



# Нарушение сигнального пути mTOR у детей с расстройствами аутистического спектра

Васин Кирилл Сергеевич к.м.н.

Юров Иван Юрьевич. член-корреспондент РАН, доктор биологических наук., профессор.



Лаборатория молекулярной генетики и цитогеномики мозга имени профессора Ю.Б. Юрова  
Института биологической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».



Лаборатория молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний имени профессора С.Г. Ворсановой, ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

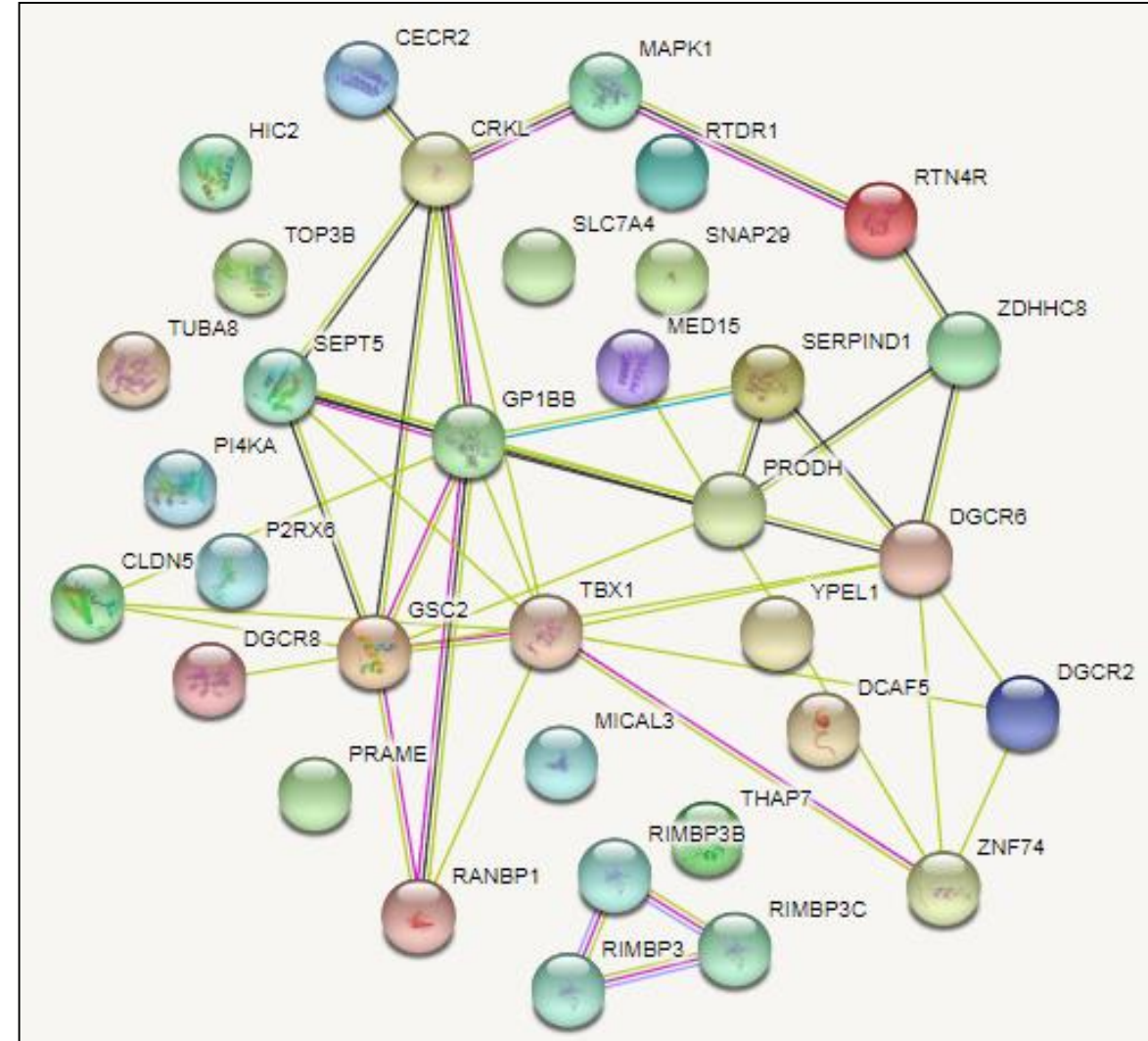
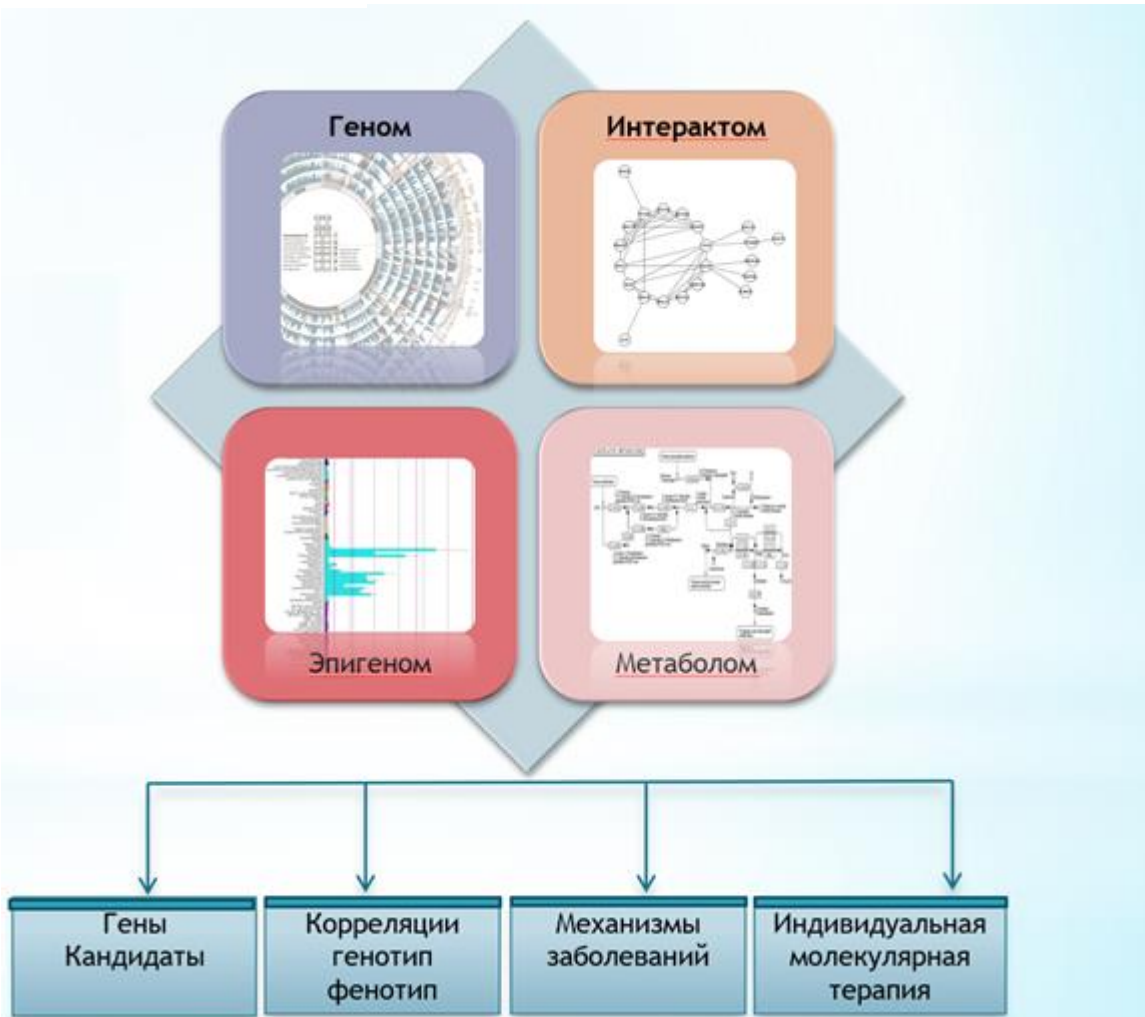


