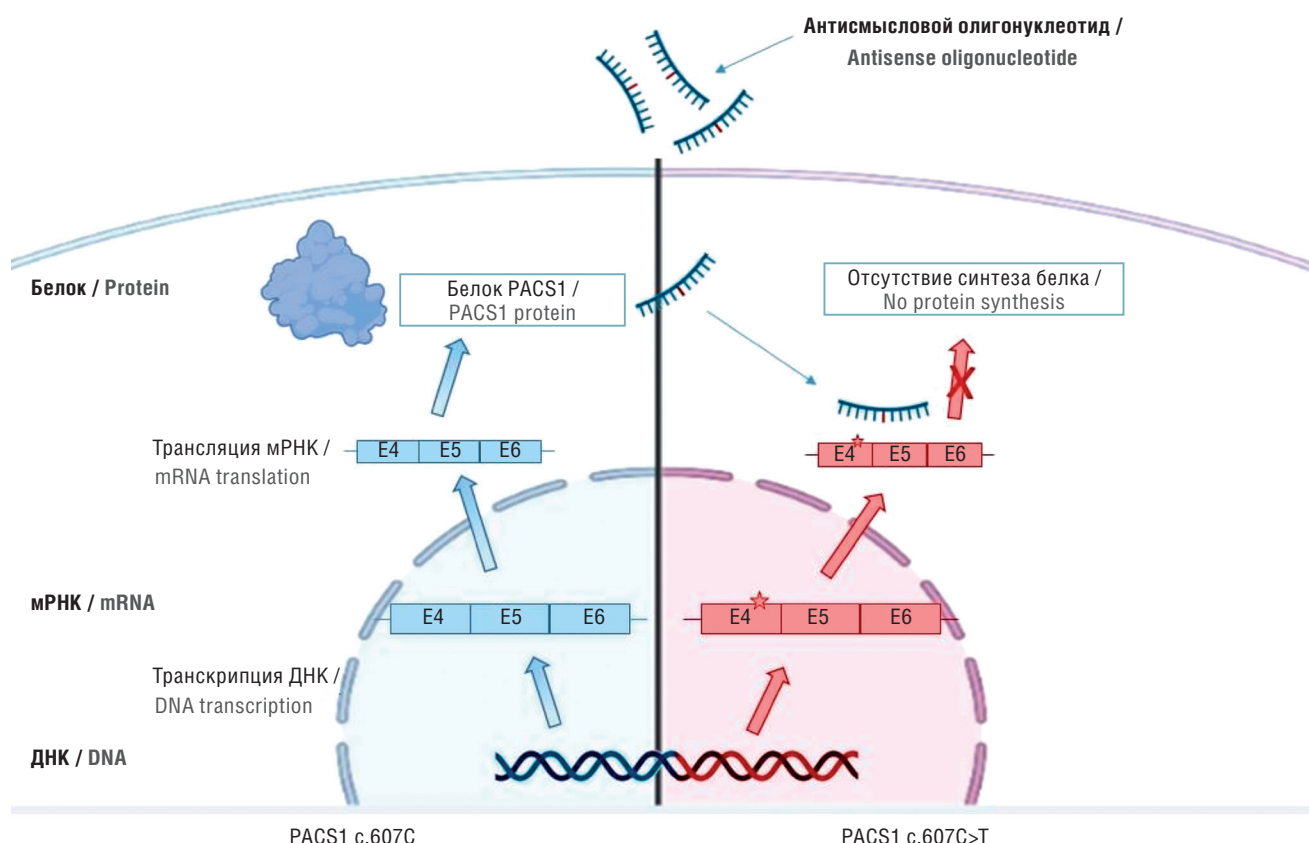


Рисунок 3. Схематическое изображение механизма терапии антисмысловыми олигонуклеотидами для избегания трансляции мутантного белка PACS1 [27].

