

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14493-111>

Научная статья

Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — ганглиозидозы

В.Н. Горбунова¹, Н.В. Бучинская^{1, 2}, Л.В. Лязина², А.О. Вечкасова²¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;² Диагностический центр (Медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Представлены эпидемиология, клиническая, биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика ганглиозидозов — генетически гетерогенной группы аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных наследственной недостаточностью лизосомных гликогидролаз, участвующих в катаболизме GM1-, GM2- и GA2-ганглиозидов. Три клинические формы GM1-ганглиозидоза обусловлены наследственной недостаточностью лизосомной β-галактозидазы, одной из активностей которой является высвобождение галактозы из углеводных комплексов. В результате в лизосомах нейронов и некоторых других клеток происходит накопление GM1-ганглиозида и в меньшей степени кератансульфата. Три генетически гетерогенные формы GM2-ганглиозидоза связаны с дисфункцией гексозаминыдазной активности. Болезнь Тея – Сакса, или вариант В GM2-ганглиозида, обусловлен мутациями в гене *HEXA* альфа-цепи гексозаминыдазы. Болезнь Зандхоффа связана с мутациями в гене *HEXB* бета-цепи гексозаминыдазы. В этом случае наблюдается недостаточность А и В компонентов фермента — нулевой вариант GM2-ганглиозидоза. При варианте AB, или ювенильном GM2-ганглиозидозе, все компоненты гексозаминыдаз присутствуют, но дефектен активирующий фактор вследствие мутаций в гене *GM2A*. Для всех ганглиозидозов характерна прогрессирующая задержка психомоторного развития и ранняя смерть больных, чаще всего в возрасте до 3 лет. Частота различных типов ганглиозидозов в разных популяциях не превышает 1 : 300 000. Исключением является этническая группа евреев ашkenазов, в которой частота болезни Тея – Сакса достигает 1 : 3000, что делает экономически оправданным тотальный скрининг с целью выявления гетерозигот и проведения пренатальной диагностики заболевания в семьях высокого риска. В статье подчеркивается значение экспериментальных моделей для изучения молекулярных основ патогенеза и разработки различных терапевтических подходов, таких как трансплантация костного мозга, ферментная заместительная терапия, субстратредуцирующая терапия, генная терапия и геномное редактирование. Приводятся клинические примеры пациентов с ганглиозидозом для повышения эффективности диагностики этих редких заболеваний врачами клиницистами.

Ключевые слова: обзор; лизосомные болезни накопления; сфинголипидозы; ганглиозидозы.**Как цитировать:**

Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Лязина Л.В., Вечкасова А.О. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — ганглиозидозы // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 93–111. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14493-111>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14493-111>

Research Article

Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — gangliosidoses

Viktoria N. Gorbunova¹, Natalia V. Buchinskaia^{1, 2}, Lidia V. Liazina², Anastasia O. Vechkasova²¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;² Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Epidemiology, clinical, biochemical and molecular genetic characteristics of gangliosidoses, genetically heterogeneous group of autosomal recessive diseases caused by hereditary deficiency of lysosomal glycohydrolases involved in the catabolism of GM1-, GM2- and GA2-gangliosides, are presented. Three clinical forms of GM1 gangliosidosis are caused by hereditary deficiency of lysosomal β -galactosidase, one of the activities of which is the release of galactose from carbohydrate complexes. As a result, GM1-ganglioside and, to a lesser extent, keratan sulfate accumulate in the lysosomes of neurons and other cells. Three genetically heterogeneous forms of GM2-gangliosidosis are associated with dysfunction of hexosaminidase activity. Tay–Sachs disease, or GM2 ganglioside variant B, is caused by mutations in the hexosaminidase alpha chain *HEXA* gene. Sandhoff's disease is associated with mutations in the *HEXB* gene for the hexosaminidase beta chain. In this case, there is a deficiency of the A and B components of the enzyme — the null variant of GM2 gangliosidosis. In variant AB, or juvenile GM2 gangliosidosis, all hexosaminidase components are present, but the activating factor is defective due to mutations in the *GM2A* gene. All types of gangliosidosis are characterized by progressive retardation of psychomotor development and early death of patients, most often under the age of 3 years. The frequency of various types of gangliosidoses in different populations does not exceed 1 : 300,000. An exception is the ethnic group of Ashkenazi Jews, in which the incidence of Tay–Sachs disease, reaches 1 : 3000, which makes total screening of heterozygotes and prenatal diagnosis of the disease in high-risk families economically justified. The article highlights the importance of experimental models for studying the molecular basis of pathogenesis and developing various therapeutic approaches, such as bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy and substrate reducing therapy, gene therapy, and genome editing. Clinical examples of patients with gangliosidosis are given to improve the efficiency of diagnostics of these rare diseases by clinicians.

Keywords: review; lysosomal storage disorders; sphingolipidoses; gangliosidoses.**To cite this article:**

Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Liazina LV, Vechkasova AO. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses-gangliosidoses. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(4):93–111. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14493-111>

Received: 21.06.2023**Accepted:** 20.07.2023**Published:** 31.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

Ганглиозидозы — это генетически гетерогенная группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных наследственной недостаточностью лизосомных гликогидролаз, участвующих в катаболизме ганглиозидов путем последовательного отделения терминальных сахаров до корового церамида. Для многих типов ганглиозидозов характерен выраженный клинический полиморфизм. GM1-, GM2- и GA2-ганглиозиды являются компонентами гликосфинголипидов, расположенных на внешней поверхности большинства клеточных мембран. Они особенно обильны в нервной системе, где выполняют много функций, участвуя в прорастании нервных клеток, формировании межклеточных контактов и в нейрональной трансмиссии.

Три клинические формы GM1-ганглиозидоза обусловлены наследственной недостаточностью лизосомной β -галактозидазы [58]. Одной из активностей этого полифункционального фермента является высвобождение галактозы из углеводных комплексов и некоторых других субстратов. Его недостаточность приводит к накоплению в нейронах и внутренних органах GM1-ганглиозида и его слабо растворимых сиалопроизводных, а также к нарушению деградации кератансульфата — компонента гликозаминогликанов внеклеточного матрикса хрящевой ткани и других тканей мезенхимного происхождения.

Три генетические формы болезней накопления GM2-ганглиозида связаны с дисфункцией гексозаминидазной активности — болезнь Тея – Сакса, Зандхоффа и ювенильный GM2-ганглиозидоз типа АВ [74]. Два фермента непосредственно участвуют в реализации этой активности — гексозаминидаза А и В. Оба вида гексозаминидазы состоят из двух субъединиц — альфа и бета. Кроме того, для взаимодействия липидных субстратов и водорастворимой гидролазы необходимо наличие активирующего фактора. При болезни Тея – Сакса отсутствует или резко снижен компонент А гексозаминидазы, и это снижение обусловлено мутациями в гене альфа-цепи гексозаминидазы — *HEXA* [59]. При этом компонент В присутствует. Поэтому данную форму ганглиозидоза GM2 обозначают как вариант В. Болезнь Зандхоффа связана с мутациями в гене бета цепи гексозаминидазы — *HEXB* [11]. В этом случае, как правило, отсутствует или снижена активность обоих компонентов фермента (А и В), так называемый нулевой вариант GM2-ганглиозидоза. При варианте АВ — ювенильном ганглиозидозе GM2 — все компоненты гексозаминидазы присутствуют, но отсутствует или дефектен активирующий фактор вследствие мутаций в гене *GM2A* [1, 76, 89].

Учитывая раннюю клиническую манифестацию тяжелых форм ганглиозидозов в виде мультисистемности поражения, раннего регресса приобретенных навыков, наличия гепатосplenомегалии и нейродегенерации в большинстве случаев в круг дифференциальной

диагностики необходимо включать другие болезни из группы лизосомных болезней накопления: сфинголипидозы и мукополисахаридозы [2–9].

GMI-ГАНГЛИОЗИДОЗ

Клиника и эпидемиология

Дефицит бета-галактозидазы является первичным биохимическим дефектом при трех алельных клинически полиморфных аутосомно-рецессивных формах GM1-ганглиозидоза — острой младенческой, юношеской и взрослой [59]. Младенческая форма генерализованного ганглиозидоза, или нейровисцерального липидоза, характеризуется накоплением GM1-ганглиозидов в центральной и периферической нервной системе, приводящим к нарушению роста, строения и работы синапсов нейронов. При этом основной причиной смерти в возрасте до 2 лет становится церебральная дегенерация. Фенотипические особенности данной формы: развитие лицевых дистормий по типу «гаргоилизма» (грубые черты лица, уплощенное переносье, гиперплазия десен) и скелетные деформации по типу множественного дизостоза — широкие ребра, гипоплазия позвонков или формирование позвонков клювовидной формы, приводящих к деформации позвоночника (кифоз, сколиоз), тугоподвижность суставов. При офтальмологическом осмотре часто наблюдаются синдром «вишневой косточки», дистрофия макулы. При гистологическом исследовании тканей обнаруживаются вакуолизированные лимфоциты. После первого года жизни развиваются тонико-клонические судороги, гиперрефлексия, полная потеря слуха и зрения, с исходом в дцецеребрационную ригидность. При проведении МРТ головного мозга находят диффузную гипомиелинизацию белого вещества, поражение базальных ганглиев в виде повышения интенсивности сигнала. Накопление галактозосодержащих олигосахаров в печени и селезенке приводит к развитию гепатосplenомегалии, в гломеруллярном эпителии почек — к почечной недостаточности, в скелетных мышцах — к миопатии, а в сердечной мышце — к кардиомиопатии.

Юношеские формы характеризуются более поздним началом. Первые симптомы заболевания наблюдаются на втором году жизни в виде задержки психомоторного развития. На третьем году жизни отмечается дальнейшее прогрессирование степени задержки развития, потеря ранее приобретенных навыков, развивается миоклоническая эпилепсия, судорожный синдром, постепенная атрофия зрительных нервов. В исходе заболевания, так же как и при младенческой форме, развивается дцецеребрационная ригидность, приводящая к летальному исходу в течение 3 лет от начала заболевания.

Возраст дебюта хронической или взрослой формы колеблется от 3 до 30 лет. Первыми симптомами чаще всего становятся прогрессирующая атаксия и дизартрия, пациенты наиболее часто обращаются с данной симптоматикой

к врачу-неврологу и проводится дифференциальная диагностика в группе мозжечковых атаксий. В дальнейшем в клинической картине появляются: пирамидная симптоматика, симптомы прогрессирующей мышечной слабости и атрофия мышц, спиноцеребеллярная атаксия с развитием спастических параличей. Клиническая картина может быть близка к ювенильному паркинсонизму. Характерны умеренная когнитивная дисфункция и атрофия коры головного мозга. Данная форма заболевания распространена в Японии и в странах Южной Америки.

Биохимические основы патогенеза

Все формы GM1-гангиозидоза вызваны мутациями в гене β -галактозидазы — *GLB1*, для заболевания характерна недостаточность всех трех изоформ фермента (A, B и C), образующихся за счет альтернативного сплайсинга [56]. Бета-галактозидаза катализирует отщепление галактозы от гангиозидных субстратов и других гликоконьюгатов, и часто она обнаруживается в комплексе с нейраминидазой и катепсином A, который является компонентом поверхностных рецепторов клеток [34]. Существует связь между остаточной активностью фермента и степенью тяжести GM1-гангиозидоза. Например, остаточная активность β -галактозидазы при младенческой форме заболевания составляет 0,6–1,6 %, при ювенильной форме, как правило, менее 3 % и при взрослой форме колеблется в пределах от 4 до 7 % [92].

Картирование и идентификация гена *GLB1*

Ген *GLB1* расположен в области 3р21.33, его протяженность составляет 62,5 кб, он разделен на 16 экзонов [60, 75, 82]. кДНК гена *GLB1* впервые была изолирована из тканеспецифической библиотеки генов плаценты человека [61]. Ген *GLB1* экспрессируется с образованием двух альтернативно сплайсирующихся транскриптов, один из которых кодирует классический фермент, состоящий из 677 аминокислот, а другой — β -галактозидаз-родственный белок (S-Gal), состоящий из 546 аминокислот и не имеющий ферментативной активности [45]. Оказалось, что S-Gal идентичен эластин-связывающему белку (EBP), который является главным компонентом неинтегринового поверхностного рецепторного комплекса, присутствующего во многих типах клеток [34]. S-Gal функционирует как молекулярный шаперон, облегчая секрецию тропоэластина и его организацию в эластических волокнах.

Мутации в гене *GLB1*

В настоящее время в гене *GLB1* описано несколько десятков мутаций, главным образом миссенс-типа. Описаны также нонсенс-мутации и микродупликации. При этом спектры мутаций при клинически полиморфных формах заболевания различаются [54, 92]. Разные мажорные мутации описаны у пациентов в Японии, Италии и Южной Америке, что указывает на возможность участия «эффекта основателя» в их распространении [35, 46, 75].

