

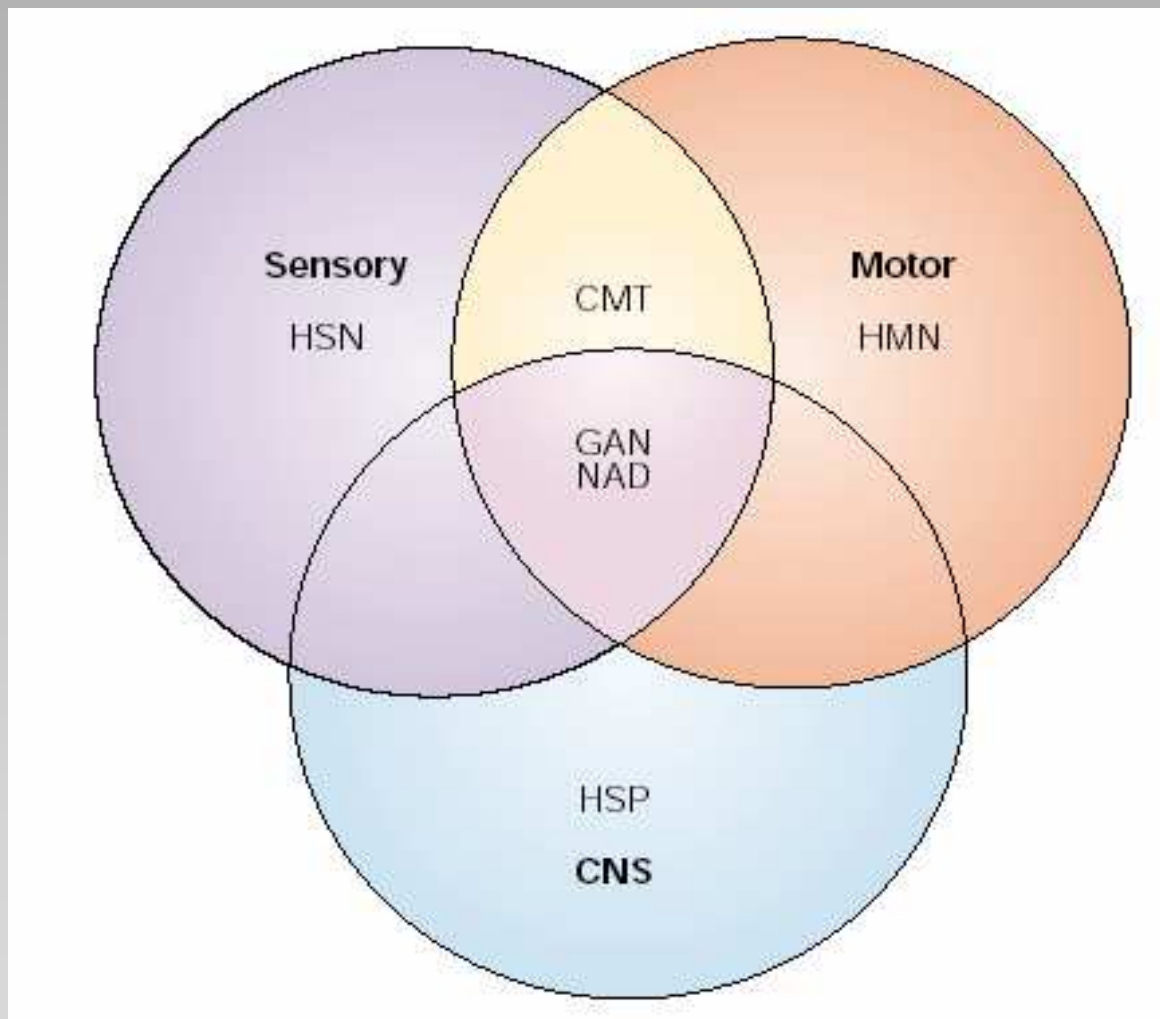
Genetikailag determinált neuropathiák és diagnosztikus irányelvek

A herediter sensorimotoros neuropathiák (HSMN)

Karcagi Veronika

Fodor József Országos Közegészségügyi Központ

Összefüggés az örökletes neuropathiák és az egyéb betegségek között



CMT – Charcot-Marie-Tooth betegség

HMN – herediter motoros neuropathia

HSN - herediter sensoros neuropathia

NAD – neuroaxonalis dystrophia

GAN – óriás axonalis neuropathia

HSP – herediter spasticus paraparesis

A hereditær sensorimotoros neuropathiák (HSMN) – Charcot-Marie-Tooth betegségek osztályozása

