

Genetikai vizsgálatok és tanácsadás neurogenetikai kórképekben

Az elmúlt években lezajló fejlődés a genetikai- és genomikai vizsgálómódszerek területén nemcsak a humán genom teljes megismerését, hanem számos humán betegség hátterében álló kóroki genetikai eltérések feltérképezését is lehetővé tették fellendítve így a neurogenetikai kórképek megismerését is.

PhD disszertációmban három neurogenetikai kórkép kapcsán elvégzett genetikai és citogenetikai vizsgálataimat és a genetikai tanácsadás nehézségeit, etikai megfontolásait foglaltam össze. Ez a három neurogenetikai kórkép a következő: Angelman szindróma, nemalinmyopathia és hereditær hyperekplexia.

Az Angelman szindrómát egy 16 hónapos kisfiúban diagnosztizáltam az Orvosi Genetikai Intézet Citogenetikai Laboratóriumában végzett vizsgálatok, illetve az SZTE Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ laboratóriumával közösen végzett 15-ös kromoszóma szegregációs vizsgálat révén. Eredményeim alapján a vizsgált beteg esetében az Angelman szindróma kialakulását egy szerkezeti kromoszóma átrendeződés eredményezte: a 45,XYder(15;15)(q10;q10) kiegyensúlyozott transzlokáció. Vizsgálataim jelentősége, hogy a korábbi szakirodalmi adatok alapján ez az egyik legkorábbi életkorban diagnosztizált eset. A beteg gyermek szülei kromoszóma átrendeződést nem hordoztak, ezért feltételezhetem, hogy az átrendeződés a beteg gyermekben *de novo* alakult ki, így a betegség ismétlődési kockázata egy következő gyermek vállalása esetén nagyon alacsony. Az elvégzett kromoszóma szegregációs vizsgálatok révén pedig azt is igazolódott, hogy a betegnél az Angelman szindróma kialakulását apai eredetű uniparentális diszómia eredményezte. Az általam vizsgált eset és a nemzetközi szakirodalomban publikált (n=19) szintén uniparentális diszómia következtében kialakult Angelman szindrómában szenvedő betegek adatainak összehasonlításakor megállapítottam, hogy az uniparentális diszómia következtében kialakuló Angelman szindrómás betegek összességében enyhébb klinikai tüneteket mutatnak és magasabb a test-tömeg indexük, mint a nem uniparentális diszómia következtében kialakuló Angelman szindrómás betegeké. Vizsgálati eredményeim és a nemzetközi szakirodalom áttekintése tehát fenotípus-genotípus összefüggések felállítását is elősegítette.

Két további ritka neurogenetikai kórképben a congenitalis nemalinmyopathiában és hereditær hyperekplexiában szenvedő betegeinkben végzett genetikai vizsgálatainkkal detektáltam a kóroki génmutációkat. A congenitalis nemalinmyopathiában szenvedő gyermek esetében a család genetikai vizsgálatára

az anya újabb terhessége miatt került sor. A családban a beteg gyermek két egészséges lány és egy egészséges fiúgyermeket követően született negyedik gyermekként a családban. Habár a nemalinmyopathia mind klinikailag, mind genetikailag sokrétű kórkép, a beteg gyermek esetében korábban külföldön (Centogene, Rostock) elvégzett genetikai vizsgálat eredményei alapján vált lehetségem a család tünetmentes tagjainak – testvérek és szülők – genetikai vizsgálatára és a pontos magzati kockázat meghatározására. A külföldi genetikai vizsgálati eredmény a beteg gyermekben két heterozigóta kóroki mutációt azonosított a nebulin fehérjét kódoló *NEB* génen. A család esetében valamennyi családtagtól vérévétel történt, melyből genomi DNS izolálására került sor. Ezt követően specifikus primerek segítségével PCR reakció során valamennyi családtagnál felszaporításra került a vizsgálni kívánt szakasz a *NEB* génen. A PCR termékek direkt szekvenálása révén a korábban külföldön azonosított két heterozigóta kóroki mutációt sikerült verifikálni, illetve a mutáció régióit a tünetmentes családtagokban genotipizálni. Vizsgálati eredményeim igazolták a compound heterozigóta státuszt az érintett betegben a következő két mutációra nézve: heterozigóta duplikáció a 171-es exonban (c.24250_24253dupGTCAp.T8085fs) és heterizigótadeléció a 174-es exonban (c.24527-24528delCTp.T8176fs). Mindkét mutáció leolvasási kereteltolódás útján a fehérjeszintézis kódjában korai stop kodon kialakulását eredményezi, amely kóros, rövid fehérjeterméket okoz. A szülők a kóroki génmutációkra heterozigótának bizonyultak, de a két kóroki mutáció közül csak az egyiket hordozták: az anya a 171-es exonban talált duplikációra, az apa pedig a 174-es exonban talált delécióra bizonyult heterozigótának. A beteg gyermeknél észlelt nagy valószínűséggel nemalinmyopathiat okozó compoundheterozigota állapot egyik egészséges testvérénél sem áll fenn, megerősítve a feltételezett génmutációk kóroki szerepét, valamint a családfa alapján is feltételezhető autoszómális recesszív öröklődési módot. A fenti adatok alapján a beteg gyermek nagy valószínűséggel nemalinmyopathia 2-es típusában (NEM2, OMIM 256030) szenved. A betegség autoszómális recesszív öröklődésű, aminek értelmében a várandós magzatának kockázata a betegség kialakulására nemtől függetlenül 25%. A fenti molekuláris genetikai vizsgálatok alapján lehetőség nyílt chorionboholyból izolált DNS mintából a magzat genotípusának elemzésére a 171-es exonban talált duplikációra és a 174-es exonban talált delécióra. Azonban ezzel a lehetőséggel a család nem kívánt élni, a terhesség megszakítását választották.

A harmadik általam vizsgált neurogenetikai kórkép a hereditaryhyperekplexia. A beteg gyermek vizsgálatára szintén az érintett családban a további családtervezés elősegítése céljából került sor. A hereditaryhyperekplexia elsősorban az újszülötteket, kisgyermeket érintő hirtelen váratlan inger hatására kialakuló izomtónus fokozódással járó ritka betegség.

Az érintett gyermek DNS mintájában direkt szekvenálással sikerült kimutatásra a betegség kialakulásáért felelős kóroki genetikai eltérés: glycine receptor alpha 1 subunitgén harmadik exon bantálható heterozigóta misszensz mutáció (c.211A/T, p.Ile71Phe). A hereditáris hyperekplexiában szenvedő gyermek szüleinél és egészséges testvérénél a glycine receptor alpha 1 subunitgén harmadik exonjában igazolt heterozigóta missense mutáció nem volt kimutatható. A betegben *de novo* kialakult kóroki mutáció a betegség autoszómális domináns öröklődésű formáját valószínűsíti a családban. Az új mutációk detektálásával lehetőséget adtunk optimális családtervezésre a genetikai heterogenitással jellemezhető ritka neurológiai betegségekben szenvedő gyermekek családjában.

Genetikai és citogenetikai vizsgálataink segítették az érintett családokat a családtervezésben, az azonosított genetikai eltérés alapján pedig az adott betegség lefolyásáról és várható szövődményeiről is tudtam nyilatkozni segítve ezzel az érintett beteg életvitelének kialakítását. Reményeim szerint vizsgálataim a kóroki eltérések feltárásával hozzájárulnak olyan későbbi kutatások sikeréhez, melyek a vizsgált neurogenetikai kórképekben új oki terápiás eljárások kidolgozását tűzik ki célul.