Кроме того, некоторые мутации в гене *GLB1* обнаружены у пациентов с одной из форм мукополисахарида — синдромом Моркио IVB типа. Опыты по клеточной гибридизации показали, что вариант IVB синдрома Моркио и различные формы GM1-гангиозидоза принадлежат к одной группе комплементации. Предположение, что различные мутации в гене бета-галактозидазы могут приводить к разным клиническим фенотипам, было высказано давно. Оно основано на существовании широкого спектра естественных субстратов для бета-галактозидазы, что лежит в основе принципа: «один ген — один полипептид — много субстратов» [57]. Поэтому разные мутации в гене *GLB1* могут избирательно нарушать работу фермента по отношению к разным субстратам. Одна и та же мутация R482H, приводящая к замене аргинина на гистидин в 482-й позиции фермента, была идентифицирована как у пациентов с генерализованным гангиозидозом, так и при синдроме Моркио IVB. Эти данные доказывают аллельную природу различных форм GM1-гангиозидоза и синдрома Моркио типа B.

При изучении причин различного проявления мутаций оказалось, что те из них, которые обнаруживаются у пациентов с мукополисахаридозом IVB или GM1-гангиозидозом, сопровождающимся тяжелой кардиомиопатией, приводят к полному отсутствию у больных β -галактозидаз-родственного белка S-Gal и вследствие этого к серьезному нарушению эластогенеза [35].

Экспериментальные модели

Создана трансгенная линия мышей с недостаточностью β -галактозидазы [31]. Аномальные накопления GM1-гангиозида в спинном и головном мозге мутантных животных были заметны уже в возрасте 3 мес., и к 5 мес. их количество прогрессивно увеличивалось в 2–5 раз. Несмотря на это, никаких неврологических аномалий в возрасте 4–5 мес. у мутантных мышей не наблюдалось. Однако в дальнейшем у них стали заметны тремор, атаксия и двигательные нарушения.

Описана спонтанная модель GM1-гангиозидоза у собак с гомозиготной миссенс-мутацией в гомологичном гене β -галактозидазы [88].

Один из возможных подходов к терапии наследственных болезней накопления на молекулярном уровне базируется на использовании конкурентных ингибиторов, которые действуют как «химические шапероны» при субингибиторных внутриклеточных концентрациях. В системе *in vitro* и на трансгенной мышью модели GM1-гангиозидоза показано, что синтетическая производная галактозы — N-октил-4-эпи- β -валинамин (NOEV) — является потенциальным ингибитором β -галактозидазы [42]. Добавление этого ингибитора в среду восстанавливает активность фермента в культивируемых мутантных фибробластах человека или мыши при низких внутриклеточных концентрациях, в результате чего заметно снижается внутриклеточное накопление субстрата. Кратковременное

оральное назначение NOEV трансгенным мышам модельной линии ювенильного GM1-ганглиозидоза, экспрессирующим мутантную β -галактозидазу человека с мутацией R201C, приводит к повышению активности фермента в головном мозге и в других тканях животных. Иммуноhistохимический анализ показал значительное снижение GM1- и GA1-ганглиозидов в нейрональных клетках мозга мутантных мышей, получающих терапевтические дозы NOEV. В дальнейших исследованиях возможный терапевтический эффект NOEV был подтвержден на мутантных изоформах β -галактозидазы и клетках человека с мутациями в гене *GLB1* [33]. При оральном введении NOEV мутантным животным, моделирующим GM-1-ганглиозидоз, препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и индуцирует высокий уровень активности β -галактозидазы [80]. При раннем начале лечения в течение нескольких месяцев не наблюдается развитие неврологических аномалий и продолжительность жизни животных значительно увеличивается. Таким образом, использование технологии «химических шаперонов» можно считать одной из наиболее перспективных стратегий лечения β -галактозидоза.

Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

При наличии характерной клинической картины ганглиозидоза проводят биохимическую диагностику. Достоверным считается снижение активности β -галактозидазы в лейкоцитах крови, вакуолизация лимфоцитов в окрашенных мазках крови, повышение экскреции галактоолигосахаридов с мочой и, в меньшей степени, кератансульфата. Гистологически отмечают наличие «пенистых клеток» в биоптатах костного мозга и печени. Типичными изменениями на МРТ головного мозга считаются диффузная гипомиелинизация и повышение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев. Удобным дополнительным биомаркером для диагностики GM1- и GM2-ганглиозидозов является N-деацилированная форма сфинголипидов (лизосфинголипиды), наличие которой в плазме крови легко определяется методом жидкостной хроматографии — tandemной масс-спектрометрии (LC-MS/MS) [69]. Окончательное доказательство диагноза GM-1-ганглиозидоза — идентификация мутаций в гене *GLB1*.

Патогенетических методов лечения GM-1-ганглиозидоза в настоящий момент не существует, хотя опыты на модельных животных и *in vitro* показывают, что перспективными направлениями являются фермент-заместительная терапия (ФЗТ) и шаперонотерапия [41].

Клинический случай

Мальчик, 04.12.2019 г. р., в возрасте 1 г. 9 мес. осмотрен генетиком в реанимации Детской городской больницы № 1 (ДГБ 1).

Из анамнеза известно: мальчик от 2-й беременности, недоношенность 29 2/7 нед., кесарево сечение в связи с тяжелой преэклампсией у матери. При рождении вес

1700 г, длина 42 см, Апгар 5/6/7 б, состояние тяжелое, дыхательная недостаточность III степени, неврологическая симптоматика, незрелость, интубация трахеи, курсурф, ИВЛ. В первые сутки переведен в ДГБ 1. Получал ИВЛ 105 ч. Перенес ранний неонатальный сепсис, неуточненный. На 10-е сутки жизни переведен в отделение патологии новорожденных, получал антибактериальную, противогрибковую терапию, ингаляционную и симптоматическую терапию. Выписан в возрасте 1 мес. с весом 2000 г, окружность головы 30 см, окружность груди 27 см с диагнозом: «Перинатальное гипоксическое-ишемическое заболевание ЦНС, субэндемимальное кровоизлияние в таламо-каудальной вырезке с двух сторон, ранний неонатальный сепсис, респираторный дистресс-синдром (в анамнезе), недоношенность (29 нед.), посткапцептуальный возраст 33/34 нед». В анализах крови отмечались особенности: гипопротеинемия, вакуолизация цитоплазмы лимфоцитов. Клинически периодически отмечались пастозность век, стоп, водянка оболочек яичек, признаки асцита по данным УЗИ брюшной полости с возраста 6 мес. Исключались частые лизосомные болезни накопления. Развивался с задержкой психомоторного развития, в 9 мес. не держал голову, не переворачивался, не ползал. В 10 мес. по данным рентгенограмм кисти костный возраст соответствовал двум годам. КТ головного мозга: частичный краиносинтоз сагittalного и правого коронарного швов. МРТ: асимметричная смешанная гидроцефалия, дисгенезия мозолистого тела. По данным нейровизуализации и спинномозговой пункции признаки внутричерепной гипертензии. Проведено оперативное лечение: транссептальное вентрикулоперитонеальное шунтирование. Проводилась пункция мошонки для извлечения избытка жидкости. С возраста 11 мес. мама отмечает регресс ранее приобретенных навыков, по данным УЗИ — спленомегалия. Исключались наследственные заболевания: аминоацидопатии, органические ацидурии, дефекты бета-окисления жирных кислот, лизосомные болезни накопления. Кариотип 46,XY — нормальный мужской. Проведен хромосомный микроматричный анализ — патогенного хромосомного дисбаланса не выявлено. Исследование ДНК-панели в 2020 г. — патогенных вариантов не выявлено, в том числе в гене *GLB1*. Учитывая несоответствие клинических данных и результатов молекулярно-генетического исследования проведено секвенирование экзона от 05.08.2021. В гене *GLB1* выявлены варианты с неизвестным клиническим значением c.1175T>G/c.438440delTCT (p.Leu392Arg/p.Leu147del).

При осмотре в возрасте 1 г. 9 мес. в стационаре: ребенок в тяжелом состоянии, выраженный отечный синдром, грубая задержка психомоторного развития. Гидроцефальная форма черепа. Запавшая переносица, удлиненный фильтр, гипертрофия десен. Низкое расположение ушных раковин. Диффузная мышечная гипотония. Отёчность передней брюшной стенки, гепатосplenомегалия, асцит. Гидроцеле. Частичная атрофия зрительных нервов. Туготность. ЭЭГ без эпилептическости. В стационаре проводились

мероприятия по удалению выпота в брюшной полости (асцит — извлечен 1 л жидкости), пункция мошонки (250 мл), шунтирование. По клинической картине течение заболевания прогредиентное, с учетом молекулярно-генетического исследования выставлен диагноз: «GM1-ганглиозидоз, младенческая форма». Рекомендовано определение бета-D-галактозидазы, определение выявленных вариантов у родителей.

19.11.2021: фермент бета-D-галактозидаза [(GM1-ганглиозидоз, мукополисахаридоз IV типа 0,54 нМ/(мл · ч) (норма 2–30)]. Таким образом диагноз GM1-ганглиозидоза подтвержден клиническими данными, данными биохимического и молекулярно-генетического исследований.

БОЛЕЗНЬ ТЕЯ – САКСА (АМАВРОТИЧЕСКАЯ ИДИОТИЯ ТЕЯ – САКСА), GM-2-ГАНГЛИОЗИДОЗ I ТИПА

Клиника и эпидемиология

GM-2-ганглиозидоз I типа, или болезнь Тея – Сакса, — это прогрессирующее нейродегенеративное аутосомно-рецессивное заболевание, тяжелый младенческий вариант которого характеризуется летальным исходом в возрасте до 3 лет. В патогенетическом отношении болезнь обусловлена дефицитом фермента гексозамиnidазы А. Заболевание дебютирует чаще всего в 4–6 мес. жизни с утраты ранее приобретенных навыков (удержания головы, переворачивания, гуления, фиксации взгляда и слежения за предметом), появления синдрома мышечной гипотонии, снижения интереса к общению. К 8–10 мес. жизни развивается полная потеря всех приобретенных психомоторных навыков и полное отсутствие реакции на окружающих людей и игрушки, развиваются бульбарный и псевдобульбарный синдром, парезы и параличи. При офтальмоскопии на глазном дне выявляют симптом «вишневой косточки», атрофию зрительных нервов, приводящих к развитию полной потери зрения. Для детей с болезнью Тея – Сакса характерен высокий порог реакции на звуковые и другие раздражители, с развитием судорожного синдрома, чаще по тоническому типу, с резистентностью к противосудорожной терапии. Прогноз для жизни неблагоприятный. Летальный исход в возрасте около 2 лет на фоне кахексии и тяжелой неврологической симптоматики с исходом в дцееребрационную ригидность. Гистологически выявляют накопления Gm2-ганглиозидов в клетках центральной нервной системы и внутренних органах.

Для болезни Тея – Сакса характерен клинический полиморфизм, и помимо вышеописанного тяжелого младенческого варианта GM-2-ганглиозидоза I типа выделяют инфантильную и ювенильную формы, характеризующиеся более поздним дебютом ближе к 5 годам и летальным исходом до 15 лет. Первые симптомы

данных форм заболевания — это нарушение походки, атаксия, интенционный трепор конечностей и дизартрия. Заболевание носит прогрессирующий характер с развитием экстрапирамидных расстройств, мышечной дистонии, психозов, шизофреноидных нарушений поведения. На поздних сроках болезни выявляют офтальмологические симптомы в виде снижения зрения за счет пигментной дегенерации сетчатки, симптома «вишневой косточки», частичной атрофии зрительных нервов. Описаны редкие взрослые формы GM-2-ганглиозидоза I типа с поздним дебютом и медленным прогрессированием заболевания, среди которых выделяют очень мягкий псевдо-AB-вариант [52, 85].

Наибольшая частота болезни Тея – Сакса — 1 на 3000 новорожденных, наблюдается среди евреев восточно-европейского происхождения. В других этнических группах и популяциях распространенность заболевания на два порядка ниже и обычно не превышает 1 : 300 000. Такие значительные различия по частоте заболевания не могут быть связаны только с эффектом основателя. Для объяснения наблюданной популяционной изменчивости привлекаются гипотезы генетического дрейфа, селективного преимущества гетерозигот, учитываются миграционные, социальные и религиозные особенности евреев ашкеназов [49, 72, 93].

Биохимические основы патогенеза

В основе патогенеза I типа GM2-ганглиозидоза лежит недостаточность альфа-цепи фермента гексозамиnidазы А [59]. Каждый из двух компонентов гексозамиnidазы А и В является гетеро- или гомополимером, состоящим из одной или двух полипептидных субъединиц — альфа и бета, кодируемы двумя разными генами — *HEXA* и *HEXB*. Альфа- и бета-цепи данного фермента структурно схожи [11]. Гомология между ними по аминокислотной последовательности достигает 57 %. Соответственно, между генами *HEXA* и *HEXB* обнаружена 55 % гомология по нуклеотидной последовательности. Гексозамиnidаза А состоит из альфа- и бета-цепей, то есть имеет структуру (альфа-бета)2. Гексозамиnidаза В является гомополимером и состоит только из бета-цепей. При развитии дефицита бета-субъединиц компенсаторно увеличивается синтез альфа-цепей, что приводит к образованию гексополимера (6-альфа), называемого гексозамиnidаза S. В норме этот вариант гексозамиnidазы также присутствует в крови.

Идентифицированы домены в гексозамиnidазе, ответственные за разную субстратную специфичность. Активный сайт в бета-субъединице преимущественно деградирует естественные субстраты, в то время как активный сайт альфа-субъединицы действует против сульфатированных субстратов [55, 66]. Только гексозамиnidаза А вместе с GM2-активаторным белком может деградировать GM2-ганглиозид.

