

Быстропрогрессирующая деменция с ранним началом, ассоциированная с мутацией I143T в гене *PSEN1*: клинический случай в российской семье

Шпилюкова Ю.А., Протопопова А.О., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.
ФГБНУ «Научный центр неврологии» Москва, Россия
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Быстропрогрессирующие деменции – редкая группа когнитивных расстройств, которая в первую очередь требует исключения большого ряда потенциально обратимых причин. Значимое место по частоте встречаемости в данной группе занимают прионные заболевания. Некоторые наследственные формы болезни Альцгеймера также могут протекать в агрессивной форме с дебютом заболевания в молодом возрасте и аутомно-доминантным наследованием в семье. В статье представлено первое описание случая пациентки с верифицированной мутацией Ile143Thr в гене PSEN1 в российской семье с фенотипом, сходным с наследственной формой болезни Крейтцфельда–Якоба. Обсуждаются особенности течения заболевания, методы диагностики, возможный патогенез развития заболевания.

Ключевые слова: быстропрогрессирующая деменция, болезнь Альцгеймера, *PSEN1*, болезнь Крейтцфельда–Якоба.

Контакты: Юлия Александровна Шпилюкова; jshpilyukova@gmail.com

Для ссылки: Шпилюкова ЮА, Протопопова АО, Абрамычева НЮ, Федотова ЕЮ, Иллариошкин СН. Быстропрогрессирующая деменция с ранним началом, ассоциированная с мутацией I143T в гене *PSEN1*: клинический случай в российской семье. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):63–67. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-63-67

Rapidly progressive dementia with early onset associated with the I143T mutation in the PSEN1 gene: a clinical case in a family from Russia

Shpilyukova Yu.A., Protopopova A.O., Abramychева N.Yu., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.
Research Centre of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Rapidly progressive dementias are a rare group of cognitive disorders that primarily require the exclusion of a large number of potentially reversible causes. Prion diseases are frequent in this group of disorders. Some hereditary forms of Alzheimer's disease can also be aggressive, with onset at a young age and autosomal dominant inheritance in the family. The article presents the first case report of a patient with a verified Ile143Thr mutation in the PSEN1 gene in a Russian family with a phenotype similar to the hereditary form of Creutzfeldt–Jakob disease. The specific features of the disease, diagnostic methods, and possible pathogenesis of the development are discussed.

Keywords: rapidly progressive dementia; Alzheimer's disease; *PSEN1*; Creutzfeldt–Jakob disease.

Contact: Yulia Alexandrovna Shpilyukova; jshpilyukova@gmail.com

For reference: Shpilyukova YuA, Protopopova AO, Abramychева NYu, Fedotova EYu, Illarioshkin SN. Rapidly progressive dementia with early onset associated with the I143T mutation in the *PSEN1* gene: a clinical case in a family from Russia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):63–67. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-63-67

Быстропрогрессирующие деменции (БПД) представляют собой особую группу редких, гетерогенных по своей причине когнитивных расстройств [1]. При этом под «быстрым прогрессированием», как правило, понимается срок 1–2 года от первого симптома до развития зависимости от окружающих (т. е. деменции) либо изменение интегрального показателя при оценке по Клинической рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating Scale, CDR) с 0 до 2–3 баллов в течение 2-летнего периода заболевания [1]. Этиология БПД включает цереброваскулярные, инфекционные заболевания, токсико-метаболические причины, аутоиммунные и воспалительные заболевания нервной системы, опухоли и мета-

стазы центральной нервной системы, ятрогенные причины и различные формы нейродегенерации [1].

Болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) встречается в 60% всех случаев БПД и, таким образом, может считаться наиболее частой причиной их возникновения [2]. Большинство случаев БКЯ (85–95%) являются спорадическими, и лишь 5–15% – наследственными, ассоциированными с мутациями в гене *PRNP* и имеющими аутомно-доминантное наследование [3]. Типичная клиническая картина БКЯ включает, помимо БПД, миоклонии, мозжечковые нарушения, пирамидные или экстрапирамидные симптомы, акинетический мутизм, которые обычно сопровождаются

типичными изменениями, выявляемыми при электроэнцефалографии (ЭЭГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, либо обнаружением аномальной агрегации прионного белка, выявляемой методом RT-QUIC (от англ. real-time quaking-induced conversion) при исследовании цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [4].