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

Figure 3. A schematically depicted mechanism of antisense oligonucleotide therapy for abrogating mutant PACS1 protein translation [27].

mRNA – matrix ribonucleic acid; DNA – deoxyribonucleic acid

В настоящее время существует четыре подхода: использование антисмысловых олигонуклеотидов или ингибиторов HDAC6 [25, 26] находится в процессе изучения, исследование двух других зависит от прогресса в изучении 3D-структуры белка PACS1. Антисмысловые олигонуклеотиды могут специфически нацеливаться на мутантную мРНК PACS1, избегая трансляции патологического белка (рис. 3) [27]. Однако они неспособны преодолевать гематоэнцефалический барьер и требуют прямого воздействия на центральную нервную систему путем их интратекальной доставки [28]. В этом смысле интересно исследование, проведенное G. Thomas et al. [25]. Авторы предлагают конкретно воздействовать на HDAC6 путем его подавления. Применение общего или селективного ингибитора HDAC6 восстанавливает нормальный клеточный фенотип [25]. Наконец, рассматривается возможность разработки еще двух подходов, ориентированных на конкретную таргетную направленность мутированного белка PACS1. Химеры, нацеленные на протеолиз, связываются одновременно с белком-мишенью и лигазой E3, образуя тройной комплекс, который способствует убиквитинированию интересующего белка, тем самым индуцируя протеасомальную деградацию [29]. С другой стороны, использование молекул, специфически связывающихся с мутант-

ным PACS1, – еще один способ деградации белка. Однако развитие обеих технологий требует знания 3D-структуры белка PACS1 и различий между белками дикого и мутировавшего типов PACS1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Знание молекулярных механизмов развития синдрома PACS1 важно не только для генотип-фенотипической корреляции, но и для разработки новых терапевтических подходов в лечении, которые могли бы улучшить качество жизни пациентов. Принимая во внимание фенотипическую вариабельность и генетическую гетерогенность заболеваний, в основе которых лежит нарушение развития нервной системы, их диагностика часто вызывает затруднения.