Степень тяжести течения заболевания коррелирует с остаточной активностью фермента гексозамиnidазы А [79].

При классической форме активность составляет 0,1 %, при ювенильной форме — 0,5 %, при взрослых формах — 2–4 %. При остаточной активности 11–20 % развивается мягкий псевдо-АВ-вариант со стертым клиникой. Выделяют редкий вариант В1, характеризующийся нормальной активностью фермента *in vitro* и сниженной активностью *in vivo*.

Картирование и идентификация гена *HEXA*

Все формы GM-2-гангиозидоза I типа являются аллельными заболеваниями и обусловлены присутствием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *HEXA* [63, 64]. Первые указания на локализацию гена *HEXA* в хромосоме 15 были получены при изучении синтенных групп генов у мышей и человека [39]. Эти данные нашли подтверждение при иммунологическом анализе гетерополимерной гексозаминидазы А, образующейся в соматических гибридных клетках мышь – человек. Было показано, что в гибридных клонах клеток, не имеющих хромосомы 15, но содержащих фрагмент хромосомы 15 человека, гексозаминидаза А составлена из альфа-цепей человека и бета-цепей мыши [19]. Более точному картированию и изоляции кДНКовых последовательностей гена *HEXA* способствовало обнаружение двух пациентов с делецией в длинном плече хромосомы 15, включающей район локализации гена *HEXA* [26]. Использование кДНКовых клонов в качестве зондов для высокоразрешающей гибридизации *in situ* позволило отнести *HEXA* в область 15q23-q24 [50]. Кодирующая часть гена *HEXA* разделена на 14 экзонов, распределенных на площади в 35 кб геномной ДНК [70]. В разных тканях наблюдается дифференциальная транскрипция 3'-нетранслируемой области гена *HEXA* с образованием двух тканеспецифических изоформ альфа-цепи гексозаминидазы.

Мутации в гене *HEXA*

В настоящее время у пациентов с различными формами GM2-гангиозидоза I типа идентифицировано более сотни различных мутаций в гене *HEXA*. Чаще встречаются миссенс-мутации, обнаружены также небольшие структурные перестройки и сплайсинговые мутации. Мажорными мутациями при классической форме болезни Тя – Сакса являются инсерция четырех нуклеотидов в экзоне 11 и сплайсинговая мутация в инtronе 12 гена *HEXA* [10, 48]. Их частоты среди гетерозигот, принадлежащих к группе евреев-ашкеназов, достигает 70 и 20 % соответственно. Первая мутация, хотя и с меньшей частотой, распространена также среди пациентов с болезнью Тя – Сакса не еврейского происхождения. Инсерция четырех нуклеотидов приводит к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного терминирующего кодона. В опытах по сайт-направленному мутагенезу было показано, что мутантный ген в этом случае транскрибируется нормально, но процессинг первичного РНК-транскрипта нарушен, так что мРНК, практически, не обнаруживается [54].

Мажорной при взрослой форме болезни Тя – Сакса является миссенс-мутация в экзоне 7, приводящая к замене глицина на серин в 269-м положении — G269S [52]. В опытах *in vitro* было показано, что подобная замена резко снижает каталитическую активность альфа-субъединицы гексозаминидазы А [14]. Хотя мутация не оказывает прямого повреждающего эффекта на процесс альфа-димеризации, ее косвенное влияние на димер связано с нарушением устойчивости скрученных мутантных альфа-цепей при физиологических температурах. Эта «взрослая» мутация распространена как в еврейских, так и в не еврейских популяциях. В дальнейшем было показано, что три мажорные мутации — инсерция 4 нуклеотидов в экзоне 11, сплайсинговая мутация в интроне 12 и «взрослая» миссенс-мутация в экзоне 7 — объясняют 98 % всех случаев болезни Тя – Сакса среди евреев-ашкеназов.

При обследовании более 46 тыс. американских евреев, 88 % из которых были выходцами из Польши или России, частота гетерозиготного носительства мутантных аллелей в гене *HEXA* составила 3,2 % [65]. Это значение было вдвое больше для евреев, эмигрировавших в США из Австрии, Венгрии или Чехословакии. Распределение среди гетерозиготных носителей еврейского и не еврейского происхождения четырех классов мутаций: трех упоминавшихся выше мажорных мутаций — инсерций нуклеотидов в экзоне 11, сплайсинговой мутации в интроне 12, «взрослой» миссенс-мутации в экзоне 7 (G269S) — и неидентифицированных мутаций, составило 73 : 15 : 4 : 8 против 16 : 0 : 3 : 81 соответственно [64]. Подобные результаты были получены и при исследовании других выборок гетерозиготных носителей еврейского и не еврейского происхождения [29]. Выявление мутаций, характерных для различных этнических групп, дает возможность осуществлять профилактические мероприятия, такие как скрининг гетерозиготного носительства для формирования групп риска и планирования пренатальной диагностики в таких семьях. Например, в США и Израиле созданы и работают уже два десятилетия программы скрининга GM2-гангиозидоза I типа для лиц еврейского происхождения, что привело к резкому снижению числа случаев этой болезни среди новорожденных.

Среди пациентов различного этнического происхождения с вариантом В1 болезни Тя – Сакса также найдена специфическая миссенс-мутация [83]. Эта форма заболевания особенно распространена в северной части Португалии и часто протекает там по ювенильному типу. У всех исследованных пациентов с вариантом В1, за исключением одного из Чехословакии, была найдена однотипная аминокислотная замена в 178-м положении белка, обусловленная G-A-трансверсией в экзоне 5 гена. Примечательно, что у чешского пациента в той же самой позиции была обнаружена другая миссенс-мутация. В зрелом процессированном белке мутантный сайт расположен на расстоянии около 90 аминокислот от N-конца.

В соответствии с результатами компьютерного анализа было высказано предположение, что мутации в этой области могут существенно менять вторичную структуру фермента. Это предположение нашло подтверждение в прямых экспериментах по сайт-направленному мутагенезу. Было показано, что мутации в 178-м положении нарушают катализическую активность альфа-субъединицы гексозаминидазы А. Специфическая миссенс-мутация, сопровождающаяся аминокислотной заменой в 247-м положении альфа-субъединицы (R247W), идентифицируется у 32 % гетерозиготных носителей не еврейского происхождения с псевдонедостаточностью гексозаминидазы А [85]. При этой форме болезни Тея – Сакса у носителей сохраняется высокая катализическая активность фермента.

Во франко-канадской популяции превалирующим патогенным вариантом в гене *HEXA* является протяженная делеция длиной 7,6 кб, затрагивающая часть первого интрана, первый экзон, промоторную область и последовательность из 2 кб, расположенную с 5'-конца от промотора [47]. Эта делеция была обнаружена в 18 из 22 независимо сегрегирующих мутантных хромосом пациентов данной этнической группы. При секвенировании точек разрыва было выявлено присутствие двух сходным образом ориентированных Alu-последовательностей, расположенных на концах делеции. По-видимому, делеция возникла во время гомологичной рекомбинации и неравного кроссинговера между Alu-последовательностями. Интересно, что носители этой делеции в большинстве своем были выходцами из юго-восточного Квебека. Восстановлены родословные этих людей, насчитывающие, в среднем, 12 поколений [21]. Идентифицировано 60 предков и 80 европейских основателей, общих для всех исследованных носителей этой делеции.

Экспериментальные модели

Сконструирована трансгенная «nockout»-линия мышей *Hexa*(–/–) с инактивированным геном гексозаминидазы А [84]. Хотя у мутантных животных происходит накопление GM2-ганглиозидов в ЦНС, никаких видимых поведенческих или неврологических аномалий не развивается. Было высказано предположение, что в линии *Hexa*(–/–) катаболизм накопленного GM2 осуществляется посредством комбинированного действия сиалидазы и бета-гексозаминидазы. Сиалидаза отщепляет сиаловую кислоту от накопленного GM2-ганглиозида, формируя гликолипид GA2, который в дальнейшем расщепляется бета-гексозаминидазой. Для проверки этого предположения была сконструирована трансгенная линия мышей с комбинированной недостаточностью *HEXA* и сиалидазы *NEU3* — *Hexa*(–/–)*Neu3*(–/–) [78]. При рождении у мутантных животных не было видимых аномалий, но в их мозге происходило аномальное накопление GM2-ганглиозида, сопровождающееся прогрессирующей нейродегенерацией, наблюдалась цитоплазматическая вакуолизация нейронов и плейоморфные включения в клетках многих

других органов. Смерть наступала в возрасте от 1,5 до 4,5 мес. Таким образом, фенотипические аномалии в линии *Hexa*(–/–)*Neu3*(–/–) соответствуют нейропатологическим и клиническим проявлениям болезни Тея – Сакса с ранним началом, а сама линия является адекватной моделью этого заболевания, пригодной для разработки возможных терапевтических подходов и изучения патогенетических механизмов хронического нейровоспаления, индуцированного накоплением GM2-ганглиозида [22].

Сконструирована оригинальная клеточная модель болезни Тея – Сакса [86]. Из биоптатов кожи пациентов с болезнью Тея – Сакса были изолированы плюрипотентные стволовые клетки и затем произведена их дифференцировка в невральные стволовые клетки (TSD NSCs), в которых наблюдали все признаки лизосомного накопления липидов. Введение в культуру этих клеток рекомбинантной гексозаминидазы А человека или двух небольших молекулярных шаперонов — 2-гидроксипропил-бета-циклогексстраина (NrBCD) и δ-токоферола — приводило к снижению скорости накопления липидов, что подтверждает перспективность использования ферментозамещающей и фармакологической шаперонотерапии болезни Тея – Сакса.

В генотерапевтических опытах, проведенных на трансгенной линии мышей *Hexa*(–/–), показано, что максимальная активность гексозаминидазы А достигается только при аденоовирусном введении обоих генов *HEXA* и *HEXB* [30]. В этом случае происходит массированная секреция фермента из печени в кровь и полное или частичное восстановление его активности во всех исследованных периферических тканях. В этих экспериментах показана необходимость гиперэкспрессии обеих субъединиц гетеродимерного белка для получения высокого уровня его секреции у мышей, дефектных лишь по одной из субъединиц.

Лабораторная диагностика и профилактика

Наличие микроцефалии в сочетании с судорожным синдромом, симптомом «вишневой косточки» и резко выраженной реакцией младенца на звук позволяют заподозрить GM2-ганглиозидоз I типа. Верификация диагноза проводится путем исследования активности гексозаминидазы А и В в лейкоцитах, сыворотке крови. При болезни Тея – Сакса наблюдается низкая активность гексозаминидазы А при сохранении нормальной или повышенной активности гексозаминидазы В и тотальной гексозаминидазы.

К настоящему времени не разработано патогенетических методов терапии болезни Тея – Сакса. Однако на экспериментальных моделях показана перспективность различных подходов для коррекции неврологических проявлений данного заболевания, таких как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, шаперонотерапия, ферментная заместительная, субстратредуцирующая и генная терапия [16]. Основная трудность при

использовании этих стратегий связана с необходимостью коррекции патологических процессов в ЦНС. В связи с этим исследуются возможности преодоления гемато-энцефалического барьера путем введения необходимых веществ интракальмально или интравентрикулярно, а также использование специальных пептидов, облегчающих транспортировку лекарственных препаратов из капилляров ЦНС к нейронам. При этом наиболее эффективными способами доставки, по-видимому, являются современные методы генной терапии и геномного редактирования [37].

GM-2-ГАНГЛИОЗИДОЗ II ТИПА, БОЛЕЗНЬ ЗАНДХОФФА (САНДХОФФА)

Клиника и эпидемиология

В основе патогенеза GM-2-ганглиозидоза II типа лежит дефицит фермента бета-гексозамиnidазы А и В. Клинически заболевание близко к болезни Тея – Сакса. Первые симптомы в виде регресса ранее приобретенных психомоторных навыков заметны уже в первые 6 мес. жизни. При осмотре отмечается макроцефалия или вторичная микроцефалия, мышечная гипотония, неврологическая симптоматика (пирамидные нарушения, мозжечковая атаксия, гиперрефлексия, дизартрия). Описаны нарушения потоотделения и низкая толерантность к повышенной температуре. Офтальмологические проявления: симптом «вишневой косточки», слабовидение и слепота. Заболевание протекает прогредиентно, приводя к летальному исходу до 3-летнего возраста. Гистологически обнаруживают накопление GM2-ганглиозидов в центральной нервной системе и внутренних органах. В отличие от болезни Тея – Сакса в структуре заболевания присутствует макроглоссия, гепатосplenомегалия, кардиомегалия и скелетные дисплазии.

Болезнь ЗандхоФфа относится к числу редких аутосомно-рецессивных заболеваний. Частота больных среди новорожденных, обычно, не превышает 1 : 300 000. Интересно, что частота носительства мутаций среди евреев ашкеназов в гене *HEXB* составляет 1 : 1000, тогда как в других популяциях несколько выше — 1 : 600 [17].