Болезнь Альцгеймера (БА) и другие нейродегенеративные деменции занимают второе место среди причин БПД и составляют около 22,5% случаев данной патологии [2]. При этом БА является наиболее распространенной причиной деменции в целом (около половины случаев), поэтому доля БА в группе БПД, наиболее вероятно, является весьма значительной [1]. Около 11% всех пациентов с ранним началом заболевания (до 65 лет) имеют мутацию в одном из трех генов (*PSEN1*, *PSEN2*, *APP*) с аутосомно-доминантным типом наследования [5]. Наиболее часто мутации встречаются в гене *PSEN1* [6]. Типичный возраст начала БА у носителей мутаций в гене *PSEN1* составляет 30–50 лет, при этом к 60 годам наблюдается практическая полная пенетрантность [6]. Клиническая картина БА у носителей мутаций в гене *PSEN1* включает широкий спектр симптомов: типичный амнестический фенотип, в том числе с поведенческими и психиатрическими проявлениями; фенотип, похожий на поведенческий вариант лобно-височной деменции; различные формы первичной прогрессирующей афазии; эпилептические приступы, миоклонии, двигательные нарушения (паркинсонизм/дистония/апраксия), спастический парапарез, мозжечковую атаксию [6]. В среднем выживаемость при моногенных формах БА сходна со спорадическими формами и составляет 6–9 лет [6], однако может быть значительно меньше при отдельных генетических вариантах [7]. Гетерогенность клинического фенотипа создает сложности для дифференциальной диагностики с другими нейродегенеративными заболеваниями, в том числе БКЯ.

Представляем первое описание российской семьи с патогенной мутацией Ile143Thr в гене *PSEN1* с ранним дебютом заболевания, агрессивным течением и аутосомно-доминантным наследованием.

Пациентка В., образование среднее, работала в сфере маркетинга. С возраста 40 лет появились и нарастают нарушения речи, моторики и координации, в связи с чем перестала работать. В 41 год отмечался однократный эпизод дезориентировки на улице. В это время была впервые обследована: результат при тестировании по Краткой шкале оценки психического статуса (*Mini-Mental State Examination*, *MMSE*) составил 11 баллов. МРТ головного мозга – диффузная гипотрофия полушарий большого мозга *S>D*, атрофия гиппокампов; режим диффузионно-взвешенных изображений – без особенностей. Видео-ЭЭГ-мониторинг – диффузные медленные волны, эпизодическая локальная медленноволновая активность в лобно-височной области. Гормоны щитовидной железы, антитела IgG в крови к боррелиям, бледной трепонеме, ВИЧ – отрицательно. В семье пациентки было еще несколько случаев быстропрогрессирующей деменции в нескольких поколениях (рис. 1), в каждом случае дебют заболевания наблюдался в диапазоне 30–40 лет, часто после травмы головы, с быстрым прогрессированием и наступлением летального исхода за 1–2 года. В связи с вышеописанными особенностями клинической картины заболевания члены семьи наблюдались по месту жительства с диагнозом «Наследственное прионное заболевание», однако ДНК-диагностика ранее не проводилась. При выполнении ДНК-исследования у пробанда была проанализирована вся кодирующая последовательность гена *PRNP* методом секвенирования по Сэнгеру, патогенные варианты выявлены не были. В связи с этим пациентка направлена в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН) для определения дальнейшей тактики ведения.

В момент первого обращения в ФГБНУ НЦН (2 года от дебюта заболевания) пациентка была адаптирована в домашних условиях, могла самостоятельно выполнять работу по дому, выходила на прогулки, занималась детьми, однако требовалась помощь в выборе одежды по погоде и иногда – в самостоятельном одевании. В неврологическом статусе: глазодвигательные нарушения (следящие движения глаз прерывистые, апраксия взора), дизартрия, элементы моторной афазии, гиперрефлексия в ногах, грубая апраксия в руках при выполнении любых двигательных проб, зеркала движения и левитация в контралатеральной руке при выполнении проб, генерализованные миоклонии, дистметрия в пальценосовой пробе. В речи отчетливо заметны нарушения повторения сложных слов и предложений, легкий аграмматизм, выраженные нарушения внимания с легкой отвлекаемостью, нарушения понимания сложных инструкций, трудности при переключении между заданиями. При тестировании по Аддебрукской шкале сумма баллов – 33/100 (внимание и ориентация –