Нами представлен клинический случай редкого генетического синдрома Схюрс-Хоймакерса (синдром PACS1), обусловленного вариантом в гене *PACS1*, который расширяет фенотипический спектр при данной патологии. С целью поиска причины заболевания, постановки молекулярного диагноза, а также принятия решения о тактике ведения таких пациентов необходимо выполнение генетического тестирования методом полноэкзомного или полногеномного секвенирования.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Van Nuland A., Reddy T., Quassem F., et al. PACS1-neurodevelopmental disorder: clinical features and trial readiness. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16 (1): 386. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02001-1>.
2. Schuurs-Hoeijmakers J.H.M., Landsverk M.L., Foulds N., et al. Clinical delineation of the PACS1-related syndrome – report on 19 patients. *Am J Med Genet A.* 2016; 170 (3): 670–5. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37476>.
3. Schuurs-Hoeijmakers J.H.M., Oh E.C., Vissers L.E.L.M., et al. Recurrent de novo mutations in PACS1 cause defective cranial-neural-crest migration and define a recognizable intellectual disability syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012; 91 (6): 1122–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.10.013>.
4. Lusk L., Smith S., Martin C., et al. PACS1 neurodevelopmental disorder. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., et al. (Eds.) *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2020.
5. Arnedo M., Ascaso Á., Latorre-Pellicer A., et al. Molecular basis of the Schuurs-Hoeijmakers syndrome: what we know about the gene and the PACS-1 protein and novel therapeutic approaches. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (17): 9649. <https://doi.org/10.3390/ijms23179649>.
6. Tenorio-Castaño J., Morte B., Nevado J. Schuurs-Hoeijmakers syndrome (PACS1 neurodevelopmental disorder): seven novel patients and a review. *Genes.* 2021; 12 (5): 738. <https://doi.org/10.3390/genes12050738>.
7. Dutta A.K. Schuurs-Hoeijmakers syndrome in a patient from India. *Case Reports Am J Med Genet A.* 2019; 179 (4): 522–4. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61058>.
8. García-Cazorla A., Oyarzábal A., Saudubray J.M., et al. Genetic disorders of cellular trafficking. *Trends Genet.* 2022; 38 (7): 724–51. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.02.012>.
9. Youker R.T., Shinde U., Day R., Thomas G. At the crossroads of homeostasis and disease: roles of the PACS proteins in membrane traffic and apoptosis. *Biochem J.* 2009; 421 (1): 1–15. <https://doi.org/10.1042/BJ20081016>.
10. Wan L., Molloy S.S., Thomas L., et al. PACS-1 defines a novel gene family of cytosolic sorting proteins required for trans-Golgi network localization. *Cell.* 1998; 94 (2): 205–16. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81420-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81420-8).
11. Sieburth D., Ch'ng Q., Dybbs M., et al. Systematic analysis of genes required for synapse structure and function. *Nature.* 2005; 436 (7050): 510–7. <https://doi.org/10.1038/nature03809>.
12. Thomas G., Aslan J.E., Thomas L., et al. Caught in the act – protein adaptation and the expanding roles of the PACS proteins in tissue homeostasis and disease. *J Cell Sci.* 2017; 130 (11): 1865–76. <https://doi.org/10.1242/jcs.199463>.
13. Nair-Gill E., Bonora M., Zhong X., et al. Calcium flux control by Pacs1-Wdr37 promotes lymphocyte quiescence and lymphoproliferative diseases. *EMBO J.* 2021; 40 (9): e104888. <https://doi.org/10.15252/emboj.2020104888>.
14. Mani C., Tripathi K., Luan S., et al. The multifunctional protein PACS-1 is required for HDAC2- and HDAC3-dependent chromatin maturation and genomic stability. *Oncogene.* 2020; 39 (12): 2583–96. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1167-x>.
15. Ensembl. Gene: PACS1 ENSG00000175115. URL: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000175115;r=11:66070272-66244744 (дата обращения 22.01.2024).
16. GTEx Portal. PACS1. ENSG00000175115.11. URL: <https://gtexportal.org/home/gene/PACS1> (дата обращения 22.01.2024).
17. Cardoso-Moreira M., Halbert J., Vallotton D., et al. Gene expression across mammalian organ development. *Nature.* 2019; 571 (7766): 505–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1338-5>.
18. Evo-devo mammalian organs. Gene PACS1. URL: <https://apps.kaessmannlab.org/evo devo app/> (дата обращения 22.01.2024).
19. ClinVar. PACS1[gene]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=PACS1%5Bgene%5D&redir=gene> (дата обращения 22.01.2024).
20. Lim E.T., Uddin M., De Rubeis S., et al. Rates, distribution and implications of postzygotic mosaic mutations in autism spectrum disorder. *Nat Neurosci.* 2017; 20 (9): 1217–24. <https://doi.org/10.1038/nn.4598>.
21. Liu Y., Ding H., Yan T., et al. A novel multi-exon deletion of PACS1 in a three-generation pedigree: supplements to PACS1 neurodevelopmental disorder spectrum. *Front Genet.* 2021; 12: 690216. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.690216>.
22. DECIPHER. PACS1 11:66070272-66244744. URL: <https://www.deciphergenomics.org/gene/PACS1/overview/clinical-info> (дата обращения 22.01.2024).
23. Rylaarsdam L., Reddy T., Guemez-Gamboa A. In search of a cure: PACS1 Research Foundation as a model of rare disease therapy development. *Trends Genet.* 2022; 38 (2): 109–12. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.10.010>.
24. Rylaarsdam L., Guemez-Gamboa A. A gain-of-function recurrent missense variant leads to a GABAergic/glutamatergic imbalance in a forebrain organoid model of PACS1 syndrome. *bioRxiv.* 2022.05.13.491892. <https://doi.org/10.1101/2022.05.13.491892>.
25. Thomas G., Thomas L., Villar-Pazos S. Methods of treating PACS1 and PACS2 syndromes. WO 2020/018647 A1. URL: <https://patents.google.com/patent/WO2020018647A1/en> (дата обращения 22.01.2024).
26. PACS1 Foundation. Research Areas. URL: <https://www.pacs1foundation.org/research> (дата обращения 22.01.2024).
27. Rinaldi C., Wood M.J.A. Antisense oligonucleotides: the next frontier for treatment of neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14 (1): 9–21. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.148>.
28. Mendonça M.C.P., Kont A., Aburto M.R., et al. Advances in the design of (nano)formulations for delivery of antisense oligonucleotides and small interfering RNA: focus on the central nervous system. *Mol Pharm.* 2021; 18 (4): 1491–506. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c01238>.
29. Deshaies R.J. Protein degradation: prime time for PROTACs. *Nat Chem Biol.* 2015; 11 (9): 634–5. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1887>.