Необычно высокая частота инфантильной формы болезни ЗандхоФфа, зарегистрирована на Кипре среди небольшой религиозной группы христиан маронитов (Christian Maronite) [24]. Оказалось, что у всех этих больных имеется специфическая гомозиготная мутация в гене *HEXB* — делеция аденина в 76-й позиции. Частота гетерозиготного носительства этой делеции в данной группе составляет 14 %, а среди членов семей с историей заболевания — превышает 50 %. Столь высокие частоты данной мутации объясняются эффектом основателя.

Биохимические основы патогенеза

Все варианты GM-2-ганглиозидоза II типа обусловлены наследственной недостаточностью бета-цепи гексозамиnidазы. При этом у больных, как правило, отсутствуют

оба компонента гексозамиnidазы — А и В, а общая ферментативная активность гексозамиnidазы в сыворотке крови не превышает 5 %. Наряду с классическим вариантом болезни ЗандхоФфа описаны редкие ювенильные и даже взрослые формы заболевания, при которых активность гексозамиnidазы достигает 20–40 % по сравнению с нормой. Несмотря на большое сходство между GM2-ганглиозидом I и II типа по общей клинической картине, болезнь ЗандхоФфа хорошо диагностируется по особенностям каталитической гексозамиnidазной активности и по наличию у больных гепатосplenомегалии.

Показано, что активность гексозамиnidазы А в культивируемых клетках пациентов с болезнью Тея – Сакса восстанавливается при их слиянии с клетками пациентов с болезнью ЗандхоФфа, то есть происходит генетическая комплементация дефекта. В гетерокарионах, образующихся в результате слияния культивируемых клеток пациентов с классической и ювенильной или даже взрослой формами болезни ЗандхоФфа, комплементации не происходит, так как эти заболевания являются аллельными вариантами, обусловленными присутствием различных мутаций в одном и том же гене *HEXB*. Разработаны методы исследования активности гексозамиnidазы для скрининга болезней Тея – Сакса и ЗандхоФфа у новорожденных в сухих пятнах крови на фильтр-бланках [18].

Картирование и идентификация гена *HEXB*

С использованием методов соматической гибридизации было показано, что ген *HEXB* локализован в хромосоме 5 [28]. Описание ребенка, у которого наряду с болезнью ЗандхоФфа была обнаружена возникшая *de novo* сбалансированная транслокация t(5;13)(q11; p11), позволило не только уточнить локализацию гена *HEXB* в длинном плече хромосомы 5, но и идентифицировать этот ген [43]. Протяженность гена *HEXB* составляет около 40 кб [71]. Его кодирующая область разделена на 14 экзонов. Мы уже отмечали высокий процент гомологии между генами, кодирующими альфа- и бета-субединицы гексозамиnidазы. Более того, 12 из 13 инtronов этих генов разрывают кодирующую область в гомологичных позициях. Не вызывает сомнения то, что гены *HEXA* и *HEXB* эволюционировали путем дупликации от общего предка.

Мутации в гене *HEXB*

Наиболее частой мутацией при детских формах болезни ЗандхоФфа является протяженная 16-кб делеция, захватывающая промоторную область, первые пять экзонов и часть интрана 5 гена *HEXB* [53]. Делеция, по-видимому, возникает в результате рекомбинации между двумя Alu-последовательностями, при этом точки разрыва должны быть локализованы посередине между левым и правым плечом каждого Alu так, чтобы при делеции интактный Alu-элемент восстановился. Эта 16-кб делеция составляет 27 % среди мутантных аллелей пациентов с тяжелым течением болезни ЗандхоФфа [44].

Часто у больных обнаруживается еще более протяженная делеция размером около 50 кб, также начинающаяся в инtronе 5 и выходящая в 5'-направлении за пределы гена *HEXB* [12]. В частности, эта делеция была обнаружена в 46 % мутантных хромосом у 14 неродственных пациентов, живущих в разных частях Европы [13].

По крайней мере, три мутации, нарушающие сплайсинг, были идентифицированы у пациентов с ювенильными формами болезни Зандхоффа. Одна из них — G-A-транзиция, расположенная недалеко от 3'-конца интрона 12 — приводит к созданию нового сайта сплайсинга, в результате чего происходит инсерция в мРНК 24 нуклеотидов из 3'-концевой последовательности интрона 12 [51]. Другая сплайсинговая мутация приводит к инсерции в мРНК 18-нуклеотидной последовательности экзона 14 [23]. И третья мутация — замена С на Т в 8-й позиции экзона 11, сопровождающаяся заменой пролина на лейцин в 417-й позиции бета-цепи гексозаминидазы — приводит к активации криптического сайта сплайсинга и ошибочно-му вырезанию экзона 11 [87]. В прямых экспериментах по трансфекции мутантной кДНК было показано, что эта замена ингибитирует правильный отбор нормального 3'-сайта сплайсинга.

Описаны интересные случаи межаллельной комплементации в гене *HEXB*. В частности, у пациентов, принадлежащих одной франко-канадской семье, 16-кб делеция, часто встречающаяся при самых тяжелых формах болезни Зандгоффа, в комбинации с нарушающей сплайсинг миссенс-мутацией в экзоне 11, описанной впервые в Японии у пациента с ювенильной формой заболевания, проявлялась как взрослая форма с крайне мягким течением заболевания [44].

Экспериментальные модели

Создана трансгенная линия *Hexb(–/–)* с инактивированным геном бета-гексозаминидазы, моделирующая болезнь Зандгоффа [67]. В отличие от линии *Hexa(–/–)* у мышей линии *Hexb(–/–)* развивается тяжелая нейродегенеративная болезнь со спастикой, мышечной слабостью, ригидностью, tremором и атаксией. В мозге мутантных животных дополнительно откладывается избыток гликолипида GA2, а также наблюдается массивное истощение аксонов спинного мозга вследствие нейронального накопления GM2 с последующей гибелю нейронов, носящей характер апоптоза [36]. По-видимому, накопление GM2-гангиозида или его производных в мозге служит своеобразным триггером для переключения геномной программы клеток на апоптоз.

Предполагается, что прогрессирующий неврологический фенотип в линии *Hexb(–/–)* связан с выработкой у мутантных мышей аутоиммунитета по отношению к ганглиозидам. Это подтверждается присутствием в сыворотке крови антигангиозидных аутоантител и появлением в мозге животных IgG [91]. Чтобы определить роль этих антител, у мутантных животных линии *Hexb(–/–)*

дополнительно был разрушен ген Fc-рецептора γ (*FCER1G*), продукт которого играет ключевую роль в развитии аутоиммунитета. Несмотря на то что накопление GM2-гангиозидов в мозге двойных мутантов сохранялось на прежнем уровне, их продолжительность жизни значительно увеличилась, неврологический фенотип был выражен слабее, и уменьшилось число апоптозных клеток в ЦНС. По-видимому, аутоиммунитет играет важную роль в патогенезе болезни Зандгоффа, и антигангиозидные аутоантитела могут быть использованы в качестве мишени для терапии.

При двойном нокауте генов *Hexa* и *Hexb* у трансгенных мышей наряду с проявлениями ганглиозидоза развиваются признаки мукополисахаридоза [73]. Мутантные животные модельной линии мышей, в которой одновременно были нарушены системы синтеза и деградации глиcosфинголипидов, имели улучшенные неврологические характеристики и большую продолжительность жизни, так как глиcosфинголипиды у них не накапливались [40]. Однако в более позднем возрасте у них развивалась неврологическая болезнь, обусловленная накоплением другого класса субстратов — олигосахаридов.

Одна из возможных стратегий лечения GM-2-гангиозидозов основана на использовании ингибиторов биосинтеза глиcosфинголипидов. К числу таких ингибиторов относится N-бутилдексинонимицин. Этот препарат был апробирован в клинических испытаниях для лечения ненейронопатической формы болезни Гоше I типа. На трансгенных линиях мышей *Hexa(–/–)* и *Hexb(–/–)* было показано, что при приеме этого ингибитора снижается накопление глиcosфинголипидов не только в периферических тканях, но и в мозге мутантных животных, что приводит к увеличению продолжительности их жизни и более мягким проявлениям неврологического фенотипа в линии *Hexb(–/–)* [38, 68].

Основные патологические процессы при GM2-гангиозидозе развиваются в ЦНС. Однако гены *HEXA* и *HEXB* экспрессируются не только в нейронах, но в других типах клеток. На основании этих данных была предпринята попытка генотерапевтической коррекции основных патологических проявлений болезни Зандгоффа на модельной линии *Hexb(–/–)* путем введения селективных векторов AAV-BR1-CAG-*HEXA* и AAV-BR1-CAG-*HEXB* в эндотелиальные клетки мозга [25]. В системе *in vitro* было показано, что в трансдуцированных клетках начинается производство соответствующих ферментов. В системе *in vivo* внутривенное введение взрослым и новорожденным животным соответствующих генотерапевтических векторов приводило к увеличению продолжительности их жизни, улучшению многих неврологических показателей, активации астроцитов и снижению уровня накопления GM2-гангиозида и гликолипида GA2. Таким образом, эндотелиальные клетки можно рассматривать как адекватную мишень для генотерапии GM2-гангиозидоза и, возможно, других лизосомных болезней.

Лабораторная диагностика и лечение

Сочетание клинических признаков GM2-ганглиозидоза с гепатосplenомегалией и низкой активностью гексозаминидазы А, гексозаминидазы В и тотальной β -гексозаминидазы в лейкоцитах, сыворотке крови и фибробластах позволяет диагностировать болезнь Зандхоффа. Дополнительными исследованиями являются определение пенистых клеток в пунктате костного мозга и гиперэкскреция с мочой N-ацетилглюказамин-содержащих олигосахаридов. Диагноз считается доказанным при идентификации мутаций в гене *HEXB*.

В настоящее время патогенетическая терапия GM2-ганглиозидозов не разработана. Однако в ряде медицинских центров исследуется возможность применения для этих заболеваний современных терапевтических подходов, таких как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ФЗТ и субстратредуцирующая терапия; фармакологическая шаперонотерапия, генная терапия и геномное редактирование [37]. Так, например, *in vitro* показана перспективность ФЗТ болезни Тея – Сакса с использованием рекомбинантных форм гексозаминидазы А и В (rhHex-A и rhHex-B), произведенных в дрожжевой системе *Pichia pastoris* [27]. В культуре фибробластов оба фермента проникают в клетки путем эндоцитоза, опосредованного маннозным и маннозо-6-фосфатным рецепторами, и достигают лизосом, что приводит к снижению уровня накопления липидов и уменьшению объема лизосом.

Главной проблемой генотерапевтических проектов является необходимость создания высоких уровней альфа- и бета-субъединиц гексозаминидазы в нужном соотношении и безопасная доставка их во все патологические органы и ткани. С этой целью созданы новые бицистронные лентивирусные векторы, показавшие свою эффективность и безопасность как *in vitro*, так и *in vivo* на трансгенных линиях мышей, моделирующих GM2-ганглиозидоз. Перспективна также новая система генного редактирования с использованием модифицированной мю-субъединицы гексозаминидазы человека (*HEXM*), способной деградировать GM2-ганглиозиды путем образования гомодимеров [62].

БОЛЕЗНЬ ТЕЯ – САКСА (АМАВРОТИЧЕСКАЯ ИДИОТИЯ ТЕЯ – САКСА), GM2- ГАНГЛИОЗИДОЗ, ТИП АВ

Клиника и эпидемиология

Третий тип GM2-ганглиозидоза, или вариант АВ болезни Тея – Сакса, связан с мутациями в гене активирующего фактора *GM2A*, необходимого для разрушения GM2-ганглиозида гексозаминидазой А [20]. Клинически

вариант АВ GM2-ганглиозидоза соответствует варианту В болезни Тея – Сакса. Дебют в первые месяцы жизни, характерны симптом «вишневой косточки» с последующей дегенерацией макулы и потерей зрения, а также прогрессирующая задержка психомоторного развития. В исходе болезни формируется макроцефалия и дцецеребрационная ригидность. Летальный исход наступает ближе к 3 годам вследствие поражения ЦНС и/или интеркуррентных инфекций.

Биохимические основы патогенеза

При этой форме болезни присутствуют оба компонента гексозаминидазы — А и В, и каталитическая активность этих ферментов находится в пределах нормы. Диагностика АВ- и псевдо-АВ-вариантов заболевания осуществляется путем биохимического анализа ферментативной активности гексозаминидазы по отношению к определенным субстратам. GM2 активатор является растворимым низкомолекулярным белком, способным связываться с GM2-ганглиозидом, экстрагировать его из мембранны и переводить в растворимую форму в составе активатор/липидного комплекса, формирующего субстрат для гексозаминидазы А.

Картирование и идентификация гена *GM2A*

Впервые ген, кодирующий GM2-активаторный белок, был картирован в хромосоме 5 методом соматической гибридизации [15]. Присутствие псевдогена *GM2AP* в хромосоме 3 долгое время затрудняло точное картирование функционального гена *GM2A*. Однако в дальнейшем его принадлежность хромосоме 5 была подтверждена [89] и разными независимыми методами определена цитогенетическая область его локализации — 5q32-q33 [32, 81]. Обнаружение миссенс-мутаций в гене *GM2A* у больных с вариантом АВ GM2-ганглиозидоза явилось окончательным доказательством его участия в генетическом контроле этого состояния [77, 90].

Мутации в гене *GM2A*

Показано, что одна из миссенс-мутаций в гене *GM2A* — R169P, приводит к преждевременной деградации мутантного GM2-активатора либо во время посттрансляционного созревания, либо после достижения этим белком лизосом.