Tünetek

- Progresszív distalis izomgyengeség és atrophia, lábdeformitások
- csökkent vagy hiányzó tendor reflexek
- distalis szenzoros zavar

Öröklődés

- Autoszómális domináns vagy recesszív
- X kromoszómához kötött domináns

Elektrofiziológia

- Demyelinizációs CMT: **MNCV ≤ 30 m/s** → Schwann sejt def. → axon vesztés
- Axonális CMT: **MNCV > 40 m/s** → neuron defektusa
- Intermediær forma: **$30 < \text{MNCV} \leq 40$ m/s**
- Tünetmentes hordozók azonosítására

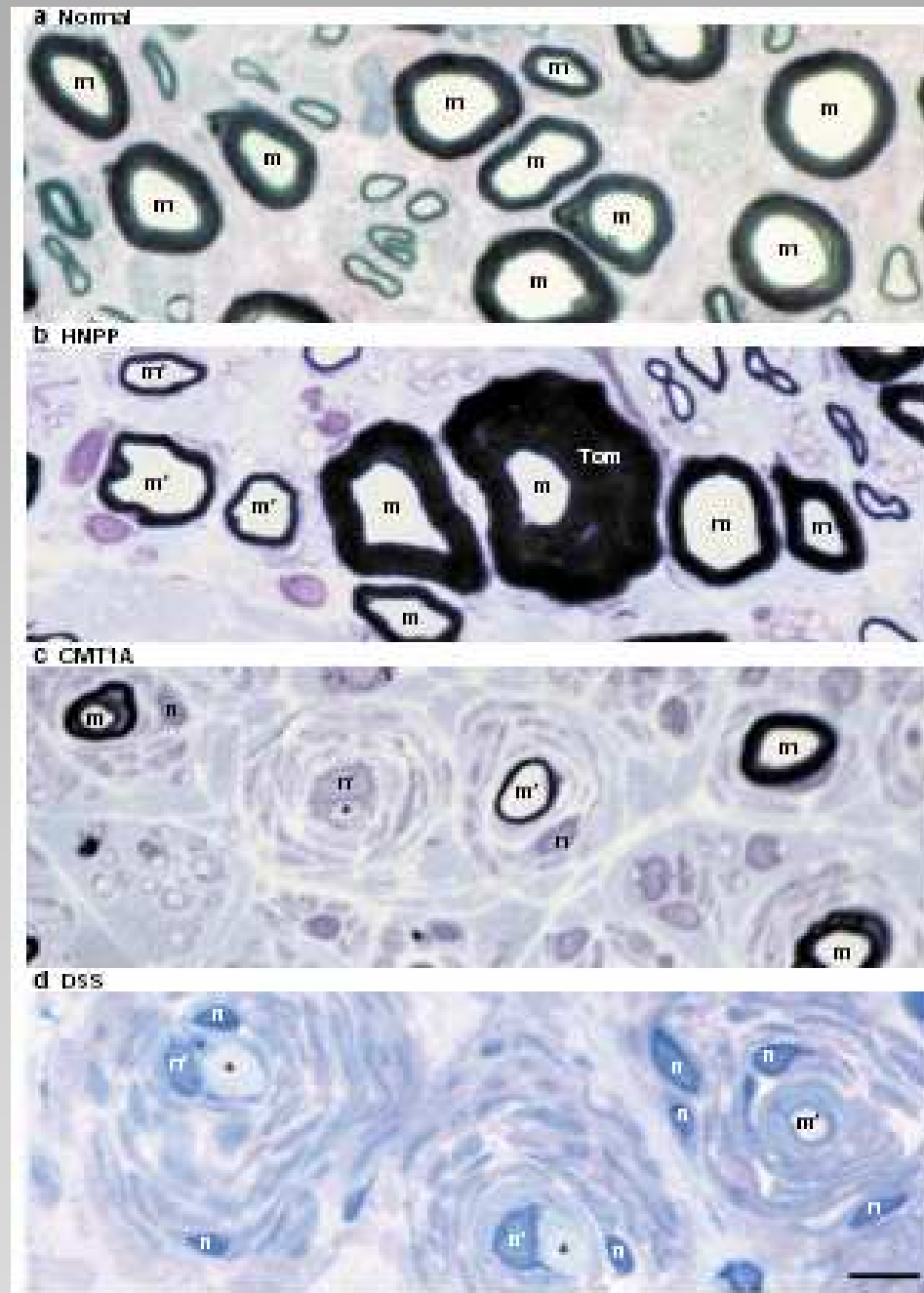
Idegbiopszia

- szegmentális demyelinizáció, hagymastruktúra
- axonális vesztés, regenerálódó csoportosulás

