

A neuromuscularis megbetegedések genetikája

Gárdián Gabriella, Jakab Katalin

SZOTE, Neurológia

A modern molekuláris biológiai technikák alkalmazásával két jelentős előrelépés történt. Egyrészt bővült a terápiás eszköztárunk, másrészt diagnosztikai génteszteket dolgoztak ki, amelyeket a preszimptomás és a prenatalis diagnosztikában is eredményesen alkalmazhatunk.

A motoneuron betegségek egyik csoportját képezik a **progresszív spinális izomatropiák**, ahol a tüneteket a gerincvelői mellsőszarvi motoneuron pusztulása határozza meg. Életkor szerint klasszifikáljuk ezeket az autoszomális recesszíven öröklődő betegségeket. A genetikai eltérés az 5-ös kromoszóma q-karjához kötött. (A genetikai tesztelést a Heim Pál Gyermekkorház Neurológia Osztályán, valamint az Országos Közegészségügyi Intézetben végzik.)

- 1, Werdnig-Hoffmann-kór (infantil spinális izomatropia);
- 2, intermedier forma;
- 3, juvenilis, Kugelberg-Welander szindróma;
- 4, Aran-Duchenne kór;
- 5, Vulpian-Bernardt szindróma;
- 6, Monomeliás amyotrophia.

Az előző kórképeknél ritkábban fordul elő a Kennedy-betegség (spinobulbaris muscularis atrophia), amely X-kromoszómahoz kötötten recesszíven öröklődik, valamint az autoszomális dominánsan öröklődő familiaris amyotrophiás lateralsclerosis. Az előző betegségben a mutáció az androgén receptort kódoló génben van (CAG trinukleotid expanszió), míg az utóbbiban több lehetőséget is felvetettek, de leggyakrabban talán a superoxid-dizmutáz enzim génjében találtak pontmutációt.

Myopathiák - Az izomdystrophiák fő klinikai tünete az izomgyengeség, az izompusztulás, amelynek lokalizációja az adott kórformára jellemző.

-Duchenne-féle izomdystrophia - a deléción az X-kromoszóma p-karján található, ennek következtében dystrophin fehérje egyáltalán nem termelődik. (A mutáció kimutatását PCR-technikával a SZOTE Gyermekklinikája, a DOTE Neurológia Klinikája és Klinikai Kémiai Intézete, valamint a POTE Gyermekklinika Orvosgenetikai Csoportja végzi.)

-Becker-féle izomdystrophia - jobb indulatú betegség, termelődik dystrophin, de vagy kevés, vagy a funkciója károsodott.

-Limb-girdle izomdystrophia - heterogén betegségcsoport, autoszomális dominánsan és recesszíven öröklődő formája is ismert.

-Faciocapulo-humeralis izomdystrophia - autoszomális dominánsan öröklődik.

-Dystrophia myotonica (Steinert) - disztális izomatropia, amelyhez az izmok myotoniás reakciója társul. Autoszomális dominánsan öröklődő betegség, génjét a 19-es kromoszóma q karjára lokalizálják.

A myotonia-proteinkináz génben CAG-trinukleotid repeat expanszió van, amely gátolja a gén átíródását fehérjévé. (A gén tesztelését a DOTE Neurológia Klinikáján és Klinikai Kémiai Intézetében és a SZOTE Gyermekklinikáján végzik.)

-Ocularis izomdystrophia;

- Oculopharyngealis izomdystrophia;
- Dystalis izomdystrophia; □
- Kongenitális izomdystrophia.

Myotóniák - az izomrostok ellazulási zavarával járó ioncsatorna-betegségek.

-Myotonia congenita (Thomsen) - dominánsan öröklődő betegség, a 7-es kromoszómán a Cl⁻-csatornát kódoló génben van defektus;

-Paramyotonia - a Na⁺-csatorna alfa alegységét kódoló génben van a defektus, amely a 17-es kromoszómára lokalizálódik;

-Neuromyotonia - K⁺-csatorna betegsége, amelyről egyre több közlemény állítja, hogy inkább autoimmun betegség.

Kongenitális myopathiák - proximalis izomgyengeség, a tünetek alig, vagy egyáltalán nem progresszióznak. A diagnózis felállításához izombiopszia szükséges. A morfológiai kép alapján csoportosítjuk:

- central core;
- nemalin myopathia;
- myotubular myopathia;
- fibre type disproportion;
- mitochondrial myopathia - genetikai vizsgálata PCR-technikával történik.

Leggyakoribb betegségek: Kearns-Sayre szindróma krónikus progresszív externalis ophthalmoplegia, MELAS, MERRF (Vizsgálatukat a Jahn Ferenc Kórház Neurológia és az Országos Közegészségügyi Intézet Genetikai Biológiai Laboratóriumában, valamint a SZOTE Gyermekklinikáján végzik.)

Irodalom

1. *Watson JD et al.* Molecular Biology of the Gene. London: Benjamin/Cummings, 1987.
2. *Raskó I, Downes CS.* Genes in Medicine. London: Chapman and Hall, 1995.
3. *Asbury AK et al.* Diseases of the Nervous System. London: Saunders Co., 1992.
4. *Hoffman EP.* Clinical and histopathological features of abnormalities of the dystrophin-based membrane cytoskeleton. Brain Pathology 1996;6:49-61.

A motoneuron-pusztulás lehetséges okai és pathomechanizmusa amyotrophiás lateralsclerosisban

Engelhardt József
SZOTE, Neurológia

Familiáris amyotrophiás lateralsclerosisban, amely az összes amyotrophiás lateralsclerosisos betegségek 5-10%-át teszi ki, 1995 novemberéig a citoszolikus Cu/Zn szuperoxid-dizmutáz (SOD1) gén húsz féle domináns mutációját találták meg¹. A mai napig 31-féle mutációt azonosítottak különböző munkacsoportok a familiaris esetek 5-25%-ában. Vagyis a betegek nagy többségében nincs az enzim génjében kimutatható kóros eltérés. Feltételezték, hogy a mutáns gén következtében csökken a génproduktum, a SOD1 aktivitása, s a motoneuronokban felszaporodik a szuperoxid anion, s az oxidatív károsodásához vezet². A leggyakoribb mutáns gén egérbe való bejuttatása (transzgenikus