Лабораторная диагностика

Диагностика АВ варианта при наличии клинических признаков GM2-ганглиозидоза проводится путем исследования активности гексозаминидазы А и Б в лейкоцитах, сыворотке крови и других тканях. При сохранении нормальной активности тотальной гексозаминидазы и гексозаминидазы В, активность гексозаминидазы А остается в норме только по отношению к флюорогенным и хромогенным субстратам, но наблюдается ее недостаточность по отношению к естественному субстрату ($^3\text{H-GM}_2$).

Клинический случай

Сибы ША, 1982 г. р., и ШН, 1984 г. р., из г. Невель консультированы в медико-генетическом центре Ленинграда. Дети от неродственного брака, вредности на работе у родителей нет. Наследственность не отягощена.

Пробанд ША (мальчик), 1982 г. р. Мальчик от 2-й беременности (1-я беременность — выкидыши на сроке 12 нед.) без особенностей, от первых родов на 42-й неделе беременности. При рождении вес 3000 г, длина 51 см, закричал сразу. Психомоторное развитие до года: голову удерживал с 1–1,5 мес., самостоятельно сел в 5 мес., пошел с 1 г. 1 мес. Первые зубы с 8 мес. Первые слова с 10 мес. С 3,5 лет появились судороги на фоне полного здоровья. К 5 годам перестал ходить, утрата речевых навыков и интереса к окружающему, обращенную речь не понимает. При осмотре в возрасте 5 лет: правильного телосложения. Мишечный тонус умеренно повышен по пирамидному типу. Сухожильные рефлексы с рук оживлены, с ног — спастичные. Патологические стопные знаки и клонусы стоп. Стоит с опорой, но отмечается трепет ног, ползает хорошо. Игрушки интереса не вызывают. Обращенную речь не понимает. При офтальмоскопии: диски зрительных нервов бледные, монотонные, ретинальные сосуды узкие, обеднение сосудистого рисунка. В макулярной области крапчатость, чередование пигментированных и желтоватых очагов. За несколько недель судорожный синдром фармакорезистентный, постепенное нарастание числа гиперкинезов, трепета, атаксии, мышечного тонуса, спастичность. Потеря глотательного рефлекса, способности передвигаться.

Сиб ШН (девочка), от 3-й беременности, протекавшей без патологии, от вторых срочных родов. Вес при рождении 3,3 кг. К груди приложена на 3-и сутки (риск резус-конфликта с матерью), выписана из роддома на 7-е сутки. Психомоторное развитие до года: голову удерживала с 2 мес., начала садиться с 5 мес., пошла и начала произносить отдельные слова с 12 мес. С 2 лет дебют генерализованных судорожных приступов. В возрасте 3 лет обследована в отделении неврологии: речь на уровне нескольких слов. Черепно-мозговые нервы без патологии. Мишечный тонус удовлетворительный. Сухожильный рефлексы высокие, с расширенными зонами, клонусы стоп. Патологические стопные знаки (+). Самостоятельно ходит. Взгляд фиксирует только на короткое время, практически не следит за предметом. Речь — звукопроизношение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алексеев В.В., Алипов А.Н., Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. Т. 2 / под ред. А.И. Карпищенко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 792 с.
- Горбунова В.Н. Молекулярная генетика — путь к индивидуальной персонализированной медицине // Педиатр. 2013. Т. 4, № 1. С. 115–121. DOI: 10.17816/PED41115-121
- Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 73–84. DOI: 10.17816/PED12273-83
- Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. Санкт-Петербург: Специальная литература, 1997. 287 с.

Отмечаются генерализованные судорожные приступы с потерей сознания и атонические приступы с внезапными падениями. В динамике появление трепета, атаксии, гиперкинезов с утратой интереса к окружающим.

Осмотр офтальмолога: у обоих детей атрофия дисков зрительных нервов и пигментация в макулярной области обоих глаз. Проведено биохимическое исследование: определена активность фермента гексозамиnidазы А. У ША активность фермента составила 14 %, у ШН — 17 % от нормы. Таким образом, на основании проведенного биохимического исследования исключены I и II типы GM2-гангиозидоза. Для исключения АВ варианта GM2-гангиозидоза биохимические исследования не проводились в связи с технической невозможностью проведения исследований на тот момент времени.

Диагноз гангиозидоза по совокупности клинических и офтальмологических данных представлялся убедительным и правомочным на момент 1987 г. Тип наследования аутосомно-рецессивный, риск для сибсов 25 %.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

- 5.** Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридозы I и II типов // Педиатр. 2021. Т. 12, № 3. С. 69–83. DOI: 10.17816/PED12369-83
- 6.** Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридоз III типа, Синдром Санфилиппо // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 69–82. DOI: 10.17816/PED12469-81
- 7.** Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридозы IV, VI и VII типов — синдромы Моркио, Марото – Лами и Сляя // Педиатр. 2021. Т. 12, № 6. С. 107–125. DOI: 10.17816/PED126107-125
- 8.** Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Янус Г.А., Костик М.М. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — болезни Фабри, Гоше, Фарбера // Педиатр. 2022. Т. 13, № 2. С. 61–88. DOI: 10.17816/PED13261-88
- 9.** Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — сфингиомиелиновый липидоз, или болезнь Ниманна – Пика, болезнь Вольмана // Педиатр. 2022. Т. 13, № 4. С. 5–27. DOI: 10.17816/PED1345-27
- 10.** Arpaia E., Dumbrille-Ross A., Maller T., et al. Identification of an altered splice site in Ashkenazi Tay–Sachs disease // Nature. 1988. Vol. 333. P. 85–86. DOI: 10.1038/333085a0
- 11.** Beutler E., Kuhl W., Comings D. Hexosaminidase isozyme in type O GM2 gangliosidosis (Sandhoff–Jatzkowitz disease) // Am J Hum Genet. 1975. Vol. 27, No. 5. P. 628–638.
- 12.** Bikker H., van den Berg F.M., Wolterman R.A., et al. Demonstration of a Sandhoff disease-associated autosomal 50-kb deletion by field inversion gel electrophoresis // Hum Genet. 1989. Vol. 81. P. 287–288. DOI: 10.1007/BF00279006
- 13.** Bikker H., van den Berg F.M., Wolterman R.A., et al. Distribution and characterization of a Sandhoff disease-associated autosomal 50-kb deletion in the gene encoding the human beta-hexosaminidase beta-chain // Hum Genet. 1990. Vol. 85. P. 327–329. DOI: 10.1007/BF00206756
- 14.** Brown C.A., Mahuran D.J. Beta-hexosaminidase isozymes from cells cotransfected with alpha and beta cDNA constructs: analysis of the alpha-subunit missense mutation associated with the adult form of Tay–Sachs disease // Am J Hum Genet. 1993. Vol. 53, No. 2. P. 497–508.
- 15.** Burg J., Conzelmann E., Sandhoff K., et al. Mapping of the gene coding for the human GM2 activator protein to chromosome 5 // Ann Hum Genet. 1985. Vol. 49, No. 1. P. 41–45. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1985.tb01674.x
- 16.** Cachon-Gonzalez M.B., Zaccariotto E., Cox T.M. Genetics and therapies for GM2 gangliosidosis // Curr Gene Ther. 2018. Vol. 18, No. 2. P. 68–89. DOI: 10.2174/156652321866180404162622
- 17.** Cantor R.M., Kaback M.M. Sandhoff disease (SHD) heterozygote frequencies (HF) in North American (NA) Jewish (J) and non-Jewish (NJ) populations: implication for carrier (C) screening // (Abstract) Am J Hum Genet. 1985. Vol. 37. P. A48.
- 18.** Chamois N.A., Blanco M., Gaggioli D., Casentini C. Tay–Sachs and Sandhoff diseases: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards // Clin Chim Acta. 2002. Vol. 318, No. 1–2. P. 133–137. DOI: 10.1016/S0009-8981(02)00002-5
- 19.** Chern C.J., Beutler E., Kuhl W., et al. Characterization of heteropolymeric hexosaminidase A in human x mouse hybrid cells // PNAS. 1976. Vol. 73, No. 10. P. 3637–3640. DOI: 10.1073/pnas.73.10.3637
- 20.** Conzelmann E., Sandhoff K. AB variant of infantile GM2-gangliosidoses: deficiency of a factor necessary for stimulation of hexosaminidase A-catalysed degradation of ganglioside GM2 and glycolipid Ga2 // PNAS. 1978. Vol. 75, No. 8. P. 3979–3983. DOI: 10.1073/pnas.75.8.3979
- 21.** De Braekeleer H., Hetchman P., Andermann E., Kaplan F. The French Canadian Tay–Sachs disease deletion mutation: identification of probable founders // Hum Genet. 1992. Vol. 89. P. 83–87. DOI: 10.1007/BF00207048
- 22.** Demir S.A., Timur Z.K., Ateş N., et al. GM2 ganglioside accumulation causes neuroinflammation and behavioral alterations in a mouse model of early onset Tay–Sachs disease // J Neuroinflammation. 2020. Vol. 17, No. 1. ID277. DOI: 10.1186/s12974-020-01947-6
- 23.** Dröll B., d’Azzo A., Quon D.V.K., Neufeld E.F. Two mutations produce intron insertion in mRNA and elongated beta-subunit of human beta-hexosaminidase // J Biol Chem. 1990. Vol. 265, No. 26. P. 17921–17927. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)38251-6
- 24.** Drousiotou A., Stylianidou G., Anastasiadou V., et al. Sandhoff disease in Cyprus: population screening by biochemical and DNA analysis indicates a high frequency of carriers in the Maronite community // Hum Genet. 2000. Vol. 107. P. 12–17. DOI: 10.1007/s004390000324
- 25.** Dogbevia G., Grasshoff H., Othman A., et al. Brain endothelial specific gene therapy improves experimental Sandhoff disease // J Cereb Blood Flow Metab. 2020. Vol. 40, No. 6. P. 1338–1350. DOI: 10.1177/0271678X19865917
- 26.** de Formiga F.L., Poenaru L., Couronne F., et al. Interstitial deletion of chromosome 15: Two cases // Hum Genet. 1988. Vol. 80. P. 401–404. DOI: 10.1007/BF00273663
- 27.** Espejo-Mojica A.J., Rodríguez-López A., Li R., et al. Human recombinant lysosomal β-Hexosaminidases produced in *Pichia pastoris* efficiently reduced lipid accumulation in Tay–Sachs fibroblasts // Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2020. Vol. 184, No. 4. P. 885–895. DOI: 10.1002/ajmg.c.31849
- 28.** Gilbert F., Kucherlapati R.S., Creagan R.P., et al. Tay–Sachs' and Sandhoff's diseases: the assignment of genes for hexosaminidase A and B to individual human chromosomes // PNAS. 1975. Vol. 72, No. 1. P. 263–267. DOI: 10.1073/pnas.72.1.263
- 29.** Grebner E.E., Tomczak J. Distribution of three alpha-chain beta-hexosaminidase A mutations among Tay–Sachs carriers // Am J Hum Genet. 1991. Vol. 48, No. 3. P. 604–607.
- 30.** Guidotti J.E., Mignon A., Haase G., et al. Adenoviral gene therapy of the Tay–Sachs disease in hexosaminidase A-deficient knock-out mice // Hum Mol Genet. 1999. Vol. 8, No. 5. P. 831–838. DOI: 10.1093/hmg/8.5.831
- 31.** Hahn C.N., del Pilar Martin M., Schroder M., et al. Generalized CNS disease and massive GM1-ganglioside accumulation in mice defective in lysosomal acid beta-galactosidase // Hum Mol Genet. 1997. Vol. 6, No. 2. P. 205–211. DOI: 10.1093/hmg/6.2.205
- 32.** Heng H.H.Q., Xie B., Shi X.-M., et al. Refined mapping of the GM2 activator protein (GM2A) locus to 5q31.3-q33.1, distal to the spinal muscular atrophy locus // Genomics. 1993. Vol. 18, No. 2. P. 429–431. DOI: 10.1006/geno.1993.1491
- 33.** Higaki K., Li L., Bahruddin U., et al. Chemical chaperone therapy: chaperone effect on mutant enzyme and cellular pathophysiology in β-galactosidase deficiency // Hum Mutat. 2011. Vol. 32, No. 7. P. 843–852. DOI: 10.1002/humu.21516
- 34.** Hinek A. Biological roles of the non-integrin elastin/laminin receptor // Biol Chem. 1996. Vol. 377. P. 471–480.
- 35.** Hinek A., Zhang S., Smith A.C., Callahan J.W. Impaired elastic-fiber assembly by fibroblasts from patients with either Morquio B