Юров, И. Ю., Ворсанова, С. Г., Зеленова, М. А., Васин, К. С., & Юров, Ю. Б. (2015). Биоинформатическая технология оценки функциональных последствий геномных вариаций. *Фундаментальные исследования*, (2-19), 4209-4214.

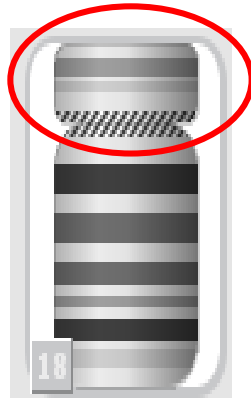
## Геномная сеть при дупликация 22q11.2



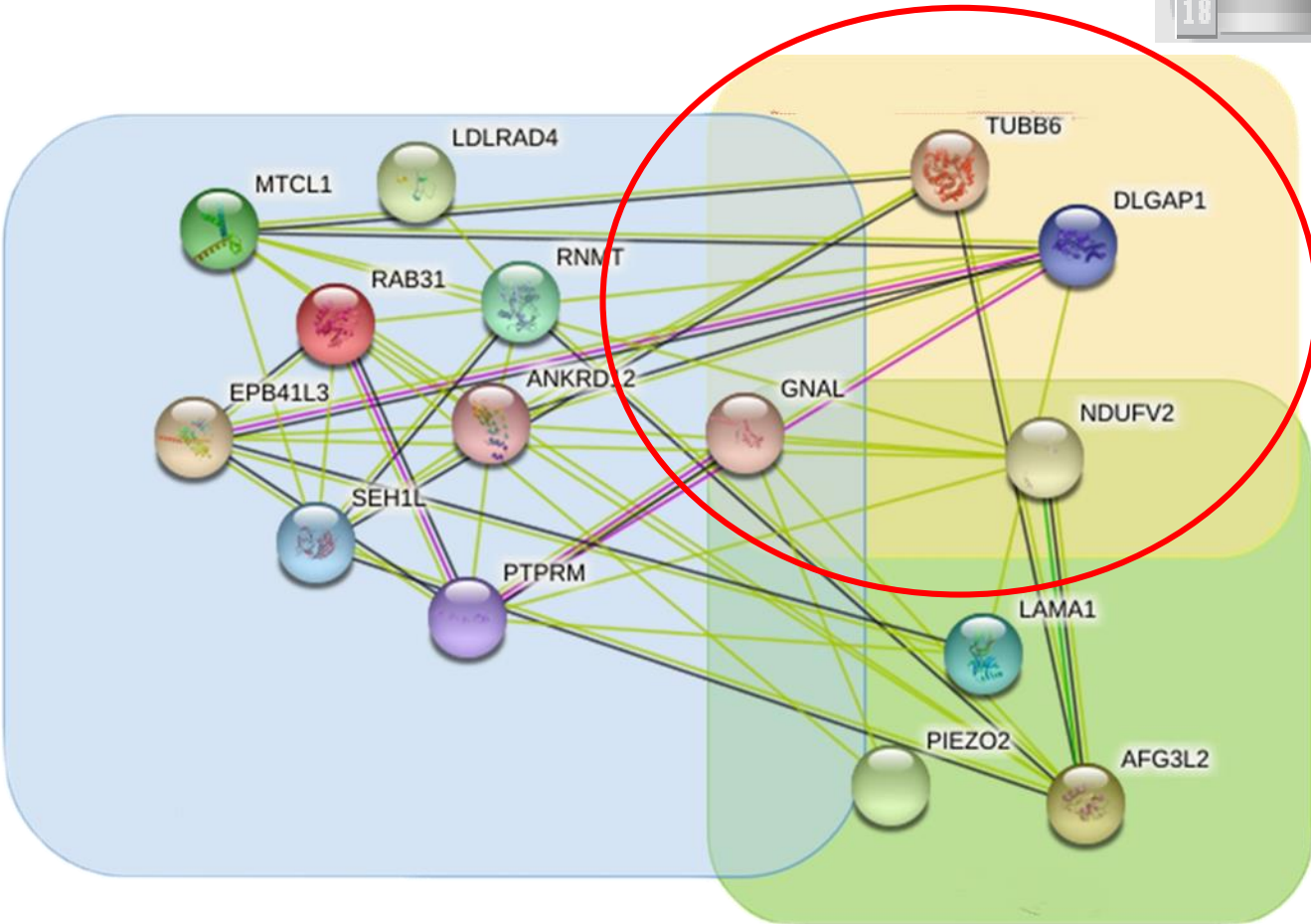
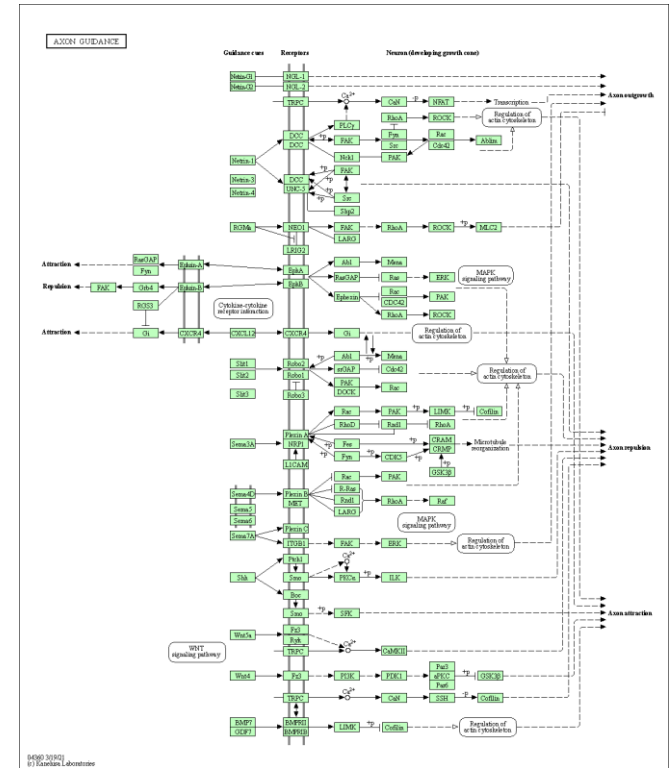
Васин К. С. и др. Биоинформатический анализ дупликации в участке 22q11.2 при расстройствах аутистического спектра // Психиатрическая наука в истории и перспективе. – 2019. – С. 181.