Prevalenciák

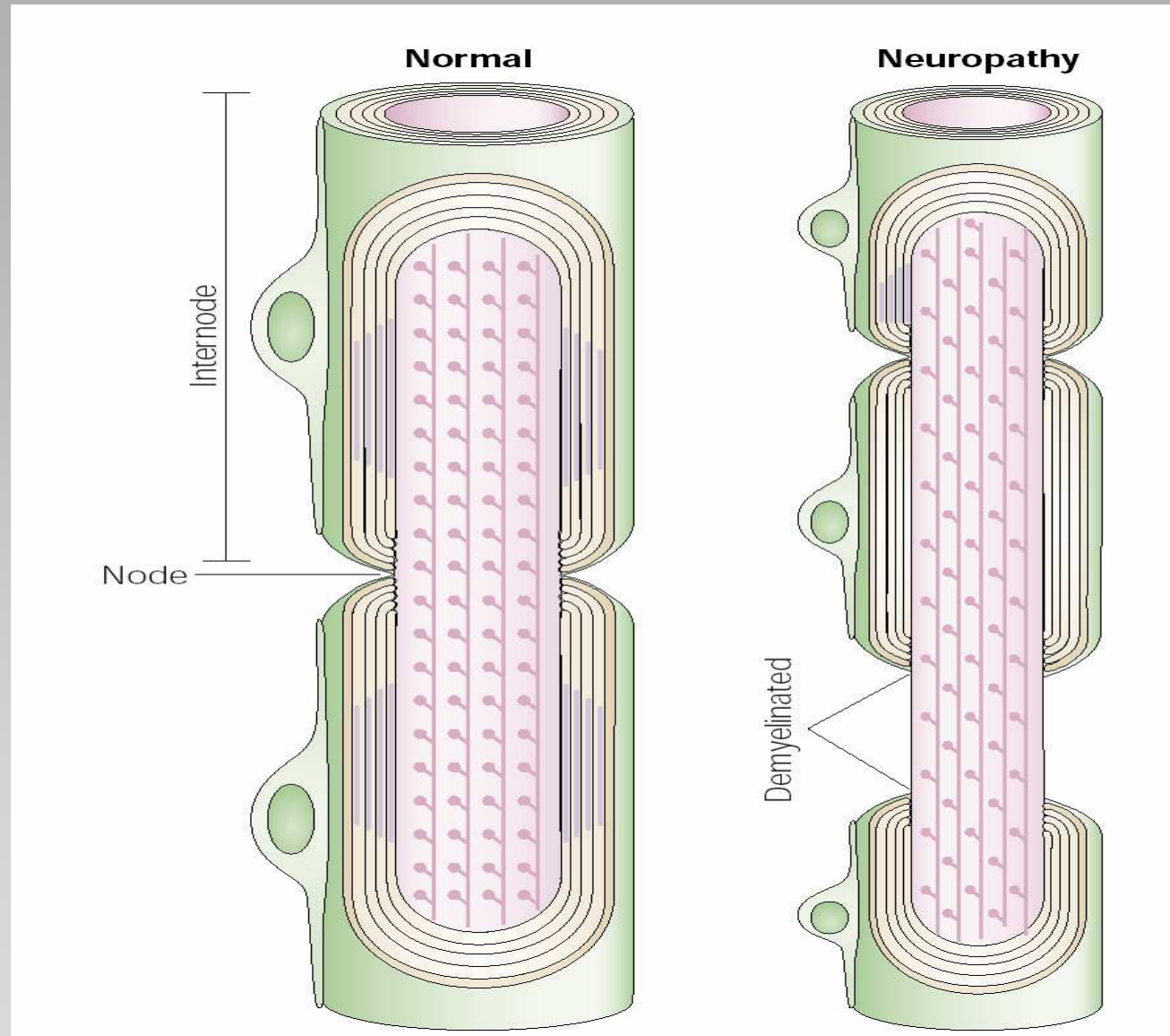
- Összes: 1/2 500 – 30/10 000 (leggyakoribb neuromuscularis betegségcsop.)
- AR CMT: 1.4/100 000, endogám populációkban dúsult