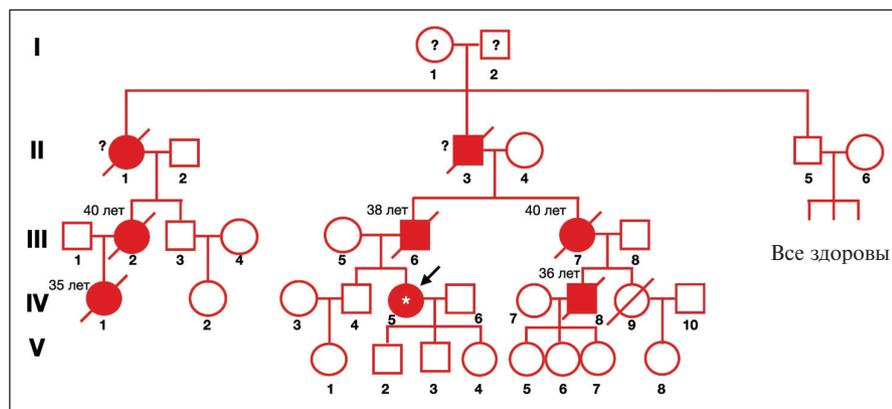


Рис. 1. Родословная семьи с *PSEN1*-ассоциированной БА (р.Ile143Thr).

Пробанд – пациентка IV-5, которой выполнена ДНК-диагностика (*); члены семьи II-1, II-3, III-2, III-6, III-7, IV-1, IV-8 имели похожие симптомы заболевания за 1–2 года до смерти (указан возраст смерти), ДНК-диагностика не проводилась.

Наличие заболевания у индивидов I-1 и I-2 достоверно установить не удалось

Fig. 1. Genealogical tree of a family with *PSEN1*-associated Alzheimer's disease (p.Ile143Thr).

Proband – patient IV-5 who underwent DNA diagnostics (*); family members II-1, II-3, III-2, III-6, III-7, IV-1, IV-8 had similar symptoms of the disease 1–2 years before death (the age of death is indicated), DNA diagnostics was not carried out. The presence of the disease in individuals I-1 and I-2 could not be reliably established

4/18, память — 3/26, речевая активность — 0/14, речь — 13/26, зрительно-пространственные функции — 3/16), по шкале MMSE — 8/30 баллов, по шкале CDR — 2 балла.

В связи с выявлением отчетливых мозжечковых симптомов пациентке выполнена ДНК-диагностика на наличие экспансии повторов в генах, ответственных за спиноцереbellарную атаксию 17-го типа и дентаторубропаллидолюсовую атрофию, получен отрицательный результат. Далее, учитывая клиническую картину, проводилась дифференциальная диагностика с наследственными формами БА. При выполнении ДНК-диагностики методом панельного MPS-секвенирования выявлена мутация p. Ile143Thr (rs63750004) в гене PSEN1, которая ранее была описана как патогенная. Данная мутация подтверждена секвенированием по Сэнгеру в молекулярно-генетической лаборатории 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (рис. 2).

При повторном осмотре в ФГБНУ НЦН (2,5 года от дебюта заболевания): сохраняются прежние жалобы. В течение последних 6 мес начала получать мемантин 20 мг/сут, значимого эффекта не отмечает. В неврологическом статусе без значительных изменений; стала нуждаться в большем контроле со стороны за своими действиями, CDR — 2 балла. Когнитивное тестирование: Адденбрукская шкала — 29/100 баллов, MMSE — 8/30, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) — 3/30, Батарея тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB) — 7/18. Рутинная ЭЭГ — преобладание медленной активности во всех отделах, билатерально-синхронные пароксизмы групп медленных волн, временами более выраженные в лобных и лобно-центральных отделах. Видеоокулография — выраженное нарушение инициации саккад, грубое нарушение плавного слежения, вероятно, вследствие выраженной апраксии взора. МРТ головного мозга — уменьшение объема и истончение извилин обеих теменных и височных долей, парагиппокампальных извилин, уменьшение объема обоих гиппокампов (рис. 3). Консультация психолога — системное снижение высших корковых функций с преимущественным нарушением произвольной регуляции деятельности.