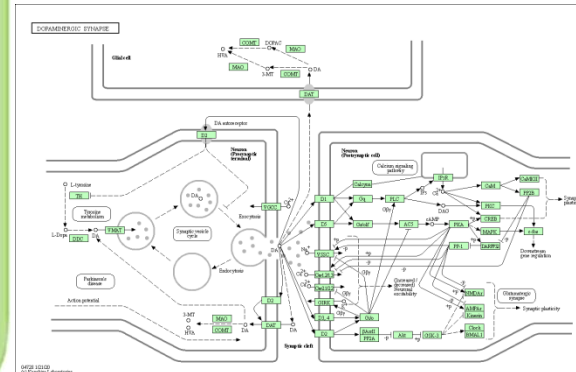
Задержка психического развития, детский аутизм, задержка роста, микроаномалии развития



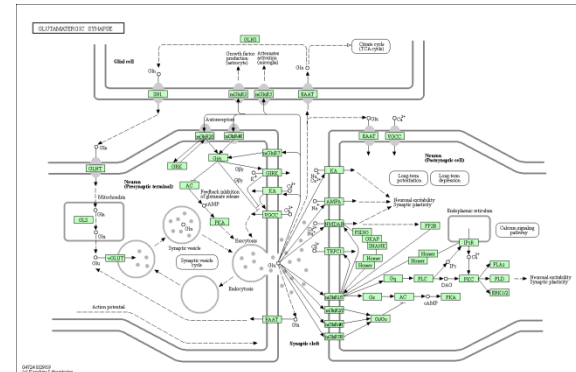
## Аксональное наведение



## Допаминаргический синапс

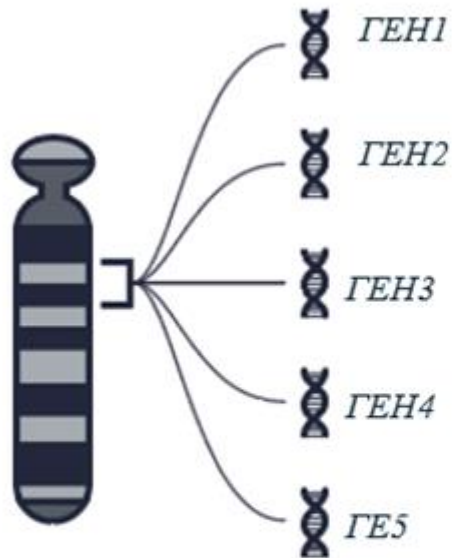


## Глутаматергический синапс



# Переход от генетического уровня к уровню сигнальных путей

Структурная хромосомная аномалия



Экспрессия

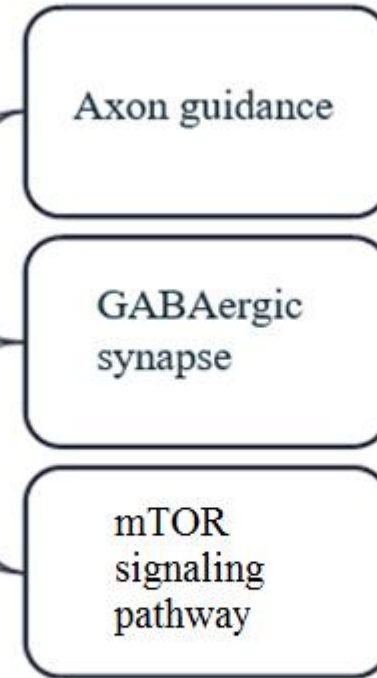


Гены

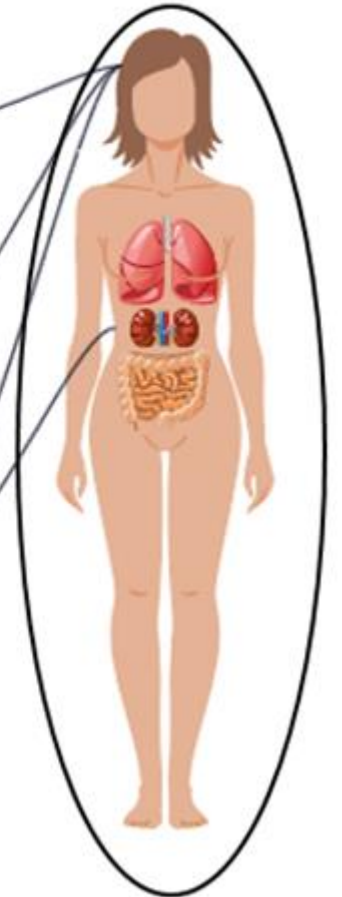


Системная биология

Геномная сеть «процессов»



Фенотип



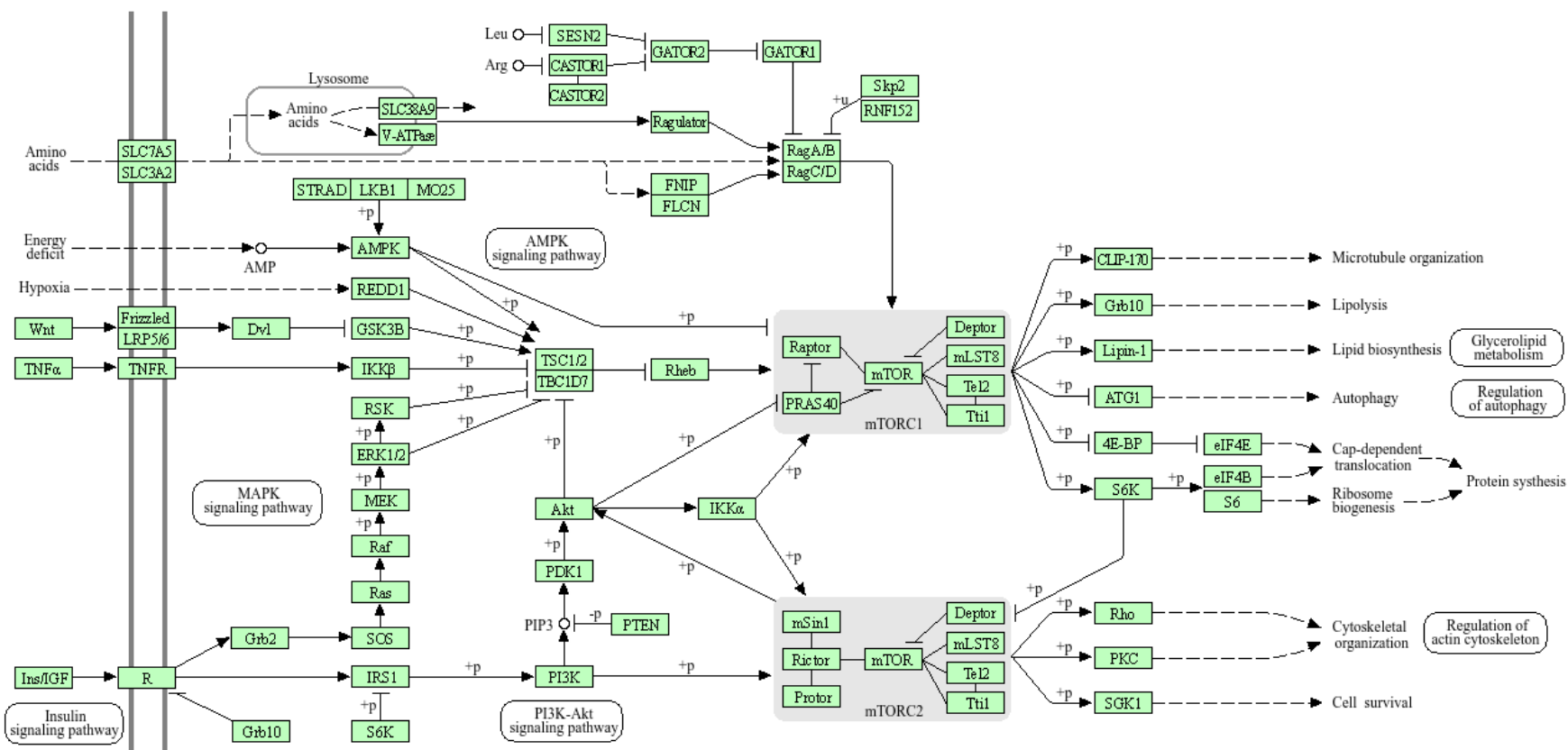
**Системная биология** — изучаем не отдельные гены, а сети их взаимодействий (сигнальные пути, метаболические каскады) как единую систему.