A HNPP, a CMT1A és a DSS patológiai jellemzői



Suter et Scherer,
Nat.Rev.Neurosci, 2003

A CMT1 betegség patológiai elváltozásai



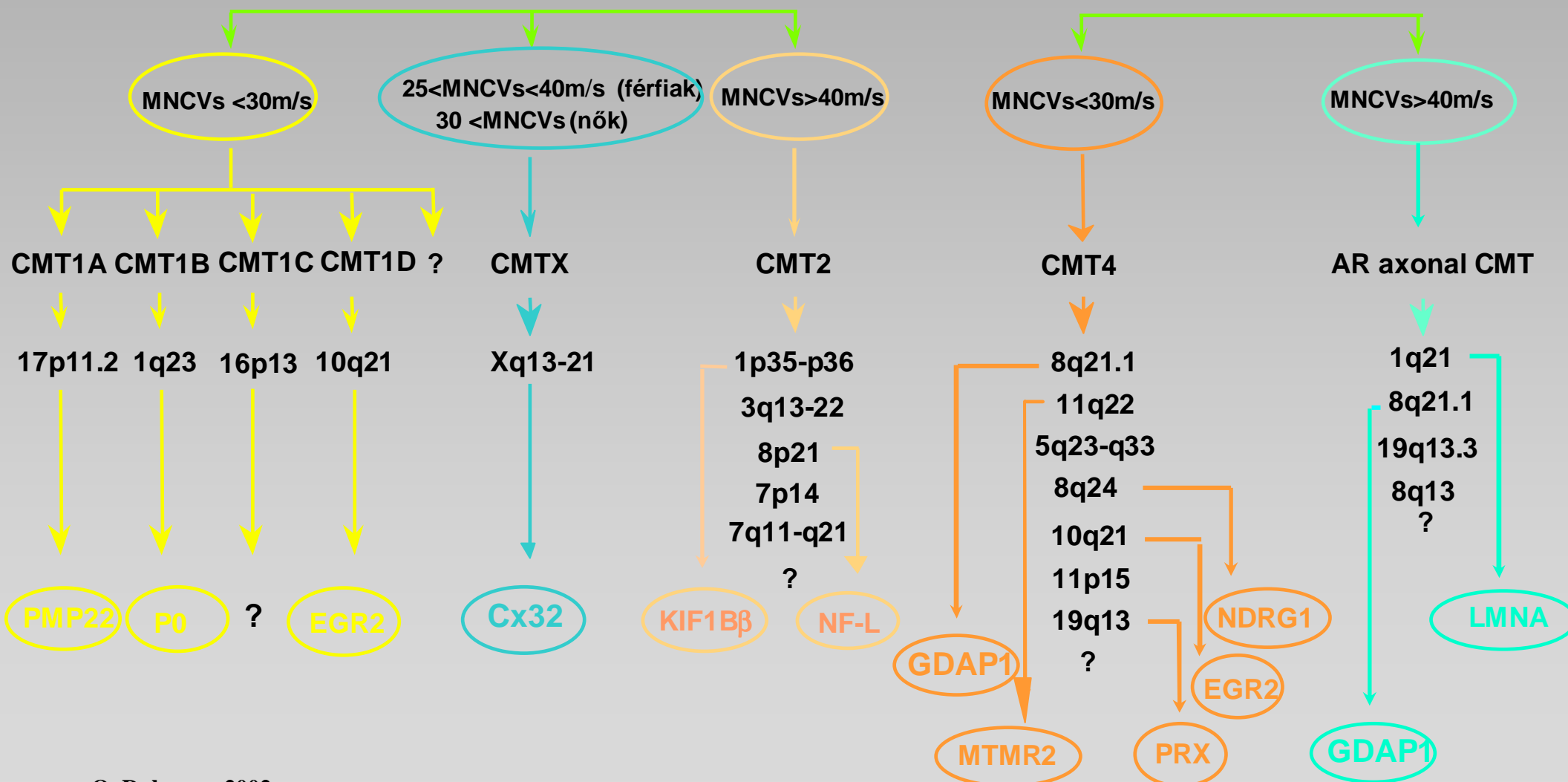
Örökletes neuropathiák klinikai osztályozása

CMT (HMSN) típusa	Örökl.	Tünetek megjel. ideje	ENG (NCV)	Pathológiás elváltozás
CMT1	AD	>1. évtized	12-38 m/s	Schwann sejt hagymastruktúra segment. de-, és remyelinizáció
CMT2	AD	>2. évtized	normál vagy min. csökk.	axonális degeneráció
DSS/CHN (CMT3)	AD/AR	< 2 év	6–12 m/s	Schwann sejt hagymastruktúra súlyos demyelinizáció
CMTX	XD	1.-2. évtized	ffi: 20-40 m/s nő: >40 m/s	axonális degeneráció segmentális demyelinizáció
HNPP	AD	>1. évtized	csökkent	myelin megvastag. (tomaculák)
CMT4	AR	0.-2. évtized	10-30 m/s	súlyos demyelinizáció
AR-CMT2	AR	<2. évtized	erősen csökkent	axonális degeneráció