REFERENCES:

1. Van Nuland A., Reddy T., Quassem F., et al. PACS1-neurodevelopmental disorder: clinical features and trial readiness. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16 (1): 386. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02001-1>.
2. Schuurs-Hoeijmakers J.H.M., Landsverk M.L., Foulds N., et al. Clinical delineation of the PACS1-related syndrome – report on 19 patients. *Am J Med Genet A.* 2016; 170 (3): 670–5. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37476>.
3. Schuurs-Hoeijmakers J.H.M., Oh E.C., Vissers L.E.L.M., et al. Recurrent de novo mutations in PACS1 cause defective cranial-neural-crest migration and define a recognizable intellectual disability syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012; 91 (6): 1122–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.10.013>.
4. Lusk L., Smith S., Martin C., et al. PACS1 neurodevelopmental disorder. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., et al. (Eds.) *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2020.
5. Arnedo M., Ascaso Á., Latorre-Pellicer A., et al. Molecular basis of the Schuurs-Hoeijmakers syndrome: what we know about the gene and the PACS-1 protein and novel therapeutic approaches. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (17): 9649. <https://doi.org/10.3390/ijms23179649>.
6. Tenorio-Castaño J., Morte B., Nevado J. Schuurs-Hoeijmakers syndrome (PACS1 neurodevelopmental disorder): seven novel patients and a review. *Genes.* 2021; 12 (5): 738. <https://doi.org/10.3390/genes12050738>.
7. Dutta A.K. Schuurs-Hoeijmakers syndrome in a patient from India. *Case Reports Am J Med Genet A.* 2019; 179 (4): 522–4. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61058>.
8. García-Cazorla A., Oyarzábal A., Saudubray J.M., et al. Genetic disorders of cellular trafficking. *Trends Genet.* 2022; 38 (7): 724–51. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.02.012>.
9. Youker R.T., Shinde U., Day R., Thomas G. At the crossroads of