Таргетная терапия

Методы исследования

# Сигнальный путь mTOR

mTOR SIGNALING PATHWAY



KEGG

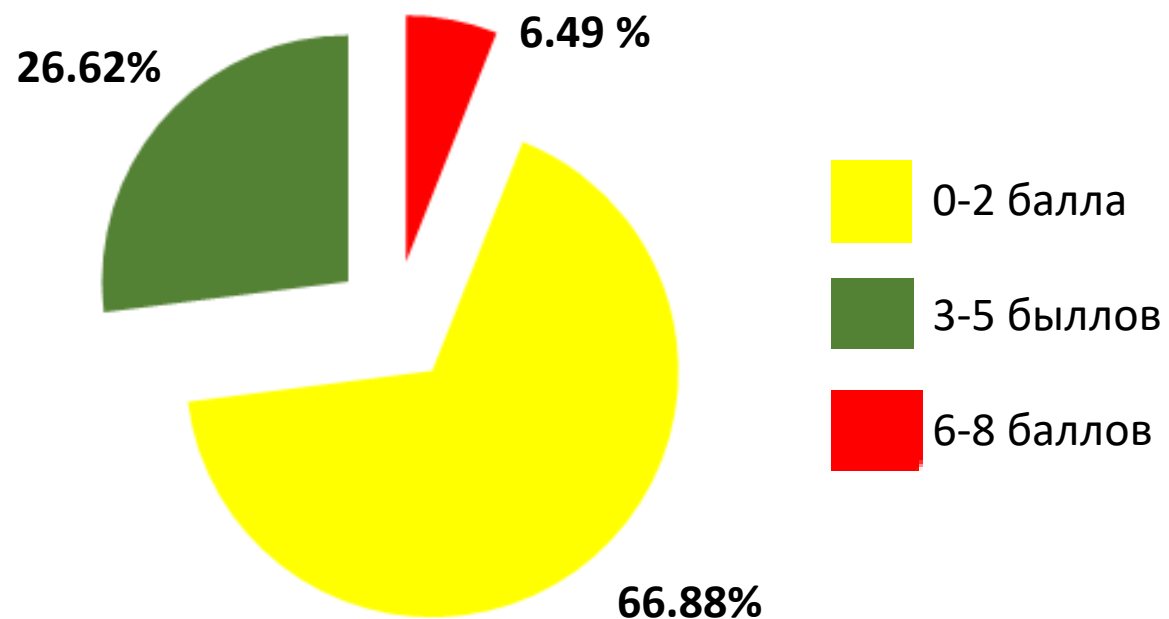
# Сигнальный путь mTOR болезни

- Trifonova E. A., Kotliarova A. A., Kochetov A. V. Нарушение активности сигнального пути mTOR при **расстройствах аутистического спектра**: перспективы терапии, основанной на механизмах действия. //Molecular Biology. – 2023. – Т. 57. – №. 2. – С. 235-244.
- Boff M. O. et al. **mTOR-патии при эпилепсии и ЗПР**: будущее терапии и роль редактирования генов. //Cells. – 2025. – Т. 14. – №. 9. – С. 662.
- Ganesan H. et al. Сигнальный путь mTOR – основная причина **идиопатического аутизма**? //BMB reports. – 2019. – Т. 52. – №. 7. – С. 424.
- Thomas S. D. et al. Нарушение сигнального пути mTOR и его связь с развитием **расстройства аутистического спектра** //Molecules. – 2023. – Т. 28. – №. 4. – С. 1889.