Charcot-Marie-Tooth betegség osztályozása

Domináns típusok

Autoszómális recesszív típusok



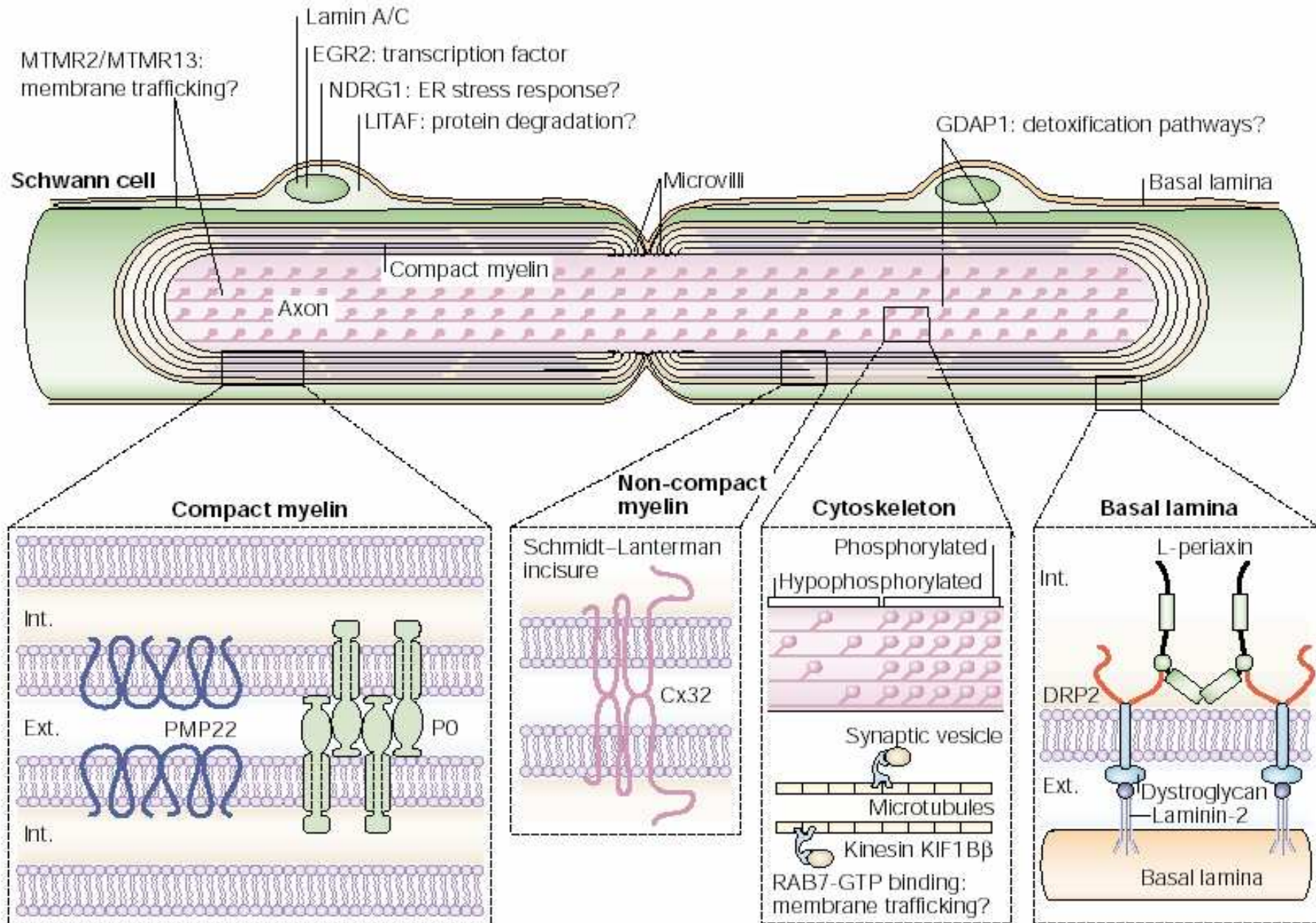
Örökletes CMT csoport genetikai háttere I.