- disease or infantile GM1-gangliosidosis is linked to deficiency in the 67-kD spliced variant of beta-galactosidase // Am J Hum Genet. 2000. Vol. 67, No. 2. P. 23–36. DOI: 10.1086/302968
- 36.** Huang J.-Q., Trasler J.M., Igoudra S.A., et al. Apoptotic cell death in mouse models of GM2 gangliosidosis and observations on human Tay–Sachs and Sandhoff diseases // Hum Mol Genet. 1997. Vol. 6, No. 11. P. 1879–1885. DOI: 10.1093/hmg/6.11.1879
- 37.** Leal A.-F., Benincore-Flórez E., Solano-Galarza D., et al. GM2 Gangliosidoses: Clinical features, pathophysiological aspects, and current therapies // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, No. 17. ID 6213. DOI: 10.3390/ijms21176213
- 38.** Jeyakumar M., Butters T.D., Cortina-Borja M., et al. Delayed symptom onset and increased life expectancy in Sandhoff disease mice treated with N-butyldeoxynojirimycin // PNAS. 1999. Vol. 96, No. 11. P. 6388–6393. DOI: 10.1073/pnas.96.11.6388
- 39.** Lalley P.A., Rattazzi M.C., Shows T.B. Human beta-D-N-acetylhexosaminidases A and B: expression and linkage relationships in somatic cell hybrids // PNAS. 1975. Vol. 71, No. 4. P. 1569–1573. DOI: 10.1073/pnas.71.4.1569
- 40.** Liu Y., Wada R., Kawai H., et al. A genetic model of substrate deprivation therapy for a glycosphingolipid storage disorder // J Clin Invest. 1999. Vol. 103. P. 497–505. DOI: 10.1172/JCI5542
- 41.** Luu A.R., Wong C., Agrawal V., et al. Intermittent enzyme replacement therapy with recombinant human β -galactosidase prevents neuraminidase 1 deficiency // J Biol Chem. 2020. Vol. 295, No. 39. P. 13556–13569. DOI: 10.1074/jbc.RA119.010794
- 42.** Matsuda J., Suzuki O., Oshima A., et al. Chemical chaperone therapy for brain pathology in G(M1)-gangliosidosis // PNAS. 2003. Vol. 100, No. 26. P. 15912–15917. DOI: 10.1073/pnas.2536657100
- 43.** Mattei J.F., Balestrazzi P., Baeteman M.A., Mattei M.G. *De novo* balanced translocation (5;13)(q11; p11) in a child with Franceschetti syndrome and significant decrease of hexosaminidase B // (Abstract) Cytogenet Cell Genet. 1984. Vol. 37. P. 532.
- 44.** McInnes B., Potier M., Wakamatsu N., et al. An unusual splicing mutation in the HEXB gene is associated with dramatically different phenotypes in patients from different racial backgrounds // J Clin Invest. 1992. Vol. 90, No. 2. P. 306–314. DOI: 10.1172/JCI115863
- 45.** Morreau H., Galjart N.J., Gillemans N., et al. Alternative splicing of beta-galactosidase mRNA generates the classic lysosomal enzyme and a beta-galactosidase-related protein // J Biol Chem. 1989. Vol. 264, No. 34. P. 20655–20663. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)47114-7
- 46.** Morrone A., Bardelli T., Donati M.A., et al. Beta-galactosidase gene mutations affecting the lysosomal enzyme and the elastin-binding protein in GM1-gangliosidosis patients with cardiac involvement // Hum Mutat. 2000. Vol. 15, No. 4. P. 354–366. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(200004)15:4<354::AID-HUMU8>3.0.CO;2-L
- 47.** Myerowitz R., Hogikyan N.D. Deletion involved Alu sequences in the beta-hexosaminidase alpha-chain gene of French Canadians with Tay–Sachs disease // J Biol Chem. 1987. Vol. 262, No. 32. P. 15396–15399. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)47738-1
- 48.** Myerowitz R., Costigan F.S. The major defect in Ashkenazi Jews with Tay–Sachs disease is an insertion in the gene for the alpha-chain of beta-hexosaminidase // J Biol Chem. 1988. Vol. 263, No. 35. P. 18587–18589. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)37323-X
- 49.** Myerowitz R., Lawson D., Mizukami H., et al. Molecular pathophysiology in Tay–Sachs and Sandhoff diseases as revealed by gene expression profiling // Hum Mol Genet. 2002. Vol. 11, No. 11. P. 1343–1350. DOI: 10.1093/hmg/11.11.1343
- 50.** Nakai H., Byers M.G., Nowak N.J., Shows T.B. Assignment of beta-hexosaminidase A alpha-subunit to human chromosomal region 15q23-q24 // Cytogenet Cell Genet. 1991. Vol. 56, No. 3–4. P. 164. DOI: 10.1159/000133077
- 51.** Nakano T., Suzuki K. Genetic cause of a juvenile form of Sandhoff disease: abnormal splicing of beta-hexosaminidase beta chain gene transcript due to a point mutation within intron 12 // J Biol Chem. 1989. 264, No. 9. P. 5155–5158. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)83712-7
- 52.** Navon R., Proia R.L. The mutations in Ashkenazi Jews with adult G(M2)-gangliosidosis, the adult form of Tay–Sachs disease // Science. 1989. Vol. 243, No. 4897. P. 1471–1474. DOI: 10.1126/science.2522679
- 53.** Neote K., McInnes B., Mahuran D.J., Gravel R.A. Structure and distribution of an Alu-type deletion mutation in Sandhoff disease // J Clin Invest. 1990. Vol. 68, No. 5. P. 1524–1531. DOI: 10.1172/JCI114871
- 54.** Nishimoto J., Nanba E., Inui K., et al. GM1-gangliosidosis (genetic beta-galactosidase deficiency): identification of four mutations in different clinical phenotypes among Japanese patients // Am J Hum Genet. 1991. Vol. 49, No. 3. P. 566–574.
- 55.** Nishimoto J., Tanaka A., Nanba E., Suzuki K. Expression of the beta-hexosaminidase alpha-subunit gene with the four-base insertion of infantile Jewish Tay–Sachs disease // J Biol Chem. 1991. Vol. 266, No. 22. P. 14306–14309. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)98684-9
- 56.** O'Brien J.S. Generalized gangliosidosis // J Pediatr. 1969. Vol. 75, No. 2. P. 167–186. DOI: 10.1016/S0022-3476(69)80387-2
- 57.** O'Brien J.S. Molecular genetics of GM1 beta-galactosidase // Clin Genet. 1975. Vol. 8, No. 5. P. 303–313. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1975.tb01507.x
- 58.** Okada S., O'Brien J.S. Generalized gangliosidosis: beta-galactosidase deficiency // Science. 1968. Vol. 160, No. 3831. P. 1002–1004. DOI: 10.1126/science.160.3831.1002
- 59.** Okada S., O'Brien J.S. Tay–Sachs disease: generalized absence of a beta-D-N-acetylhexosaminidase component // Science. 1969. Vol. 165, No. 3894. P. 698–700. DOI: 10.1126/science.165.3894.698
- 60.** Oshima A., Kyle J.W., Miller R.D., et al. Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human beta-glucuronidase // PNAS. 1987. Vol. 84, No. 3. P. 685–689. DOI: 10.1073/pnas.84.3.685
- 61.** Oshima A., Tsuji A., Nagao Y., et al. Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human beta-galactosidase // Biochem Biophys Res Commun. 1988. Vol. 157, No. 1. P. 238–244. DOI: 10.1016/S0006-291X(88)80038-X
- 62.** Ou L., Przybilla M.J., Tábáran A.F., et al. A novel gene editing system to treat both Tay–Sachs and Sandhoff diseases // Gene Ther. 2020. Vol. 27, No. 5. P. 226–236. DOI: 10.1038/s41434-019-0120-5
- 63.** Paw B.H., Kaback M.M., Neufeld E.F. Molecular basis of adult-onset and chronic G(M2) gangliosidoses in patients of Ashkenazi Jewish origin: substitution of serine for glycine at position 269 of the alpha-subunit of beta-hexosaminidase // PNAS. 1989. Vol. 86, No. 7. P. 2413–2417. DOI: 10.1073/pnas.86.7.2413
- 64.** Paw B.H., Moskowitz S.M., Uhrhammer N., et al. Juvenile G(M2) gangliosidosis caused by substitution of histidine for arginine at position 499 or 504 of the alpha-subunit of beta-hexosaminidase // J Biol Chem. 1990. Vol. 265, No. 16. P. 9452–9457. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)38870-2
- 65.** Petersen G.M., Rotter J.I., Cantor R.M., et al. The Tay–Sachs disease gene in North American Jewish populations: geographic variations and origin // Am J Hum Genet. 1983. Vol. 35, No. 6. P. 1258–1269.

- 66.** Pennybacker M., Liessem B., Moczall H., et al. Identification of domains in human beta-hexosaminidase that determine substrate specificity // *J Biol Chem.* 1996. Vol. 271, No. 29. P. 17377–17382. DOI: 10.1074/jbc.271.29.17377
- 67.** Phaneuf D., Wakamatsu N., Huang J.-Q., et al. Dramatically different phenotype in mouse models of human Tay–Sachs and Sandhoff diseases // *Hum Mol Genet.* 1996. Vol. 5, No. 1. P. 1–14. DOI: 10.1093/hmg/5.1.1
- 68.** Platt F.M., Neises G.R., Reinkensmeier G., et al. Prevention of lysosomal storage in Tay–Sachs mice treated with N-butyldeoxyojirimycin // *Science.* 1997. Vol. 276, No. 5311. P. 428–431. DOI: 10.1126/science.276.5311.428
- 69.** Polo G., Burlina A.P., Ranieri E., et al. Plasma and dried blood spot sphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study // *Clin Chem Lab Med.* 2019. Vol. 57, No. 12. P. 1863–1874. DOI: 10.1515/cclm-2018-1301
- 70.** Proia R.L., Soravia E. Organization of the gene encoding the human beta-hexosaminidase alpha-chain // *J Biol Chem.* 1987. Vol. 262, No. 12. P. 5677–5681. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)45628-1
- 71.** Proia R.L. Gene encoding the human beta-hexosaminidase beta chain: extensive homology of intron placement in the alpha and beta-chain gene // *PNAS.* 1988. Vol. 85, No. 6. P. 1883–1887. DOI: 10.1073/pnas.85.6.1883
- 72.** Risch N., Tang H., Katzenstein H., Ekstein J. Geographic distribution of disease mutations in the Ashkenazi Jewish population supports genetic drift over selection // *Am J Hum Genet.* 2003. Vol. 72, No. 4. P. 812–822. DOI: 10.1086/373882
- 73.** Sango K., McDonald M.P., Crawley J.N., et al. Mice lacking both subunits of lysosomal beta-hexosaminidase display gangliosidosis and mucopolysaccharidosis // *Nat Genet.* 1996. Vol. 14. P. 348–352. DOI: 10.1038/ng1196-348
- 74.** Sango K., Yamanaka S., Hoffmann A., et al. Mouse models of Tay–Sachs and Sandhoff diseases differ in neurologic phenotype and ganglioside metabolism // *Nat Genet.* 1995. Vol. 11. P. 170–176. DOI: 10.1038/ng1095-170
- 75.** Santamaría R., Blanco M., Chabas A., et al. Identification of 14 novel GLB1 mutations, including five deletions, in 19 patients with GM1 gangliosidosis from South America // *Clin Genet.* 2007. Vol. 71, No. 3. P. 273–279. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00767.x
- 76.** Schroder M., Schnabel D., Suzuki K., Sandhoff K. A mutation in the gene of a glycolipid-binding protein (GM2 activator) that causes GM2-gangliosidosis variant AB // *FEBS Lett.* 1991. Vol. 290, No. 1–2. P. 1–3. DOI: 10.1016/0014-5793(91)81211-P
- 77.** Schroder M., Schnabel D., Hurwitz N., et al. Molecular genetics of GM2-gangliosidoses AB variant: a novel mutation and expression in BHK cells // *Hum Genet.* 1993. Vol. 92. P. 437–440. DOI: 10.1007/BF00216446
- 78.** Seyrantepe V., Demir S.A., Timur Z.K., et al. Murine Sialidase Neu3 facilitates GM2 degradation and bypass in mouse model of Tay–Sachs disease // *Exp Neurol.* 2018. Vol. 299, No. Pt A. P. 26–41. DOI: 10.1016/j.expneuro.2017.09.012
- 79.** Sonderfeld S., Brendler S., Sandhoff K., et al. Genetic complementation in somatic cell hybrids of four variants of infantile GM2 gangliosidosis // *Hum Genet.* 1985. Vol. 71. P. 196–200. DOI: 10.1007/BF00284572
- 80.** Suzuki Y., Ichinomiya S., Kurosawa M., et al. Therapeutic chaperone effect of N-octyl 4-epi-β-valienamine on murine GM1-gangliosidosis // *Mol Genet Metab.* 2012. Vol. 106, No. 1. P. 92–98. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.02.012
- 81.** Swallow D.M., Islam I., Fox M.F., et al. Regional localization of the gene coding for the GM2 activator protein (GM2A) to chromosome 5q32–33 and conformation of the assignment of GM2AP to chromosome 3 // *Ann Hum Genet.* 1993. Vol. 57, No. 3. P. 187–193. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1993.tb01594.x
- 82.** Takano T., Yamanouchi Y. Assignment of human beta-galactosidase-A gene to 3p21.33 by fluorescence in situ hybridization // *Hum Genet.* 1993. Vol. 92. P. 403–404. DOI: 10.1007/BF01247344
- 83.** Tanaka A., Ohno K., Suzuki K. GM2-gangliosidosis B1 variant: a wide geographic and ethnic distribution of the specific beta-hexosaminidase alpha-subunit mutation originally identified in a Puerto Rican patient // *Biochem Biophys Res Commun.* 1988. Vol. 156, No. 2. P. 1015–1019. DOI: 10.1016/S0006-291X(88)80945-8
- 84.** Taniike M., Yamanaka S., Proia R.L., et al. Neuropathology of mice with targeted disruption of *Hexa* gene, a model of Tay–Sachs disease // *Acta Neuropath.* 1995. Vol. 89. P. 296–304. DOI: 10.1007/BF00309622
- 85.** Triggs-Raine B.L., Mules E.H., Kaback M.M., et al. A pseudodeficiency allele common in non-Jewish Tay–Sachs carriers: implication for carrier screening // *Am J Hum Genet.* 1992. Vol. 51, No. 4. P. 793–801.
- 86.** Vu M., Li R., Baskfield A., et al. Neural stem cells for disease modeling and evaluation of therapeutics for Tay–Sachs disease // *Orphanet J Rare Dis.* 2018. Vol. 13, No. 1. ID 152. DOI: 10.1186/s13023-018-0886-3
- 87.** Wakamatsu N., Kobayashi H., Miyatake T., Tsuji S. A novel exon mutation in the human beta-hexosaminidase beta subunit gene affects 3-prime splice site selection // *J Biol Chem.* 1992. Vol. 267, No. 4. P. 2406–2413. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)45894-2
- 88.** Wang Z.H., Zeng B., Shibuya H., et al. Isolation and characterization of the normal canine beta-galactosidase gene and its mutation in a dog model of GM1-gangliosidosis // *J Inherit Metab Dis.* 2000. Vol. 23, No. 6. P. 593–606. DOI: 10.1023/A:1005630013448
- 89.** Xie B., Wang W., Mahuran D. J. A cys138-to-arg substitution in the G-M2 activator protein is associated with the AB variant form of G-M2 gangliosidosis // *Am J Hum Genet.* 1992. Vol. 50, No. 5. P. 1046–1052.
- 90.** Xie B., Kennedy J.L., McInnes B., et al. Identification of a processed pseudogene related to the functional gene encoding the G-M2 activator protein: localization of the pseudogene to human chromosome 3 and the functional gene to human chromosome 5 // *Genomics.* 1992. Vol. 14, No. 3. P. 796–798. DOI: 10.1016/S0888-7543(05)80190-9
- 91.** Yamaguchi A., Katsuyama K., Nagahama K., et al. Possible role of autoantibodies in the pathophysiology of GM2 gangliosidoses // *J Clin Invest.* 2004. Vol. 113, No. 2. P. 200–208. DOI: 10.1172/JCI200419639
- 92.** Yoshida K., Oshima A., Shimmoto M., et al. Human beta-galactosidase gene mutations in GM1-gangliosidosis: a common mutation among Japanese adult/chronic cases // *Am J Hum Genet.* 1991. Vol. 49, No. 2. P. 435–442.
- 93.** Zlotogora J., Bach G. The possibility of a selection process in the Ashkenazi Jewish population // *Am J Hum Genet.* 2003. Vol. 73, No. 2. P. 438–440. DOI: 10.1086/377008