# Оценка приоритизации генов mTOR (mTOR\_GPS)

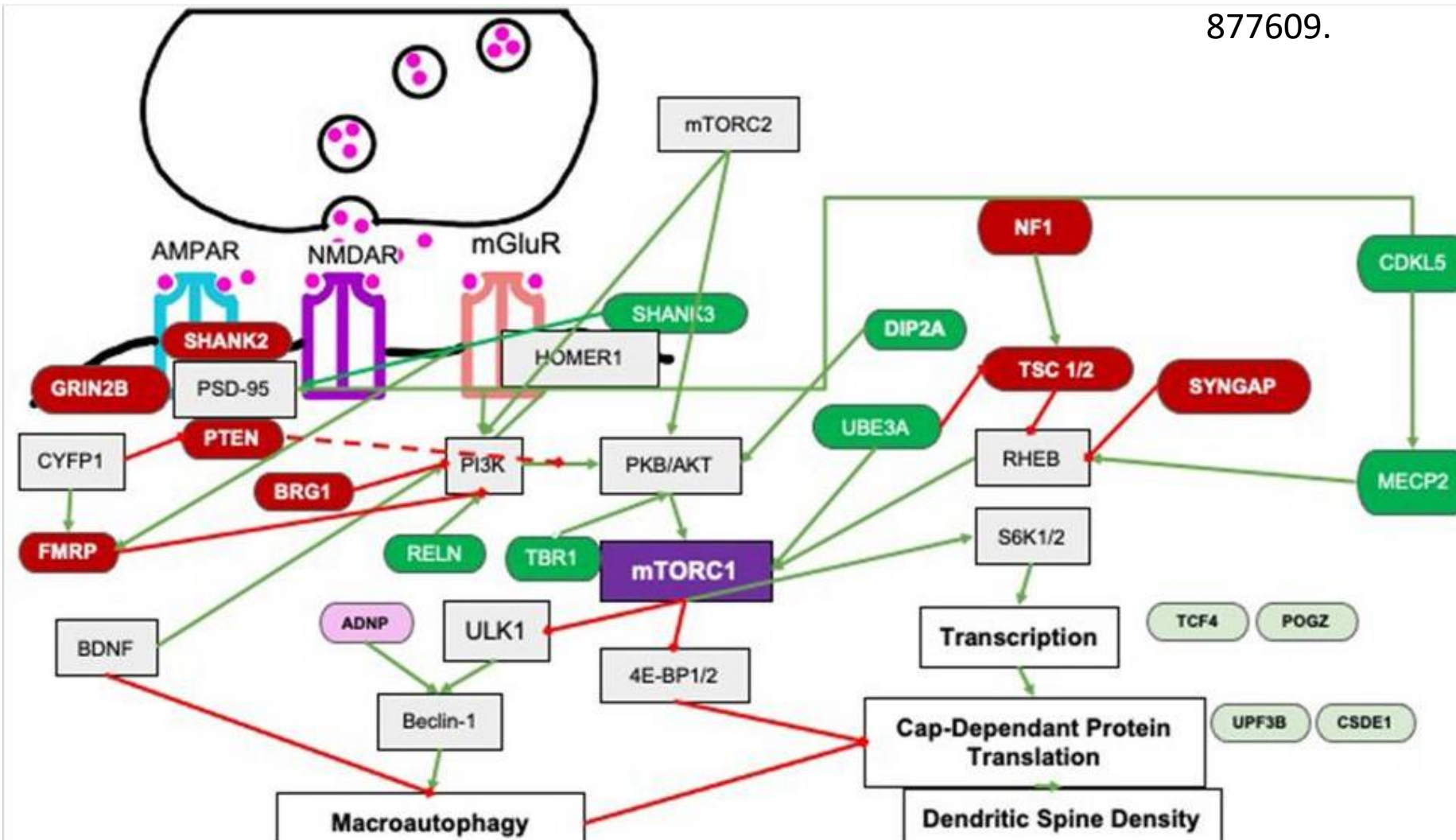
	Итоговый балл	1	2	3	4	5
<i>AKT3</i> [OMIM:611223]	8	1	1	1	2	3
<i>PIK3CA</i> [OMIM:171834]	8	1	1	1	2	3
<i>TSC1</i> [OMIM:605284]	8	1	1	1	2	3
<i>PTEN</i> [OMIM:601728]	8	1	1	1	2	3
<i>TSC2</i> [OMIM:191092]	8	1	1	1	2	3
<i>PIK3R2</i> [OMIM:603157]	7	1	1	0	2	3
<i>DEPDC5</i> [OMIM:614191]	7	0	1	1	2	3
<i>MTOR</i> [OMIM:601231]	6	1	1	1	0	3
<i>TBC1D7</i> [OMIM:612655]	6	0	0	1	2	3
<i>RHEB</i> [OMIM:601293]	6	1	1	1	0	3

1. Экспрессия в мозге (1 балл)
2. Дополнительные процессы (1 балл)
3. Гены-кандидаты аутизма (1 балл)
4. Болезни ассоциированные с психиатрией OMIM (2 балла)
5. mTOR-патии (3 балла)



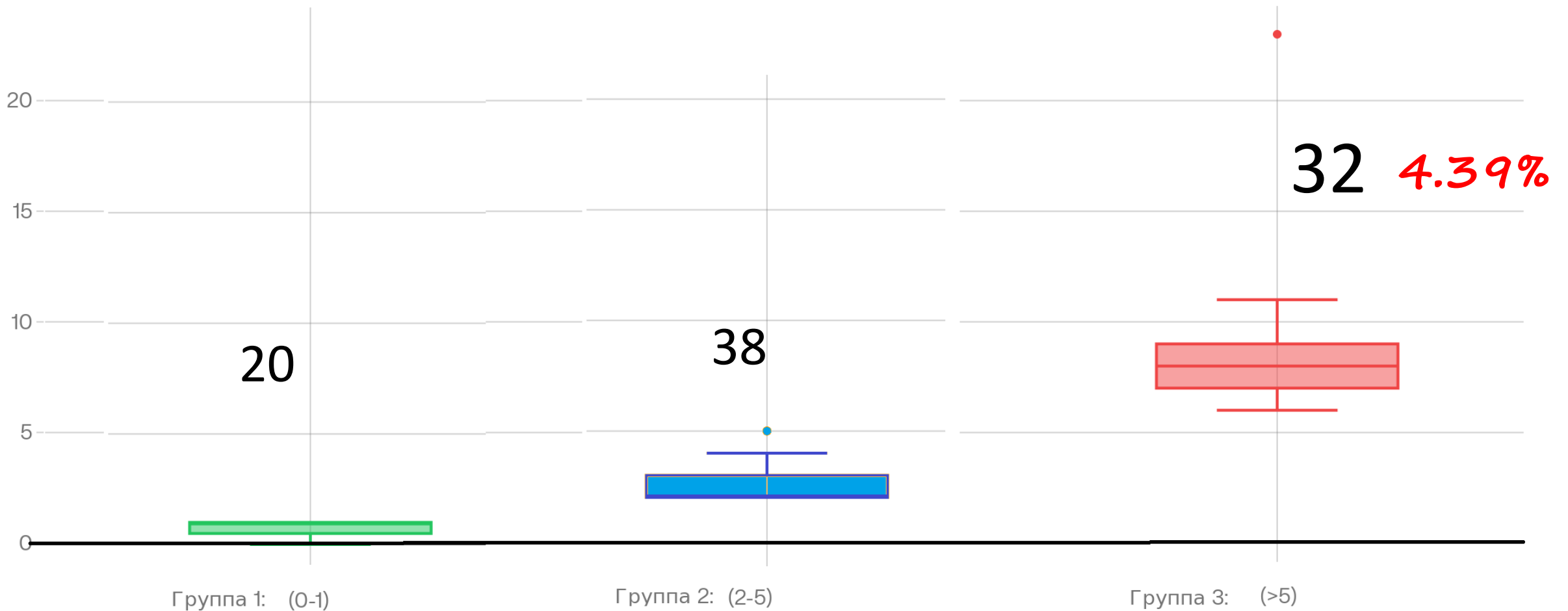
# *FMR1/SHANK3*

Chaudry S., Vasudevan N. mTOR-dependent spine dynamics in autism //Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2022. – T. 15. – C. 877609.