CMT (HMSN) típusa	Örökl.	Génlókususz	Géntermék	Mutáció	DNS vizsgálat
CMT1A 1B 1C 1D	AD	17p11.2 1q22 16p13 10q21-q22	PMP22 P0 (MPZ) LITAF (TNF- α)/SIMPLE EGR2 (early growth resp.-2)	dupl./pm pm	RFLP/szekv. SSCP/szekv.
CMT 2A(1) CMT 2A(2) 2B 2C 2D 2E 2F 2G	AD	1p35-p36 1p36.2 3q13-q22 12q23-q24 7p15 8p21 7q11-q21 12q-q13.3	KIF1B β (kinesin 1B); MFN2 (mt GTPase mitofusin-2) RAB7 (Ras rel. GTPase) ? GARS (glycyl tRNA synth.) NEFL (neurofil. light chain) HSPB1 (small heat shock prot.) ?	pm	SSCP/szekv. linkage
DSS és CHN (CMT3A-3D)	AD/AR	17p11.2, 1q23, 19q13	PMP22, P0, EGR2, PRX (periaxin)	dupl. és pm	RFLP és SSCP/szekv.
CMT1X	XD	Xq13-q21	Cx32/GJB1 (gap junction prot. β 1)	pm	szekvenálás
HNPP	AD	17p11.2	PMP22	del./pm	RFLP/szekv.
DI-CMT	AD	10q24.1-q25.1; 19p12-p13.2; 1p34-p35	?		

Örökletes CMT csoport genetikai háttere II.

Neuropathia típusa	Örökl.	Génlókusz	Géntermék	Mut	DNS vizsg.
CMT4A	AR	8q21.1	GDAP1 (gangliosid-ind. diff.-assoc. prot.-1)	pm	SSCP szekv. és linkage
CMT4B1		11q23	MTMR2		
CMT4B2		11p15	MTMR13 (SBF2) (myotubullarin-rel. prot.)		
CMT4C		5q32	KIAA1985 (SH3-TPR)		
CMT4D (HSMN Lom)		8q24.1	NDGR1 (N-myc downstream-reg.-1 gene)		
CMT4E		10q21-q22	EGR2 (early growth response-2)		
CMT4F		19q13	PRX (periaxin)		
CMT4 (HSMN Russe)	10q22-q23	?			
(AR-CMT2A-CMT2D) Axonalis CMT	AR	1q21 8q21.1 19q13.3 8q13	LMNA (laminA/C) GDAP1 ? ?	pm	SSCP szekv. és linkage

A myelinizált axon molekuláris szerkezete a CMT betegségben szereplő fehérjékkel



Az AD CMT típusok genetikai háttere

CMT1A

Periferiás Myelin Protein 22 (PMP22), compact myelin

* gén duplikáció (1.5 Mb tandem repeat): 75%

funkció-nyeréses mutációk (gén dózis hatás)

* domináns pontmutációk (>40): 25%

funkció-nyeréses mutációk (domináns-negatív hatás)

CMT1B

Myelin Protein Zero (P0) pontmutációi (>80)

compact myelin, funkció-vesztéses, ill. -nyeréses mutációk

DSS

PMP22 duplikáció és/vagy P0 pontmutáció, vagy egyéb gének (súlyos CMT1-nek tekinthető)

CMTX

Connexin 32 (Cx32) gén pontmutációi (>240)

noncompact myelin, gap junction protein, funkció-veszt. mut.

HNPP

PMP22 egyik kópiájának deléciója (80%)

(CMT1A mutáció reciprok formája)

* pontmutációk is (csonkolt fehérjék)

Az AD CMT típusok fenotípusa; genetikai tanácsadás

Fenotípus jellemzők:

tünetek még adott családon belül is változnak
genotípus-fenotípus korreláció bonyolult

CMT1X: nők csak enyhe tünetek v. tünetmentesek,
minimálisan csökkent MNCV
férfiak súlyos tünetek (CNS tünetek is)

Genetikai tanácsadás fontos,
prenatális analízis csak körültekintéssel

Új terápiás lehetőségek

Állatmodellek:

Trembler-J egér – missense mutáció Pmp22 génben

Transzgenikus egér C22 – 7 kópia humán PMP22 génnel

CMT1A patkány Pmp22 túlműködéssel

Gyógyszerek:

Progeszteron receptor antagonist (onapristone) – csökkenti a Pmp22 és Mpz mRNS szintet, javítja a fenotípust