- homeostasis and disease: roles of the PACS proteins in membrane traffic and apoptosis. *Biochem J.* 2009; 421 (1): 1–15. <https://doi.org/10.1042/BJ20081016>.
10. Wan L., Molloy S.S., Thomas L., et al. PACS-1 defines a novel gene family of cytosolic sorting proteins required for trans-Golgi network localization. *Cell.* 1998; 94 (2): 205–16. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81420-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81420-8).
 11. Sieburth D., Ch'ng Q., Dybbs M., et al. Systematic analysis of genes required for synapse structure and function. *Nature.* 2005; 436 (7050): 510–7. <https://doi.org/10.1038/nature03809>.
 12. Thomas G., Aslan J.E., Thomas L., et al. Caught in the act – protein adaptation and the expanding roles of the PACS proteins in tissue homeostasis and disease. *J Cell Sci.* 2017; 130 (11): 1865–76. <https://doi.org/10.1242/jcs.199463>.
 13. Nair-Gill E., Bonora M., Zhong X., et al. Calcium flux control by Pacs1-Wdr37 promotes lymphocyte quiescence and lymphoproliferative diseases. *EMBO J.* 2021; 40 (9): e104888. <https://doi.org/10.15252/embj.2020104888>.
 14. Mani C., Tripathi K., Luan S., et al. The multifunctional protein PACS-1 is required for HDAC2- and HDAC3-dependent chromatin maturation and genomic stability. *Oncogene.* 2020; 39 (12): 2583–96. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1167-x>.
 15. Ensembl. Gene: PACS1 ENSG00000175115. Available at: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000175115;r=11:66070272-66244744 (accessed 22.01.2024).
 16. GTEx Portal. PACS1. ENSG00000175115.11. Available at: <https://gtexportal.org/home/gene/PACS1> (accessed 22.01.2024).
 17. Cardoso-Moreira M., Halbert J., Vallotton D., et al. Gene expression across mammalian organ development. *Nature.* 2019; 571 (7766): 505–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1338-5>.
 18. Evo-devo mammalian organs. Gene PACS1. Available at: <https://apps.kaessmannlab.org/evo devo app/> (accessed 22.01.2024).
 19. ClinVar. PACS1[gene]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=PACS1%5Bgene%5D&redir=gene> (accessed 22.01.2024).
 20. Lim E.T., Uddin M., De Rubeis S., et al. Rates, distribution and implications of postzygotic mosaic mutations in autism spectrum disorder. *Nat Neurosci.* 2017; 20 (9): 1217–24. <https://doi.org/10.1038/nn.4598>.
 21. Liu Y., Ding H., Yan T., et al. A novel multi-exon deletion of PACS1 in a three-generation pedigree: supplements to PACS1 neurodevelopmental disorder spectrum. *Front Genet.* 2021; 12: 690216. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.690216>.
 22. DECIPHER. PACS1 11:66070272-66244744. Available at: <https://www.deciphergenomics.org/gene/PACS1/overview/clinical-info> (accessed 22.01.2024).
 23. Rylaarsdam L., Reddy T., Guemez-Gamboa A. In search of a cure: PACS1 Research Foundation as a model of rare disease therapy development. *Trends Genet.* 2022; 38 (2): 109–12. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.10.010>.
 24. Rylaarsdam L., Guemez-Gamboa A. A gain-of-function recurrent missense variant leads to a GABAergic/glutamatergic imbalance in a forebrain organoid model of PACS1 syndrome. *bioRxiv.* 2022.05.13.491892. <https://doi.org/10.1101/2022.05.13.491892>.
 25. Thomas G., Thomas L., Villar-Pazos S. Methods of treating PACS1 and PACS2 syndromes. WO 2020/018647 A1. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2020018647A1/en> (accessed 22.01.2024).
 26. PACS1 Foundation. Research Areas. Available at: <https://www.pacs1foundation.org/research> (accessed 22.01.2024).
 27. Rinaldi C., Wood M.J.A. Antisense oligonucleotides: the next frontier for treatment of neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14 (1): 9–21. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.148>.
 28. Mendonça M.C.P., Kont A., Aburto M.R., et al. Advances in the design of (nano)formulations for delivery of antisense oligonucleotides and small interfering RNA: focus on the central nervous system. *Mol Pharm.* 2021; 18 (4): 1491–506. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c01238>.
 29. Deshaies R.J. Protein degradation: prime time for PROTACs. *Nat Chem Biol.* 2015; 11 (9): 634–5. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1887>.

Сведения об авторах

Кожанова Татьяна Викторовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач – лабораторный генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>; РИНЦ SPIN-код: 9909-4273. E-mail: vkozhanov@bk.ru.

Жилина Светлана Сергеевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>; РИНЦ SPIN-код: 6153-7926.

Мещерякова Татьяна Ивановна – к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», доцент кафедры общей и медицинской генетики медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6020-0758>; РИНЦ SPIN-код: 9429-0318.

Михайлова Анна Дмитриевна – врач-невролог ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» (Москва, Россия).

Крапивкин Алексей Игоревич – д.м.н., директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-9867>; РИНЦ SPIN-код: 2876-8470.

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; РИНЦ SPIN-код: 5944-7629.

About the authors

Tatyana V. Kozhanova – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory Geneticist, Voyno-Yasenevsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children; Associate Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics,

Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>; RSCI SPIN-code: 9909-4273. E-mail: vkozhanov@bk.ru.

Svetlana S. Zhilina – MD, PhD, Leading Researcher, Geneticist, Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Spcialized Medical Care for Children; Associate Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>; RSCI SPIN-code: 6153-7926.

Tatiana I. Meshcheryakova – MD, PhD, Leading Researcher, Geneticist, Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Spcialized Medical Care for Children; Associate Professor, Chair of General and Medical Genetics, Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6020-0758>; RSCI SPIN-code: 9429-0318.

Anna D. Mikhailova – Neurologist, Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Spcialized Medical Care for Children (Moscow, Russia).

Alexey I. Krapivkin – Dr. Med. Sc., Director, Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Spcialized Medical Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-9867>; RSCI SPIN-code: 2876-8470.

Nikolay N. Zavadenko – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; RSCI SPIN-code: 5944-7629.