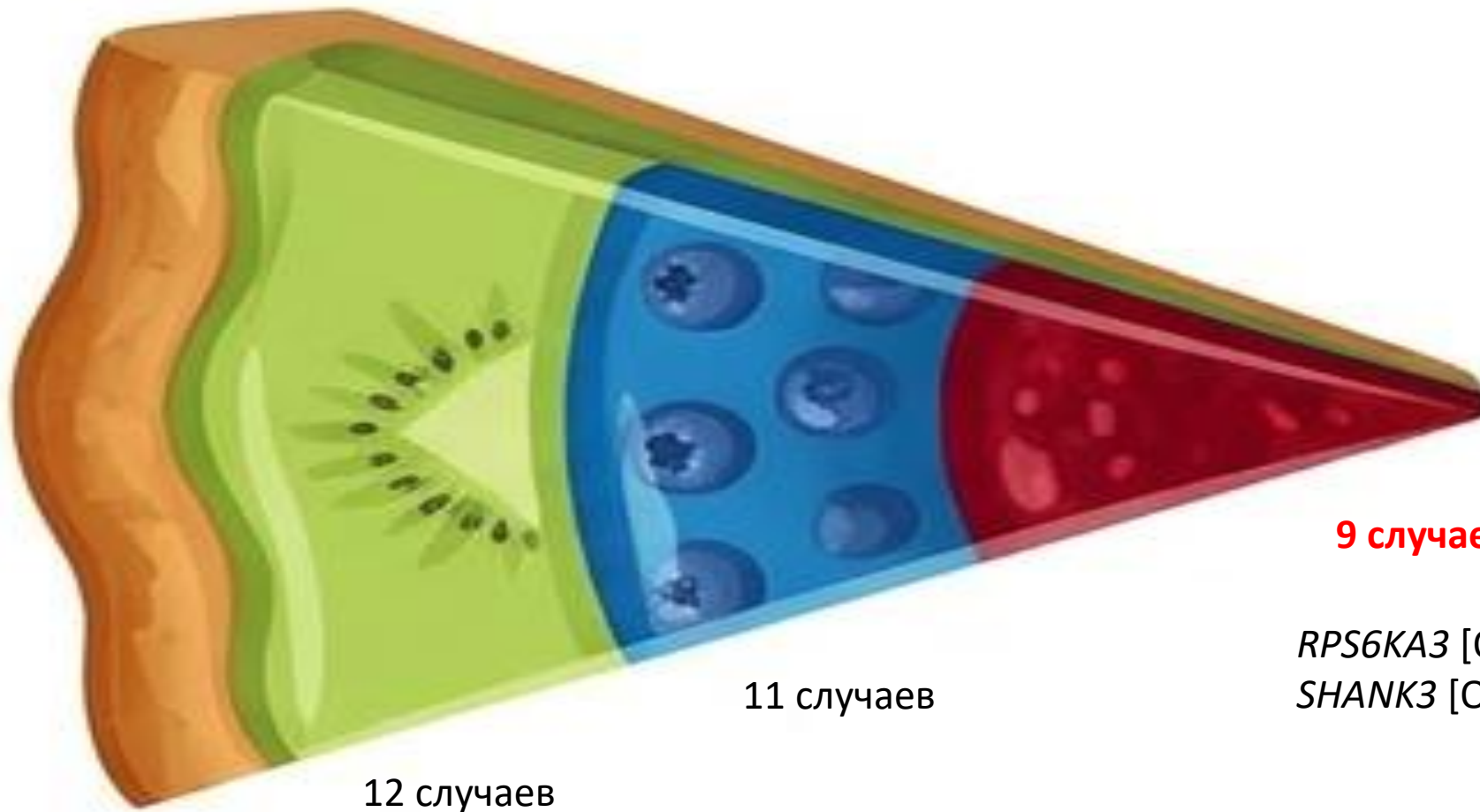


# Приоритизации сигнального пути mTOR (mTOR\_PPS)

Всего 729 случаев, у 90 - нарушение mTOR (12.35%)