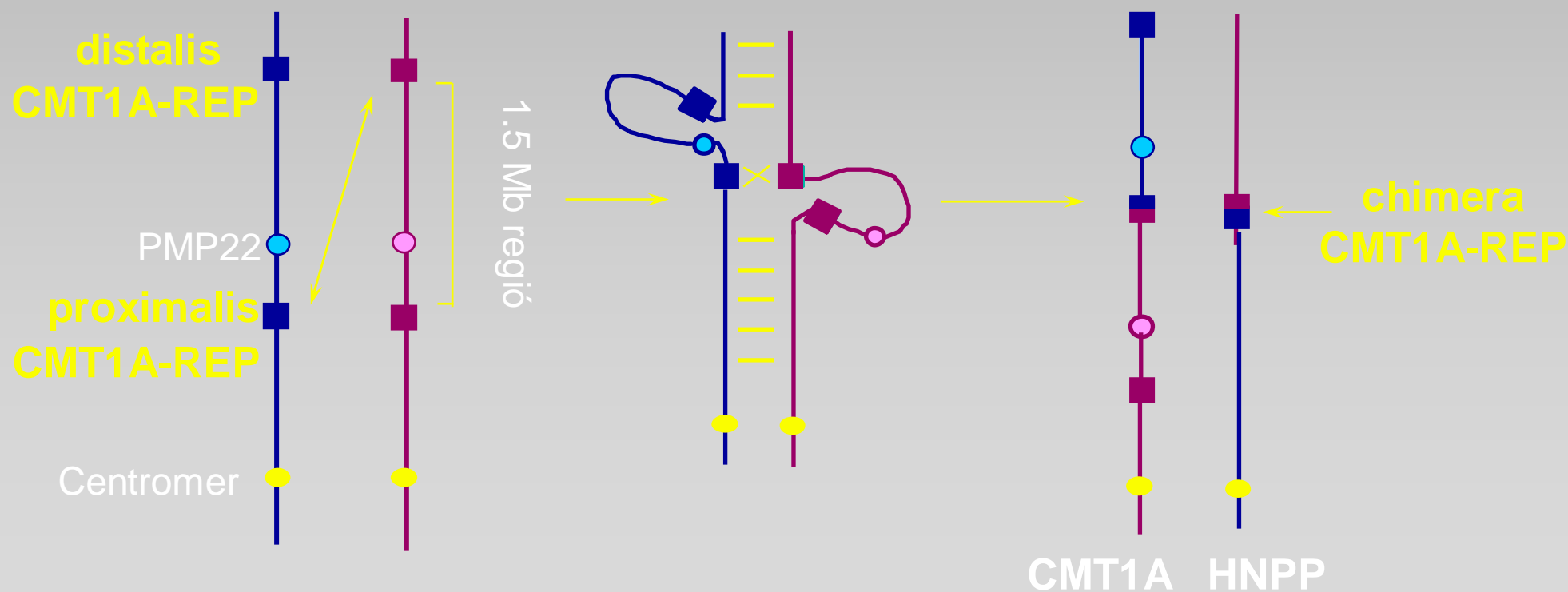
Aszkorbinsav – csökkenti a Pmp22 szintet és elősegíti a myelinizációt, növeli az élettartamot (1.12mg/20g/hét⇒4g/70kg humánban)⇒ kompetíció cAMP-vel, génexpresszió szabályozása