Консультация логопеда — речевые нарушения по типу эфферентной моторной афазии умеренной степени выраженности, динамическая афазия; апраксия. Анализ ликвора на маркеры БА — бета-амилоид 1-42 (A β ₁₋₄₂) и фосфорилированный тау-протеин: получены нормальные показатели.

Через 3 года от дебюта у пациентки в ночное и раннее утреннее время во время сна появились эпизоды генерализованных миоклоний длительностью до 10 мин, которые сопровождалась выраженной дневной сонливостью в течение дня. Были заподозрены эпилептические приступы, однако в течение нескольких недель данные эпизоды регрессировали, и родственники отказались от дополнительного обследования пациентки из-за тяжести ее состояния. По имеющейся информации, через 3,5 года от дебюта заболевания у пациентки имело место выраженное нарушение

самообслуживания по причине значительных когнитивных нарушений, затруднено самостоятельное перемещение (в особенности по ступенькам) из-за грубых нарушений координации и апраксии (шкала CDR — 3 балла).

Таким образом, пациентке установлен диагноз: «Ранняя болезнь Альцгеймера, семейная форма, ассоциированная с мутацией в гене PSEN1».

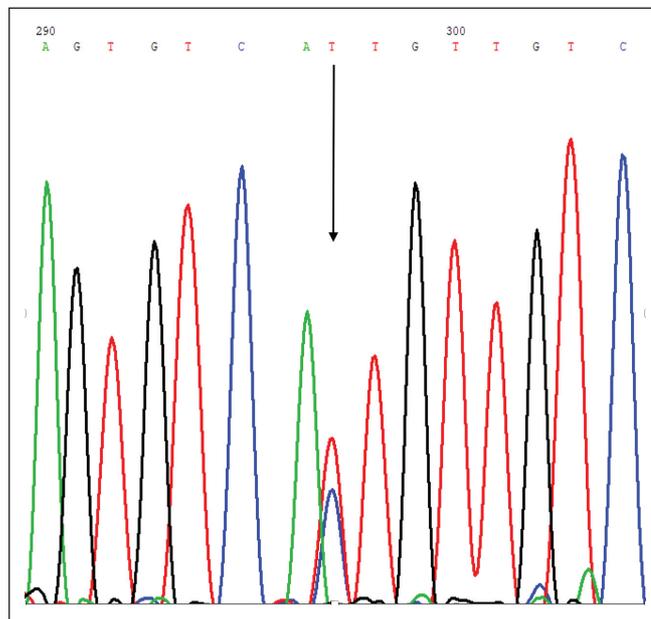


Рис. 2. Секвенирование ДНК пробанда IV-5 с обратного праймера 5-го экзона гена PSEN1 с верифицированной мутацией p. Ile143Thr (гетерозиготная замена T/C указана стрелкой)¹

Fig. 2. DNA sequencing of proband IV-5 from the reverse primer of the 5th exon of the PSEN1 gene with a verified p. Ile143Thr mutation (heterozygous T/C substitution is indicated by an arrow)

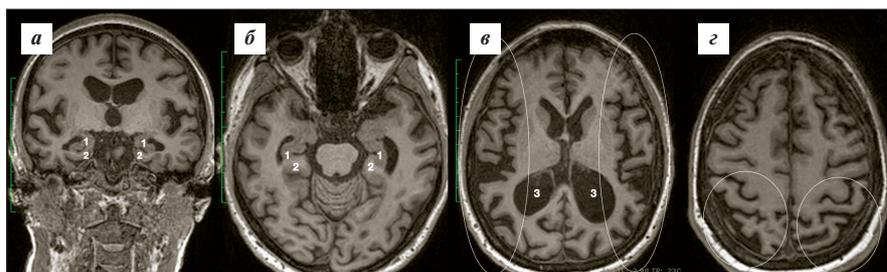


Рис. 3. МРТ головного мозга пробанда IV-5 в режиме T1 (2,5 года от дебюта заболевания).