# Анализ 3 группы пациентов: 32 4.39%



*TSC1* [OMIM:605284] 8 баллов

*FZD9* [OMIM:601766] 1 балл

*FMR1* [OMIM:300805] 6 баллов

*RPS6KA3* [OMIM:300075] 5 баллов

*SHANK3* [OMIM:606230] 6 баллов

*LRP6* [OMIM:603507] 1 балл

*KRAS* [OMIM:190070] 4 балла

*TNFRSF1A* [OMIM:191190] 3 балла

*RPTOR* [OMIM:607130] 3 балла

# Перспективы развития: вширь



Synaptic vesicle cycle

MAPK signaling pathway

Glutamatergic synapse

FoxO signaling pathway

GABAergic synapse

**mTOR signaling pathway**  
**154 гена**

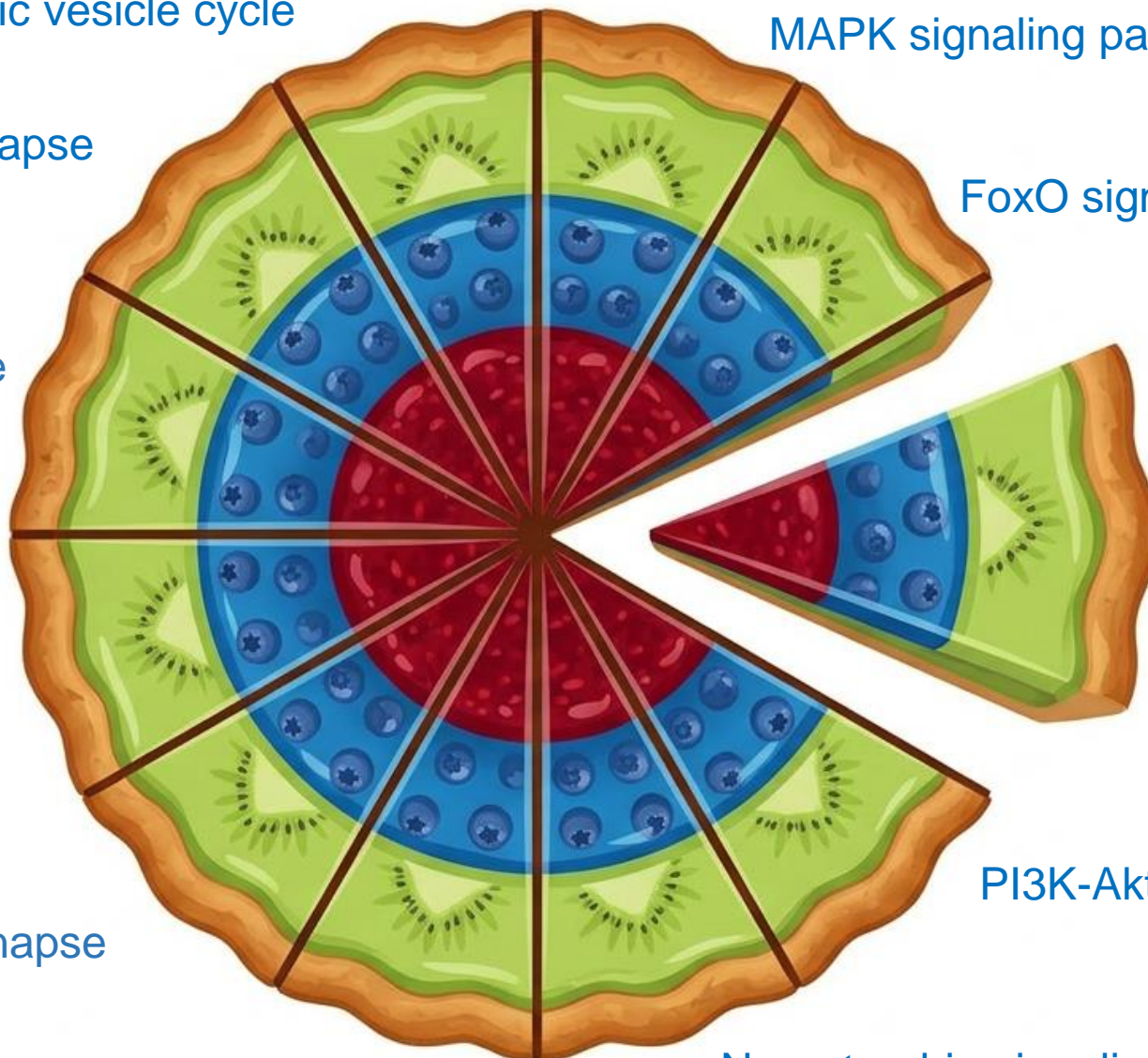
Cholinergic synapse

PI3K-Akt signaling pathway

Dopaminergic synapse

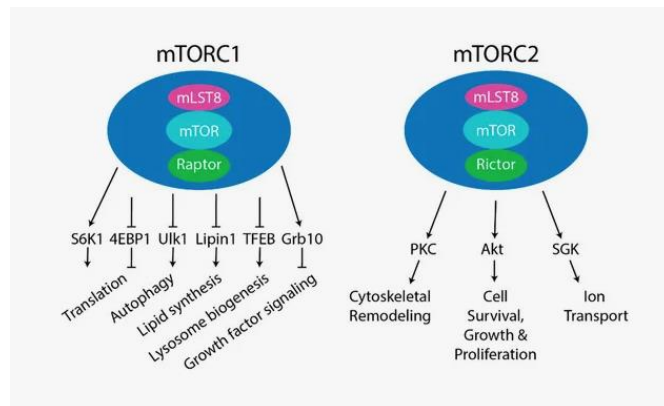
Neurotrophin signaling pathway

Serotonergic synapse

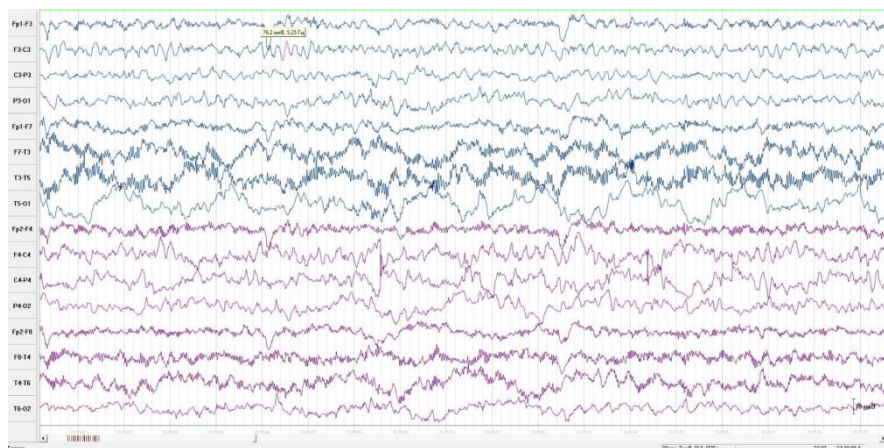


# Методы оценки mTOR гипо\гипер активация

## Иммуноферментный анализ



## ЭЭГ (оценка синаптической пластичности)



<b>Аутизм</b>	Гиперактивация
Шизофрения	Гипоактивация
ЗПР	Гипо/Гиперактивация
Депрессия	Гипоактивация
Биполярное расстройство	Гипоактивация
Эпилепсия	Гиперактивация
Нейродегенеративные	Гиперактивация



# mTOR-таргетная терапия



Updates of mTOR **inhibitors**



Онкология / Трансплантология



**Ингибиторы** mTOR (Эверолимус, Сиролимус, Темсиролимус, Ридафолимус )

Sestrin modulator NV-5138 produces rapid antidepressant effects via direct mTORC1 **activation** 2019

Аутизм	Гиперактивация
Шизофрения	Гипоактивация
ЗПР	Гипо/Гиперактивация
<b>Депрессия</b>	<b>Гипоактивация</b>
Биполярное расстройство	Гипоактивация
Эпилепсия	Гиперактивация
Нейродегенеративные	Гиперактивация

Модулятора сестрина NV-5138 – синтетический аналог лейцина, первый селективный **активатор** mTORC1 в мозге