Diagnosztikai DNS vizsgálat folyamata CMT1-ben

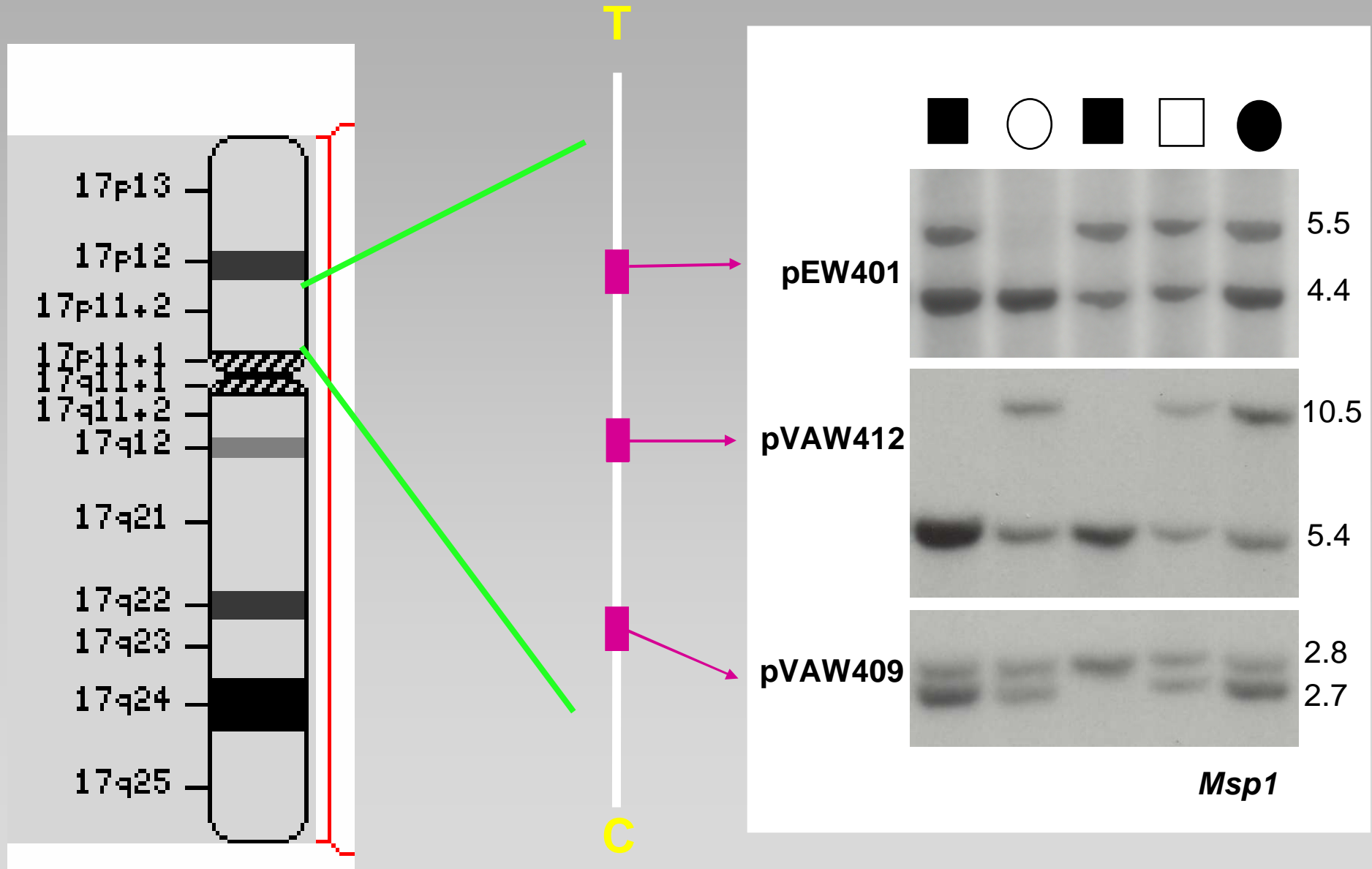
1. **PMP22 duplikációk vizsgálata** (CMT1A 75%-a)
1.5 Mbp szakasz egyenlőtlen crossing over-jének eredménye meiózis során
5 génpróbával Southern hibridizálás, fragmentumok denzitása alapján
2. **PMP22 pontmutációk** (CMT1A 25%-a)
SSCP analízis, szekvenálás
3. **Cx32 mutációk** keresése (CMT1-típusú esetek ~ 15%-a)
családfa elemzés: nem lehet apa→fiú transzmisszió
teljes kódoló régió szekvenálása
4. **P0 pontmutációk** (CMT1B) SSCP analízis, szekvenálás

PMP22 CMT1A/HNPP genetikai háttére

- Autoszómális domináns, variabilis penetranciával
- 17p11.2 régió PMP22 gén duplikációja/deléciója
- Egyenlőtlen crossing over a homológ 17p11.2 lókusz között



CMT 1A: 17p11.2 duplikáció kimutatása



A CMT genetikai vizsgálatainak hazai tapasztalatai

	CMT 138 család 277 fő		HNPP 10 család 19 fő		CMTX 3 család 9 fő	
	tünetmentes 96 fő	beteg 181 fő	tünetmentes 5 fő	beteg 8 fő	tünetmentes 6 fő	beteg 3 fő
negatív	57	104	3	1	2	–
Duplikáció (PMP22)	1	42				
nem inform.	33	22	–	–		
Deléció (PMP22)			-	6		
Pontmutáció (Cx32)					4	3
folymatban	5	10	2	7		
Stopkodon mutáció (RAB7), CMT2B		1				
Pontmutáció (KIAA),CMT4C		2				

Mikor kell a CMT betegségcsoportra gondolni?

- **Neuropathia tünetei: pes cavus, végtagok distalis izomgyengesége, ENG, suralis biopszia**
- **Öröklődésmenet: AD, AR, XD, roma etnikum**
- **Családfa vizsgálat, családi anamnézis nélkülözhetetlen (subklinikus tünetek)**

Teendők

- **Vérvétel, genetikai vizsgálat⇒ CMT1A megerősítése vagy kizárása**
- **Ismétlődési kockázat, genetikai tanácsadás**
- **Jelenleg csak rehabilitációs és korrekciós sebészeti eljárások;
terv: gyógyszeres terápia klinikai kipróbálása**