REFERENCES

1. Alekseev VV, Alipov AN, Karpishchenko AI. *Meditinskije laboratornye tekhnologii*. Vol. 2. Ed. by A.I. Karpishchenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 792 p. (In Russ.)
2. Gorbunova VN. Molecular genetics — a way to the individual personalized medicine. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(1): 115–121. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED41115-121
3. Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. Lysosomal storage diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):73–84. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12273-83
4. Gorbunova VN, Baranov VS. *Vvedenie v molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennykh zabolеваний*. Saint Petersburg: Spetsial'naya Literatura, 1997. 287 p. (In Russ.)
5. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidosis type I and II. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):69–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12369-83
6. Gorbunova VN, Buchinskaya NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis type III, sanfilippo syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):69–82. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12469-81
7. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis types IV, VI, and VII — Morquio, Marote-Lamy and Sly syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):107–125. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED126107-125
8. Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Janus GA, Kostik MM. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — Fabry, Gaucher and Farber diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):61–88. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED13261-88
9. Gorbunova V.N., Buchinskaia N.V. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — sphingomyelin lipidosis, or Niemann–Pick disease, Wolman disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):5–27. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED1345-27
10. Arpaia E, Dumbrille-Ross A, Maler T, et al. Identification of an altered splice site in Ashkenazi Tay–Sachs disease. *Nature*. 1988;333:85–86. DOI: 10.1038/333085a0
11. Beutler E, Kuhl W, Comings D. Hexosaminidase isozyme in type O Gm2 gangliosidosis (Sandhoff–Jatzkewitz disease). *Am J Hum Genet*. 1975;27(5):628–638.
12. Bikker H, van den Berg FM, Wolterman RA, et al. Demonstration of a Sandhoff disease-associated autosomal 50-kb deletion by field inversion gel electrophoresis. *Hum Genet*. 1989;81:287–288. DOI: 10.1007/BF00279006
13. Bikker H, van den Berg FM, Wolterman RA, et al. Distribution and characterization of a Sandhoff disease-associated autosomal 50-kb deletion in the gene encoding the human beta-hexosaminidase beta-chain. *Hum Genet*. 1990;85:327–329. DOI: 10.1007/BF00206756
14. Brown CA, Mahurhan DJ. Beta-hexosaminidase isozymes from cells cotransfected with alpha and beta cDNA constructs: analysis of the alpha-subunit missense mutation associated with the adult form of Tay–Sachs disease. *Am J Hum Genet*. 1993;53(2):497–508.
15. Burg J, Conzelmann E, Sandhoff K, et al. Mapping of the gene coding for the human GM2 activator protein to chromosome 5. *Ann Hum Genet*. 1985;49(1):41–45. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1985.tb01674.x
16. Cachon-Gonzalez MB, Zaccariotto E, Cox TM. Genetics and therapies for GM2 gangliosidosis. *Curr Gene Ther*. 2018;18(2):68–89. DOI: 10.2174/156652321866180404162622
17. Cantor RM, Kaback MM. Sandhoff disease (SHD) heterozygote frequencies (HF) in North American (NA) Jewish (J) and non-Jewish (NJ) populations: implication for carrier (C) screening. *(Abstract) Am J Hum Genet*. 1985;37: A48.
18. Chamois NA, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Tay–Sachs and Sandhoff diseases: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clin Chim Acta*. 2002;318(1–2):133–137. DOI: 10.1016/S0009-8981(02)00002-5
19. Chern CJ, Beutler E, Kuhl W, et al. Characterization of heteropolymeric hexosaminidase A in human x mouse hybrid cells. *PNAS*. 1976;73(10):3637–3640. DOI: 10.1073/pnas.73.10.3637
20. Conzelmann E, Sandhoff K. AB variant of infantile Gm2-gangliosidoses: deficiency of a factor necessary for stimulation of hexosaminidase A-catalysed degradation of ganglioside Gm2 and glycolipid Ga2. *PNAS*. 1978;75(8):3979–3983. DOI: 10.1073/pnas.75.8.3979
21. De Braekeleer H, Hetchman P, Andermann E, Kaplan F. The French Canadian Tay–Sachs disease deletion mutation: identification of probable founders. *Hum Genet*. 1992;89:83–87. DOI: 10.1007/BF00207048
22. Demir SA, Timur ZK, Ateş N, et al. GM2 ganglioside accumulation causes neuroinflammation and behavioral alterations in a mouse model of early onset Tay–Sachs disease. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):277. DOI: 10.1186/s12974-020-01947-6
23. Dlott B, d'Azzo A, Quon DVK, Neufeld EF. Two mutations produce intron insertion in mRNA and elongated beta-subunit of human beta-hexosaminidase. *J Biol Chem*. 1990;265(26):17921–17927. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)38251-6
24. Drousiotou A, Stylianidou G, Anastasiadou V, et al. Sandhoff disease in Cyprus: population screening by biochemical and DNA analysis indicates a high frequency of carriers in the Maronite community. *Hum Genet*. 2000;107:12–17. DOI: 10.1007/s004390000324
25. Dogbevia G, Grasshoff H, Othman A, et al. Brain endothelial specific gene therapy improves experimental Sandhoff disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(6):1338–1350. DOI: 10.1177/0271678X19865917
26. de Formiga FL, Poenaru L, Couronne F, et al. Interstitial deletion of chromosome 15: Two cases. *Hum Genet*. 1988;80: 401–404. DOI: 10.1007/BF00273663
27. Espejo-Mojica AJ, Rodríguez-López A, Li R, et al. Human recombinant lysosomal β-Hexosaminidases produced in *Pichia pastoris* efficiently reduced lipid accumulation in Tay–Sachs fibroblasts. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184(4):885–895. DOI: 10.1002/ajmg.c.31849
28. Gilbert F, Kucherlapati RS, Creagan RP, et al. Tay–Sachs' and Sandhoff's diseases: the assignment of genes for hexosaminidase A and B to individual human chromosomes. *PNAS*. 1975;72(1):263–267. DOI: 10.1073/pnas.72.1.263
29. Grebner EE, Tomczak J. Distribution of three alpha-chain beta-hexosaminidase A mutations among Tay–Sachs carriers. *Am J Hum Genet*. 1991;48(3):604–607.
30. Guidotti JE, Mignon A, Haase G, et al. Adenoviral gene therapy of the Tay–Sachs disease in hexosaminidase A-deficient knock-out mice. *Hum Mol Genet*. 1999;8(5):831–838. DOI: 10.1093/hmg/8.5.831
31. Hahn CN, del Pilar Martin M, Schroder M, et al. Generalized CNS disease and massive GM1-ganglioside accumulation in mice defective in lysosomal acid beta-galactosidase. *Hum Mol Genet*. 1997;6(2):205–211. DOI: 10.1093/hmg/6.2.205
32. Heng HHQ, Xie B, Shi X-M, et al. Refined mapping of the GM2 activator protein (GM2A) locus to 5q31.3-q33.1, distal to the spinal muscular atrophy locus. *Genomics*. 1993;18(2):429–431. DOI: 10.1006/geno.1993.1491