# Synaptic vesicle cycle



Glutamatergic synapse

MAPK signaling pathway

FoxO signaling pathway

**GABAergic synapse**

- Бензодиазепины
- Барбитураты
- Ингибиторы

**mTOR signaling pathway**

Cholinergic synapse

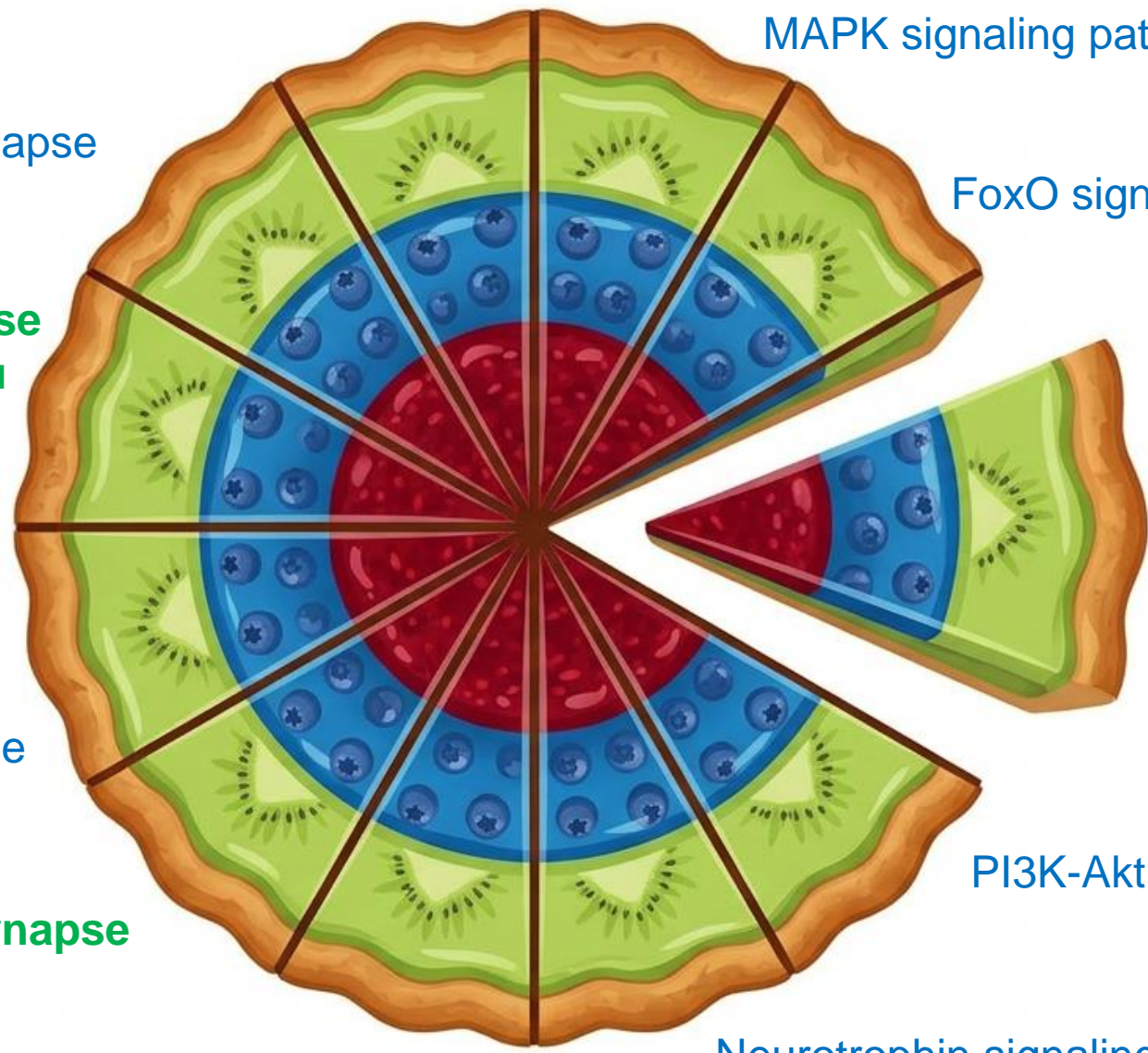
PI3K-Akt signaling pathway

**Dopaminergic synapse**

- Галоперидол
- Рisperидон
- Ингибиторы

Serotonergic synapse

Neurotrophin signaling pathway



# Перспективы развития: вглубь

<i>AKT3</i> [OMIM:611223]	8	1	1	1	2	3
<i>PIK3CA</i> [OMIM:171834]	8	1	1	1	2	3
<i>TSC1</i> [OMIM:605284]	8	1	1	1	2	3
<i>PTEN</i> [OMIM:601728]	8	1	1	1	2	3
<i>TSC2</i> [OMIM:191092]	8	1	1	1	2	3
<i>PIK3R2</i> [OMIM:603157]	7	1	1	0	2	3
<i>DEPDC5</i> [OMIM:614191]	7	0	1	1	2	3
<i>MTOR</i> [OMIM:601231]	6	1	1	1	0	3
<i>TBC1D7</i> [OMIM:612655]	6	0	0	1	2	3
<i>RHEB</i> [OMIM:601293]	6	1	1	1	0	3



Raw Data

*Рекуррентные CNV*

*CNV экзоны, гены,  
делеции, дупликации*

*Учет сочетанных  
CNV вне сигнальных  
путей.*

*ClinVar, ClinGen*

# Шкала Приоритизации vs Структурные аномалии хромосом

Делеция 1p36

Делеция 1q41q42

Делеция 2q37

Делеция 3q29

Дупликация 4p16.3

Делеция 4p16.3 Синдром Вольфа-Хиршорна\*

Делеция 5p15.2 Синдром «Кошачьего крика»\*

Дупликация 7p22.1

Делеция 7q11.23 Синдром Вильямса

Делеция 11q13

Делеция 15q11.2 Синдром Прадера-Вилли

Делеция 15q11.2 Синдром Ангельмана

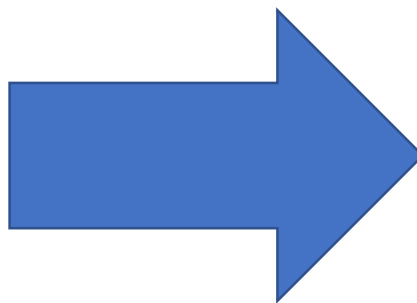
Дупликация 15q11-q13

Делеция 15q24

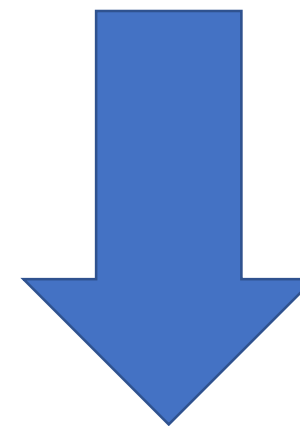
Делеция 16p11.2

Делеция 17p11.2 Синдром Смит–Маженис

Дупликация 22q11.2



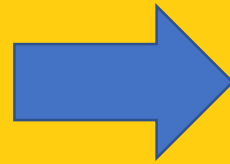
Методы оценки  
сигнальных путей



Терапия таргетная



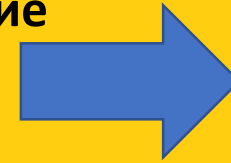
mTOR\_GPS  
mTOR\_PPS



1.23%



Подтверждение  
нарушения  
«механизма»




Ингибирование  
Стимулирование


Спасибо за внимание



## Контактная информация лабораторий:



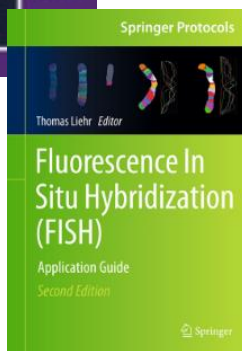
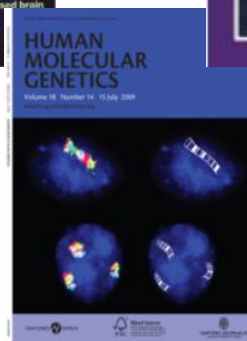
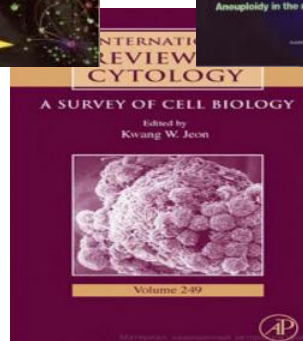
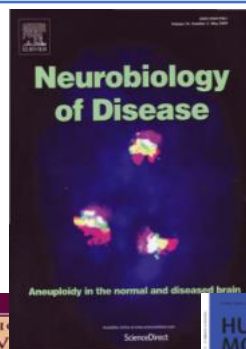
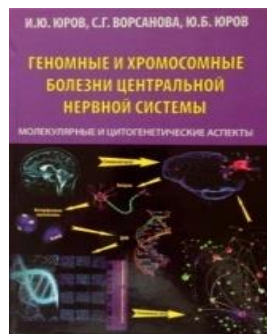
Лаборатория молекулярной генетики и цитогеномики мозга имени профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ Научный центр психического здоровья. г. Москва, Загородное шоссе, 2, тел.8(495)1090393\*3500;\*4302  
*Член-корреспондент РАН, проф., д.б.н., Юров И.Ю.(Dr. Iourov I.Y.)*  
[ivan.iourov@gmail.com](mailto:ivan.iourov@gmail.com)



Лаборатория молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний имени профессора С.Г. Ворсановой. ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России г. Москва, Талдомская ул., д.2 тел. 8 (495) 4841948  
*Член-корреспондент РАН, проф., д.б.н., Юров И.Ю.(Dr. Iourov I.Y.)*  
[ivan.iourov@gmail.com](mailto:ivan.iourov@gmail.com)

Финансирование данной презентации осуществлялось при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-474 от 29.05.2025). Предлагаемый проект выполнен с использованием биоматериалов из биобанка «НейроРесурс» (Научный центр психического здоровья, г. Москва).

Funding this presentation was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (the Federal Scientific-technical programme for genetic technologies development for 2019–2030, agreement № 075-15-2025-474 of 29.05.2025). The proposed project was performed using biosamples from the NeuroResource biobank (Mental Health Research Center, Moscow).



- Докладчик:
- Васин Кирилл Сергеевич к.м.н.
- [vasin-ks@rambler.ru](mailto:vasin-ks@rambler.ru)
- Телеграм: @DrKvasin