- 1 — гипотрофия гиппокампа на корональном (а) и аксиальном (б) срезах;
 - 2 — гипотрофия парагиппокампальной извилины на корональном (а) и аксиальном (б) срезах;
 - 3 — расширение боковых желудочков, в особенности задних рогов (в); овалами обозначена гипотрофия височных и теменных долей (в, г)
- Fig. 3.** Brain MRI of proband IV-5 in T1 mode (2.5 years from the onset of the disease).
- 1 — hypotrophy of the hippocampus on the coronal (a) and axial (б) sections;
 - 2 — hypotrophy of the parahippocampal gyrus in the coronal (a) and axial (б) sections;
 - 3 — expansion of the lateral ventricles, especially the posterior horns (в); ovals indicate hypotrophy of the temporal and parietal lobes (в, г)

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Обсуждение

Считается, что мутации в гене *PSEN1* ассоциированы с наиболее агрессивной формой наследственного варианта БА с дебютом заболевания в молодом возрасте с высокой пенетрантностью к 60 годам [6, 8, 9]. Ген *PSEN1* состоит из 13 экзонов, которые кодируют структуру трансмембранного белка из 467 аминокислот [10]. Мутации в данном гене могут встречаться во всех экзонах, несколько чаще в области экзонов 5 и 8 [10]. Большое разнообразие мутаций предполагает, что для *PSEN1* характерна высокая частота мутаций *de novo* [10]. При морфологическом исследовании в большинстве *PSEN1*-ассоциированных генетических случаев выявляется типичная патология альцгеймеровского типа с выраженной β -амилоидной нагрузкой, что рассматривается в качестве основного триггера агрессивного течения заболевания и развития эпилептических приступов [7, 11].

Впервые мутация Pе143Тhr была описана в 1995 г. в бельгийской семье с клинической картиной прогрессирующего когнитивного снижения, миоклонуса, атаксии и эпилепсии [9, 12], позже она также была описана в других популяциях [7, 13–15]. Данная клиническая картина является типичной для носителей мутации Pе143Тhr [6], однако при этой генетической форме также описаны грубые нарушения памяти, зрительно-пространственные нарушения, апраксия, афазия [7]. Клиническая картина у нашей пациентки является сходной; при этом вышеуказанный набор симптомов может напоминать фенотип БКЯ. Нейровизуализационная картина при мутации Pе143Тhr, как правило, характеризуется диффузной гипотрофией больших полушарий (в большей степени – теменных долей) [15], что мы также наблюдали в представленном клиническом случае.

Согласно существующим представлениям, одним из основных молекулярных факторов БА является избыточная продукция $A\beta$, пептиды которого агрегируются и откладываются в мозге в виде растворимых олигомерных форм, фибрилл и сенильных бляшек, что приводит к синаптической дисфункции, нарушению работы нейрональных сетей и, в конечном счете, выраженной атрофии головного мозга [16]. $A\beta$ представляет собой пептид из 38–43 аминокислот, получаемый путем последовательного расщепления белка – предшественника $A\beta$ (β -APP) β -секретазой (BACE-1) и γ -секретазой [17]. *PSEN1* представляет собой высококонсервативный трансмембранный протеин с 9 трансмембранными доменами, который является важным компонентом каталитического ядра γ -секретазы [18]. γ -Секретаза расщепляет несколько сайтов APP в области С-конца белка, преимущественно в позициях 40 и 42, что приводит к образованию пептидов $A\beta_{1-40}$ и $A\beta_{1-42}$ [17]. Было показано, что эти пептиды являются наиболее «амилоидогенными», т. е. в наибольшей степени способствуют агрегации и формированию растворимых олигомеров, которые в итоге формируют нерастворимые бляшки [19]. В физиологических условиях более 90% $A\beta$ представлено его короткой формой $A\beta_{40}$ и только менее 5% – длинной формой $A\beta_{42}$ [16]. Большинство мутацией в гене

PSEN1 расположены в области трансмембранных доменов, что приводит к повышению соотношения $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ либо за счет снижения продукции $A\beta_{40}$, либо за счет повышения продукции $A\beta_{42}$ [20]. Было показано, что наличие мутации Pе143Тhr приводит к одновременному снижению уровня $A\beta_{40}$ и повышению уровня $A\beta_{42}$, при этом снижается расщепление пептида $A\beta_{42}$ до $A\beta_{38}$ и $A\beta_{43}$ до $A\beta_{40}$ [17].

Биомаркеры ЦСЖ при наследственных случаях БА, как правило, отражают патологию альцгеймеровского типа [21]. В исследовании Н.М. Lanoiselee и соавт., в котором анализировалась когорта наследственных случаев БА, ассоциированных с мутациями в генах *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, было показано, что в ЦСЖ у данных пациентов наблюдается изменение хотя бы одного биомаркера ($A\beta_{42}$, общий и фосфорилированный тау-протеин), а отсутствие таких изменений обосновывается возможными некорректными пограничными значениями показателей в конкретной лаборатории [21]. Однако при некоторых мутациях в гене *PSEN1* описано повышение продукции $A\beta$, что противоречит концепции низкого уровня $A\beta_{42}$ в ликворе при БА [22]. Таким образом, полученный профиль биомаркеров ЦСЖ у нашей пациентки может быть обусловлен ограничением метода ELISA, так и являться особенностью этого конкретного случая, поскольку данные о характере изменений биомаркеров ЦСЖ при этой мутации в литературе отсутствуют. Кроме того, согласно международным критериям БА, выявление патогенной мутации в одном из трех генов (*PSEN1*, *PSEN2*, *APP*) является абсолютным фактором риска заболевания у асимптомных носителей и подтверждает диагноз у имеющих симптомы пациентов [23, 24] без необходимости исследования биомаркеров. В исследовательских целях можно было бы подтвердить патологический процесс у данной пациентки с использованием позитронно-эмиссионной томографии с лигандом к амилоиду и тау-протеину, однако подобные исследования пока не доступны для широкого применения в нашей стране.

Заключение

Семейные формы БА являются редкими и характеризуются гетерогенной клинической картиной. Некоторые мутации в гене *PSEN1* могут приводить к развитию БПД, что требует дифференцирования с другими причинами. Помимо вторичных и потенциально обратимых форм БПД требуется проведение дифференциальной диагностики с прионными заболеваниями человека. Учитывая значительное сходство клинической картины БА и БКЯ и аутосомно-доминантный характер наследования обоих заболеваний, в таких случаях необходимо проведение молекулярно-генетического анализа с целью выявления мутаций в генах *PSEN1* и *PRNP*. Подтверждение генетического диагноза необходимо для определения прогноза, адекватного медико-генетического консультирования семьи и выделения группы асимптомных носителей с целью изучения механизмов развития заболевания и, потенциально, раннего применения патогенетической терапии, подходы к которой сегодня активно разрабатываются.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Day GS. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Jun 1;28(3):901-36. doi: 10.1212/CON.0000000000001089
2. Day GS, Tang-Wai DF. When dementia progresses quickly: a practical approach to the diagnosis and management of rapidly progressive dementia. *Neurodegener Dis Manag*. 2014;4(1):41-56. doi: 10.2217/nmt.13.75

3. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009 Oct;132(Pt 10):2659-68. doi: 10.1093/brain/awp191. Epub 2009 Sep 22. Erratum in: *Brain*. 2012 Apr;135(Pt 4):1335.
4. Hermann P, Laux M, Glatzel M, et al. Validation and utilization of amended diagnostic criteria in Creutzfeldt-Jakob disease surveillance. *Neurology*. 2018 Jul 24;91(4):e331-e338. doi: 10.1212/WNL.0000000000005860. Epub 2018 Jun 22.
5. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*. 2015 Jan 1;77(1):43-51. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.05.006. Epub 2014 May 17.
6. Pilotto A, Padovani A, Borroni B. Clinical, biological, and imaging features of monogenic Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013:689591. doi: 10.1155/2013/689591. Epub 2013 Nov 27.
7. Keller L, Wèlander H, Chiang HH, et al. The PSEN1 I143T mutation in a Swedish family with Alzheimer's disease: clinical report and quantification of A β in different brain regions. *Eur J Hum Genet*. 2010 Nov;18(11):1202-8. doi: 10.1038/ejhg.2010.107. Epub 2010 Jul 14.
8. Heckmann JM, Low WC, de Villiers C, et al. Novel presenilin 1 mutation with profound neurofibrillary pathology in an indigenous Southern African family with early-onset Alzheimer's disease. *Brain*. 2004 Jan;127(Pt 1):133-42. doi: 10.1093/brain/awh009. Epub 2003 Oct 21.
9. Cruts M, Backhovens H, Wang SY, et al. Molecular genetic analysis of familial early-onset Alzheimer's disease linked to chromosome 14q24.3. *Hum Mol Genet*. 1995 Dec;4(12):2363-71. doi: 10.1093/hmg/4.12.2363
10. Cruts M, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Ann Med*. 1998 Dec;30(6):560-5. doi: 10.3109/07853899809002605
11. Blauwendraat C, Pletnikova O, Geiger JT, et al. Genetic analysis of neurodegenerative diseases in a pathology cohort. *Neurobiol Aging*. 2019 Apr;76:214.e1-214.e9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.11.007. Epub 2018 Nov 17.
12. Martin JJ, Gheuens J, Bruyland M, et al. Early-onset Alzheimer's disease in 2 large Belgian families. *Neurology*. 1991 Jan;41(1):62-8. doi: 10.1212/wnl.41.1.62
13. Arango D, Cruts M, Torres O, et al. Systematic genetic study of Alzheimer disease in Latin America: mutation frequencies of the amyloid beta precursor protein and presenilin genes in Colombia. *Am J Med Genet*. 2001 Oct 1;103(2):138-43. doi: 10.1002/1096-8628(20011001)103:2<138::aid-ajmg1529>3.0.co;2-8
14. Rogaeva EA, Fafel KC, Song YQ, et al. Screening for PS1 mutations in a referral-based series of AD cases: 21 novel mutations. *Neurology*. 2001 Aug 28;57(4):621-5. doi: 10.1212/wnl.57.4.621
15. Arai N, Kishino A, Takahashi Y, et al. Familial cases presenting very early onset autosomal dominant Alzheimer's disease with I143T in presenilin-1 gene: implication for genotype-phenotype correlation. *Neurogenetics*. 2008 Feb;9(1):65-7. doi: 10.1007/s10048-007-0104-2. Epub 2007 Oct 30.
16. Sun X, Chen WD, Wang YD. β -Amyloid: the key peptide in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*. 2015 Sep 30;6:221. doi: 10.3389/fphar.2015.00221
17. Li N, Liu K, Qiu Y, et al. Effect of Presenilin Mutations on APP Cleavage; Insights into the Pathogenesis of FAD. *Front Aging Neurosci*. 2016 Mar 11;8:51. doi: 10.3389/fnagi.2016.00051
18. Fernandez MA, Klutkowski JA, Freret T, Wolfe MS. Alzheimer presenilin-1 mutations dramatically reduce trimming of long amyloid β -peptides (A β) by γ -secretase to increase 42-to-40-residue A β . *J Biol Chem*. 2014 Nov 7;289(45):31043-52. doi: 10.1074/jbc.M114.581165. Epub 2014 Sep 19.
19. Chow VW, Mattson MP, Wong PC, Gleichmann M. An overview of APP processing enzymes and products. *Neuromolecular Med*. 2010 Mar;12(1):1-12. doi: 10.1007/s12017-009-8104-z
20. Kretner B, Fukumori A, Gutsmedl A, et al. Attenuated Abeta42 responses to low potency gamma-secretase modulators can be overcome for many pathogenic presenilin mutants by second-generation compounds. *J Biol Chem*. 2011 Apr 29;286(17):15240-51. doi: 10.1074/jbc.M110.213587. Epub 2011 Feb 25.
21. Lanoiselee HM, Nicolas G, Wallon D, et al; collaborators of the CNR-MAJ project. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med*. 2017 Mar 28;14(3):e1002270. doi: 10.1371/journal.pmed.1002270
22. Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, et al. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2012 Dec;11(12):1048-56. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70228-4. Epub 2012 Nov 6.
23. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
24. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021 Jun;20(6):484-96. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1. Epub 2021 Apr 29.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.12.2022/16.02.2023/19.02.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шпилюкова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>

Протопопова А.О. <https://orcid.org/0000-0002-2798-0331>

Абрамычева Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

Федотова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Иллариошкин С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>