- 33.** Higaki K, Li L, Bahrudin U, et al. Chemical chaperone therapy: chaperone effect on mutant enzyme and cellular pathophysiology in β -galactosidase deficiency. *Hum Mutat.* 2011;32(7):843–852. DOI: 10.1002/humu.21516
- 34.** Hinek A. Biological roles of the non-integrin elastin/laminin receptor. *Biol Chem.* 1996;377:471–480.
- 35.** Hinek A, Zhang S, Smith AC, Callahan JW. Impaired elastic-fiber assembly by fibroblasts from patients with either Morquio B disease or infantile GM1-gangliosidosis is linked to deficiency in the 67-kD spliced variant of beta-galactosidase. *Am J Hum Genet.* 2000;67(2):23–36. DOI: 10.1086/302968
- 36.** Huang J-Q, Trasler JM, Igoudra SA, et al. Apoptotic cell death in mouse models of GM2 gangliosidosis and observations on human Tay–Sachs and Sandhoff diseases. *Hum Mol Genet.* 1997;6(11): 1879–1885. DOI: 10.1093/hmg/6.11.1879
- 37.** Leal A-F, Benincore-Flórez E, Solano-Galarza D, et al. GM2 Gangliosidoses: Clinical features, pathophysiological aspects, and current therapies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6213. DOI: 10.3390/ijms21176213
- 38.** Jeyakumar M, Butters TD, Cortina-Borja M, et al. Delayed symptom onset and increased life expectancy in Sandhoff disease mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. *PNAS.* 1999;96(11): 6388–6393. DOI: 10.1073/pnas.96.11.6388
- 39.** Lalley PA, Rattazzi MC, Shows TB. Human beta-D-N-acetylhexosaminidases A and B: expression and linkage relationships in somatic cell hybrids. *PNAS.* 1975;71(4):1569–1573. DOI: 10.1073/pnas.71.4.1569
- 40.** Liu Y, Wada R, Kawai H, et al. A genetic model of substrate deprivation therapy for a glycosphingolipid storage disorder. *J Clin Invest.* 1999;103:497–505. DOI: 10.1172/JCI15542
- 41.** Luu AR, Wong C, Agrawal V, et al. Intermittent enzyme replacement therapy with recombinant human β -galactosidase prevents neuraminidase 1 deficiency. *J Biol Chem.* 2020;295(39): 13556–13569. DOI: 10.1074/jbc.RA119.010794
- 42.** Matsuda J, Suzuki O, Oshima A, et al. Chemical chaperone therapy for brain pathology in G(M1)-gangliosidosis. *PNAS.* 2003;100(26):15912–15917. DOI: 10.1073/pnas.2536657100
- 43.** Mattei JF, Balestrazzi P, Baeteman MA, Mattei MG. *De novo* balanced translocation (5;13)(q11; p11) in a child with Franceschetti syndrome and significant decrease of hexosaminidase B. (Abstract) *Cytogenet Cell Genet.* 1984;37:532.
- 44.** McInnes B, Potier M, Wakamatsu N, et al. An unusual splicing mutation in the HEXB gene is associated with dramatically different phenotypes in patients from different racial backgrounds. *J Clin Invest.* 1992;90(2):306–314. DOI: 10.1172/JCI115863
- 45.** Morreau H, Galjart NJ, Gillemans N, et al. Alternative splicing of beta-galactosidase mRNA generates the classic lysosomal enzyme and a beta-galactosidase-related protein. *J Biol Chem.* 1989;264(34):20655–20663. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)47114-7
- 46.** Morrone A, Bardelli T, Donati MA, et al. Beta-galactosidase gene mutations affecting the lysosomal enzyme and the elastin-binding protein in GM1-gangliosidosis patients with cardiac involvement. *Hum Mutat.* 2000;15(4):354–366. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(200004)15:4<354::AID-HUMU8>3.0.CO;2-L
- 47.** Myerowitz R, Hogikyan ND. Deletion involved Alu sequences in the beta-hexosaminidase alpha-chain gene of French Canadians with Tay–Sachs disease. *J Biol Chem.* 1987;262(32):15396–15399. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)47738-1
- 48.** Myerowitz R, Costigan FS. The major defect in Ashkenazi Jews with Tay–Sachs disease is an insertion in the gene for the alpha-chain of beta-hexosaminidase. *J Biol Chem.* 1988;263(35): 18587–18589. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)37323-X
- 49.** Myerowitz R, Lawson D, Mizukami H, et al. Molecular pathophysiology in Tay–Sachs and Sandhoff diseases as revealed by gene expression profiling. *Hum Mol Genet.* 2002;11(11):1343–1350. DOI: 10.1093/hmg/11.11.1343
- 50.** Nakai H, Byers MG, Nowak NJ, Shows TB. Assignment of beta-hexosaminidase A alpha-subunit to human chromosomal region 15q23-q24. *Cytogenet Cell Genet.* 1991;56(3–4):164. DOI: 10.1159/000133077
- 51.** Nakano T, Suzuki K. Genetic cause of a juvenile form of Sandhoff disease: abnormal splicing of beta-hexosaminidase beta chain gene transcript due to a point mutation within intron 12. *J Biol Chem.* 1989;264(9):5155–5158. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)83712-7
- 52.** Navon R, Proia RL. The mutations in Ashkenazi Jews with adult G(M2)-gangliosidosis, the adult form of Tay–Sachs disease. *Science.* 1989;243(4897):1471–1474. DOI: 10.1126/science.2522679
- 53.** Neote K, McInnes B, Mahuran DJ, Gravel RA. Structure and distribution of an Alu-type deletion mutation in Sandhoff disease. *J Clin Invest.* 1990;68(5):1524–1531. DOI: 10.1172/JCI114871
- 54.** Nishimoto J, Nanba E, Inui K, et al. GM1-gangliosidosis (genetic beta-galactosidase deficiency): identification of four mutations in different clinical phenotypes among Japanese patients. *Am J Hum Genet.* 1991;49(3):566–574.
- 55.** Nishimoto J, Tanaka A, Nanba E, Suzuki K. Expression of the beta-hexosaminidase alpha-subunit gene with the four-base insertion of infantile Jewish Tay–Sachs disease. *J Biol Chem.* 1991;266(22):14306–14309. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)98684-9
- 56.** O'Brien JS. Generalized gangliosidosis. *J Pediatr.* 1969;75(2): 167–186. DOI: 10.1016/S0022-3476(69)80387-2
- 57.** O'Brien JS. Molecular genetics of GM1 beta-galactosidase. *Clin Genet.* 1975;8(5):303–313. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1975.tb01507.x
- 58.** Okada S, O'Brien JS. Generalized gangliosidosis: beta-galactosidase deficiency. *Science.* 1968;160(3831):1002–1004. DOI: 10.1126/science.160.3831.1002
- 59.** Okada S, O'Brien JS. Tay–Sachs disease: generalized absence of a beta-D-N-acetylhexosaminidase component. *Science.* 1969;165(3894):698–700. DOI: 10.1126/science.165.3894.698
- 60.** Oshima A, Kyle JW, Miller RD, et al. Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human beta-glucuronidase. *PNAS.* 1987;84(3):685–689. DOI: 10.1073/pnas.84.3.685
- 61.** Oshima A, Tsuji A, Nagao Y, et al. Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human beta-galactosidase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;157(1):238–244. DOI: 10.1016/S0006-291X(88)80038-X
- 62.** Ou L, Przybilla MJ, Täbäran AF, et al. A novel gene editing system to treat both Tay–Sachs and Sandhoff diseases. *Gene Ther.* 2020;27(5):226–236. DOI: 10.1038/s41434-019-0120-5
- 63.** Paw BH, Kaback MM, Neufeld EF. Molecular basis of adult-onset and chronic G(M2) gangliosidoses in patients of Ashkenazi Jewish origin: substitution of serine for glycine at position 269 of the alpha-subunit of beta-hexosaminidase. *PNAS.* 1989;86(7):2413–2417. DOI: 10.1073/pnas.86.7.2413
- 64.** Paw BH, Moskowitz SM, Uhrhammer N, et al. Juvenile G(M2) gangliosidosis caused by substitution of histidine for arginine at position 499 or 504 of the alpha-subunit of beta-hexosaminidase. *J Biol Chem.* 1990;265(16):9452–9457. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)38870-2

- 65.** Petersen GM, Rotter JI, Cantor RM, et al. The Tay–Sachs disease gene in North American Jewish populations: geographic variations and origin. *Am J Hum Genet.* 1983;35(6):1258–1269.
- 66.** Pennybacker M, Liessem B, Moczall H, et al. Identification of domains in human beta-hexosaminidase that determine substrate specificity. *J Biol Chem.* 1996;271(29):17377–17382. DOI: 10.1074/jbc.271.29.17377
- 67.** Phaneuf D, Wakamatsu N, Huang J-Q, et al. Dramatically different phenotype in mouse models of human Tay–Sachs and Sandhoff diseases. *Hum Mol Genet.* 1996;5(1):1–14. DOI: 10.1093/hmg/5.1.1
- 68.** Platt FM, Neises GR, Reinkensmeier G, et al. Prevention of lysosomal storage in Tay–Sachs mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. *Science.* 1997;276(5311):428–431. DOI: 10.1126/science.276.5311.428
- 69.** Polo G, Burlina AP, Ranieri E, et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(12):1863–1874. DOI: 10.1515/cclm-2018-1301
- 70.** Proia RL, Soravia E. Organization of the gene encoding the human beta-hexosaminidase alpha-chain. *J Biol Chem.* 1987;262(12):5677–5681. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)45628-1
- 71.** Proia RL. Gene encoding the human beta-hexosaminidase beta chain: extensive homology of intron placement in the alpha and beta-chain gene. *PNAS.* 1988;85(6):1883–1887. DOI: 10.1073/pnas.85.6.1883
- 72.** Risch N, Tang H, Katzenstein H, Ekstein J. Geographic distribution of disease mutations in the Ashkenazi Jewish population supports genetic drift over selection. *Am J Hum Genet.* 2003;72(4):812–822. DOI: 10.1086/373882
- 73.** Sango K, McDonald MP, Crawley JN, et al. Mice lacking both subunits of lysosomal beta-hexosaminidase display gangliosidosis and mucopolysaccharidosis. *Nat Genet.* 1996;14:348–352. DOI: 10.1038/ng1196-348
- 74.** Sango K, Yamanaka S, Hoffmann A, et al. Mouse models of Tay–Sachs and Sandhoff diseases differ in neurologic phenotype and ganglioside metabolism. *Nat Genet.* 1995;11:170–176. DOI: 10.1038/ng1095-170
- 75.** Santamaría R, Blanco M, Chabas A, et al. Identification of 14 novel GLB1 mutations, including five deletions, in 19 patients with GM1 gangliosidosis from South America. *Clin Genet.* 2007;71(3):273–279. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00767.x
- 76.** Schroder M, Schnabel D, Suzuki K, Sandhoff K. A mutation in the gene of a glycolipid-binding protein (GM2 activator) that causes GM2-gangliosidosis variant AB. *FEBS Lett.* 1991;290(1–2):1–3. DOI: 10.1016/0014-5793(91)81211-P
- 77.** Schroder M, Schnabel D, Hurwitz N, et al. Molecular genetics of GM2-gangliosidoses AB variant: a novel mutation and expression in BHK cells. *Hum Genet.* 1993;92:437–440. DOI: 10.1007/BF00216446
- 78.** Seyrantepe V, Demir SA, Timur ZK, et al. Murine Sialidase Neu3 facilitates GM2 degradation and bypass in mouse model of Tay–Sachs disease. *Exp Neurol.* 2018;299(Pt A):26–41. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.09.012
- 79.** Sonderfeld S, Brendler S, Sandhoff K, et al. Genetic complementation in somatic cell hybrids of four variants of infantile GM2 gangliosidosis. *Hum Genet.* 1985;71:196–200. DOI: 10.1007/BF00284572
- 80.** Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, et al. Therapeutic chaperone effect of N-octyl 4-epi-β-valienamine on murine GM1-gangliosidosis. *Mol Genet Metab.* 2012;106(1):92–98. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.02.012
- 81.** Swallow DM, Islam I, Fox MF, et al. Regional localization of the gene coding for the GM2 activator protein (GM2A) to chromosome 5q32–33 and conformation of the assignment of GM2AP to chromosome 3. *Ann Hum Genet.* 1993;57(3):187–193. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1993.tb01594.x
- 82.** Takano T, Yamanouchi Y. Assignment of human beta-galactosidase-A gene to 3p21.33 by fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet.* 1993;92:403–404. DOI: 10.1007/BF01247344
- 83.** Tanaka A, Ohno K, Suzuki K. GM2-gangliosidosis B1 variant: a wide geographic and ethnic distribution of the specific beta-hexosaminidase alpha-subunit mutation originally identified in a Puerto Rican patient. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;156(2):1015–1019. DOI: 10.1016/S0006-291X(88)80945-8
- 84.** Taniike M, Yamanaka S, Proia RL, et al. Neuropathology of mice with targeted disruption of *Hexa* gene, a model of Tay–Sachs disease. *Acta Neuropathol.* 1995;89:296–304. DOI: 10.1007/BF00309622
- 85.** Triggs-Raine BL, Mules EH, Kaback MM, et al. A pseudodeficiency allele common in non-Jewish Tay–Sachs carriers: implication for carrier screening. *Am J Hum Genet.* 1992;51(4):793–801.
- 86.** Vu M, Li R, Baskfield A, et al. Neural stem cells for disease modeling and evaluation of therapeutics for Tay–Sachs disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):152. DOI: 10.1186/s13023-018-0886-3
- 87.** Wakamatsu N, Kobayashi H, Miyatake T, Tsuji S. A novel exon mutation in the human beta-hexosaminidase beta subunit gene affects 3-prime splice site selection. *J Biol Chem.* 1992;267(4):2406–2413. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)45894-2
- 88.** Wang ZH, Zeng B, Shibuya H, et al. Isolation and characterization of the normal canine beta-galactosidase gene and its mutation in a dog model of GM1-gangliosidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(6):593–606. DOI: 10.1023/A:1005630013448
- 89.** Xie B, Wang W, Mahuran D. J. A cys138-to-arg substitution in the G-M2 activator protein is associated with the AB variant form of G-M2 gangliosidosis. *Am J Hum Genet.* 1992;50(5):1046–1052.
- 90.** Xie B, Kennedy JL, McInnes B, et al. Identification of a processed pseudogene related to the functional gene encoding the G-M2 activator protein: localization of the pseudogene to human chromosome 3 and the functional gene to human chromosome 5. *Genomics.* 1992;14(3):796–798. DOI: 10.1016/S0888-7543(05)80190-9
- 91.** Yamaguchi A, Katsuyama K, Nagahama K, et al. Possible role of autoantibodies in the pathophysiology of GM2 gangliosidoses. *J Clin Invest.* 2004;113(2):200–208. DOI: 10.1172/JCI200419639
- 92.** Yoshida K, Oshima A, Shimmoto M, et al. Human beta-galactosidase gene mutations in GM1-gangliosidosis: a common mutation among Japanese adult/chronic cases. *Am J Hum Genet.* 1991;49(2):435–442.
- 93.** Zlotogora J, Bach G. The possibility of a selection process in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet.* 2003;73(2):438–440. DOI: 10.1086/377008

ОБ АВТОРАХ

***Виктория Николаевна Горбунова**, д-р биол. наук, профессор, кафедра общей и молекулярной медицинской генетики; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; AuthorID: 104696; e-mail: vngor@mail.ru

Наталья Валерьевна Бучинская, канд. мед. наук, врач-педиатр, генетик консультативного отделения медико-генетического центра Санкт-Петербурга; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Лидия Викторовна Лязина, канд. мед. наук, врач-генетик консультативного отделения; ORCID: 0000-0002-1252-1968; e-mail: mgcccons@mail.ru

Анастасия Олеговна Вечкасова, врач-терапевт, врач-генетик; ORCID: 0009-0004-8775-9630; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Viktoria N. Gorbunova**, PhD, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of General and molecular medical genetics; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; AuthorID: 104696; e-mail: vngor@mail.ru

Natalia V. Buchinskaia, MD, PhD pediatrician, geneticist, Consulting Department; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Lidia V. Liazina, MD, PhD geneticist, Consulting Department; ORCID: 0000-0002-1252-1968; e-mail: mgcccons@mail.ru

Anastasia O. Vechkasova, General Practitioner, Resident Geneticist; ORCID: 0009-0004-8775-9630; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru