

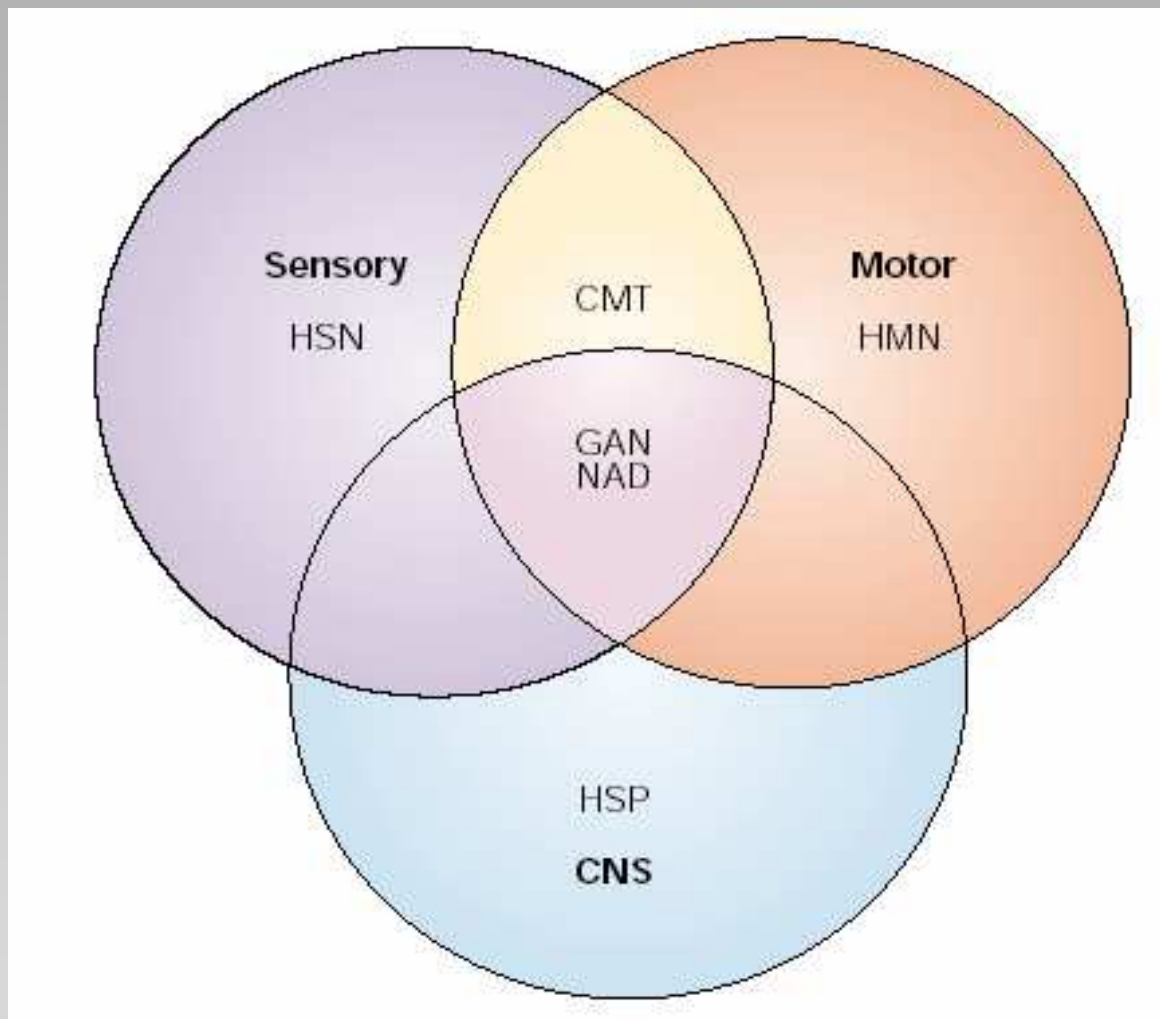
# **Genetikailag determinált neuropathiák és diagnosztikus irányelvek**

## **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** – hereditær motoros neuropathia

**HSN** - hereditær sensoros neuropathia

**NAD** – neuroaxonalis dystrophia

**GAN** – óriás axonalis neuropathia

**HSP** – hereditær 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  $\leq$  30 m/s** → Schwann sejt def. → axon vesztés
- Axonális CMT: **MNCV  $>$  40 m/s** → neuron defektusa
- Intermediær forma: **30  $<$  MNCV  $\leq$  40 m/s**
- Tünetmentes hordozók azonosítására

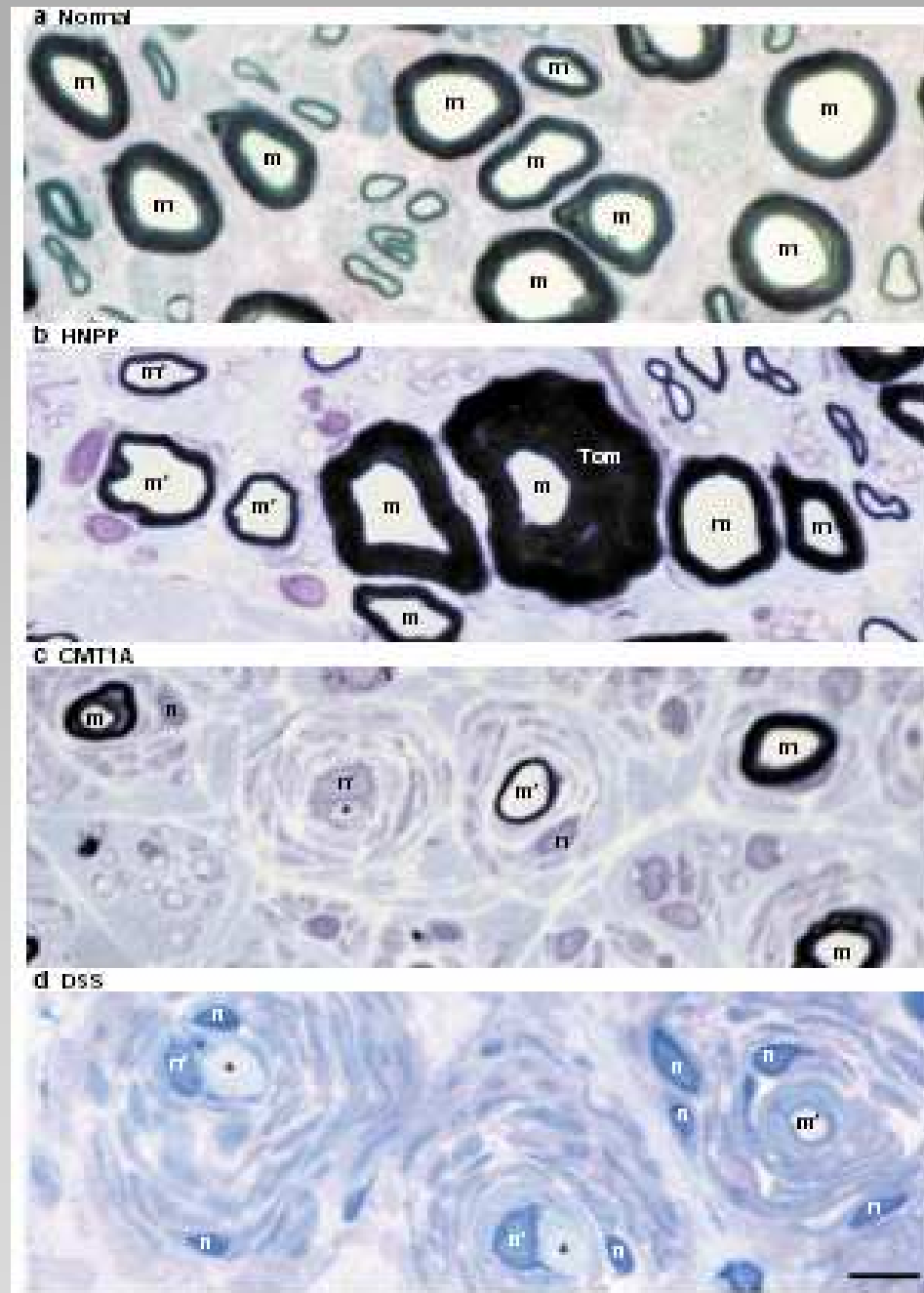
## Idegbiopszia

- szegmentális demyelinizáció, hagymastruktúra
- axonális vesztés, regenerálódó csoportosulás

## Prevalenciák

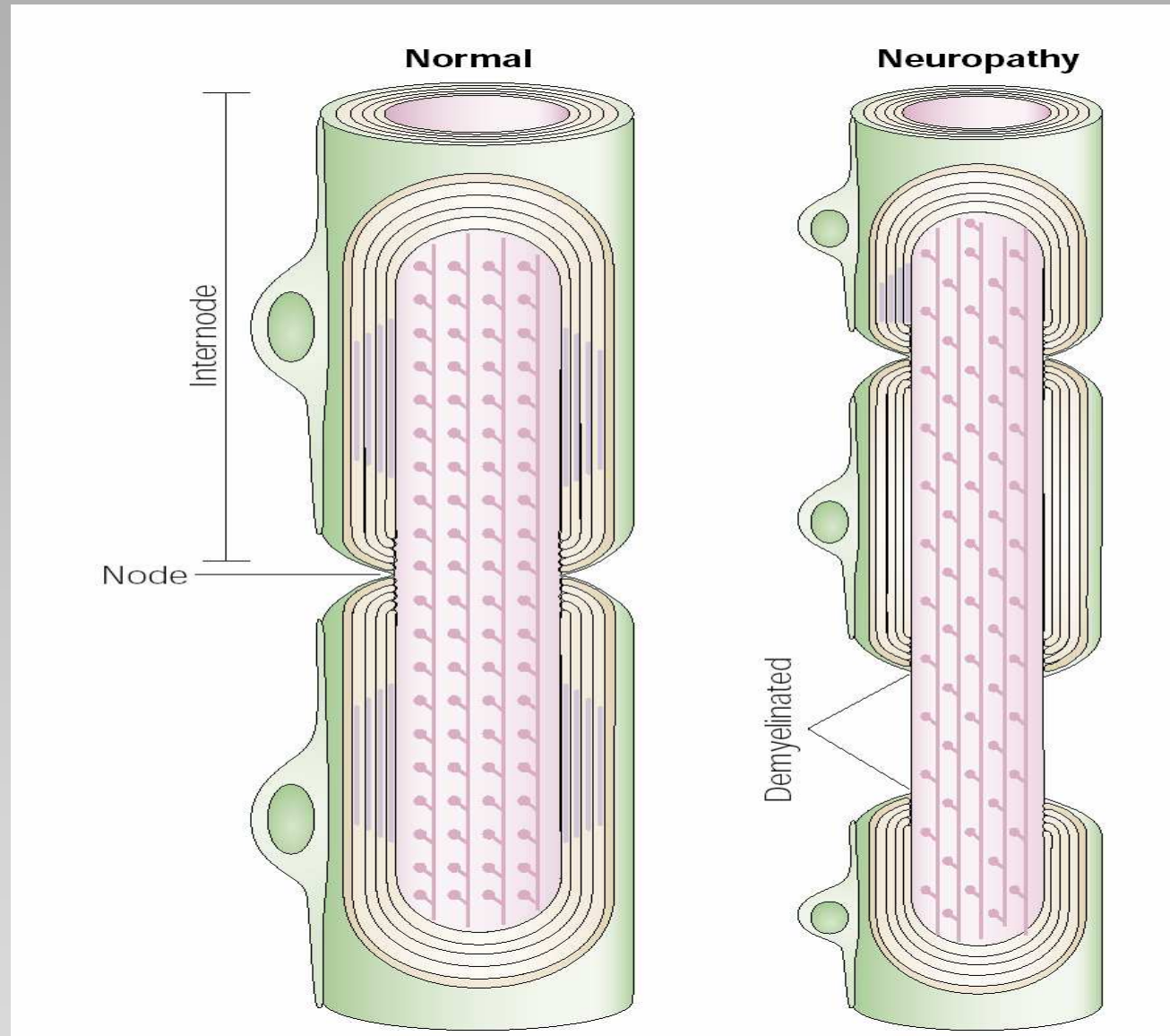
- Összes: 1/2 500 – 30/10 000 (leggyakoribb neuromuscularis betegségcsop.)
- AR CMT: 1.4/100 000, endogám populációkban dúsult

# A HNPP, a CMT1A és a DSS patológiai jellemzői



Suter et Scherer,  
Nat.Rev.Neurosci, 2003

# A CMT1 betegség patológiai elváltozásai

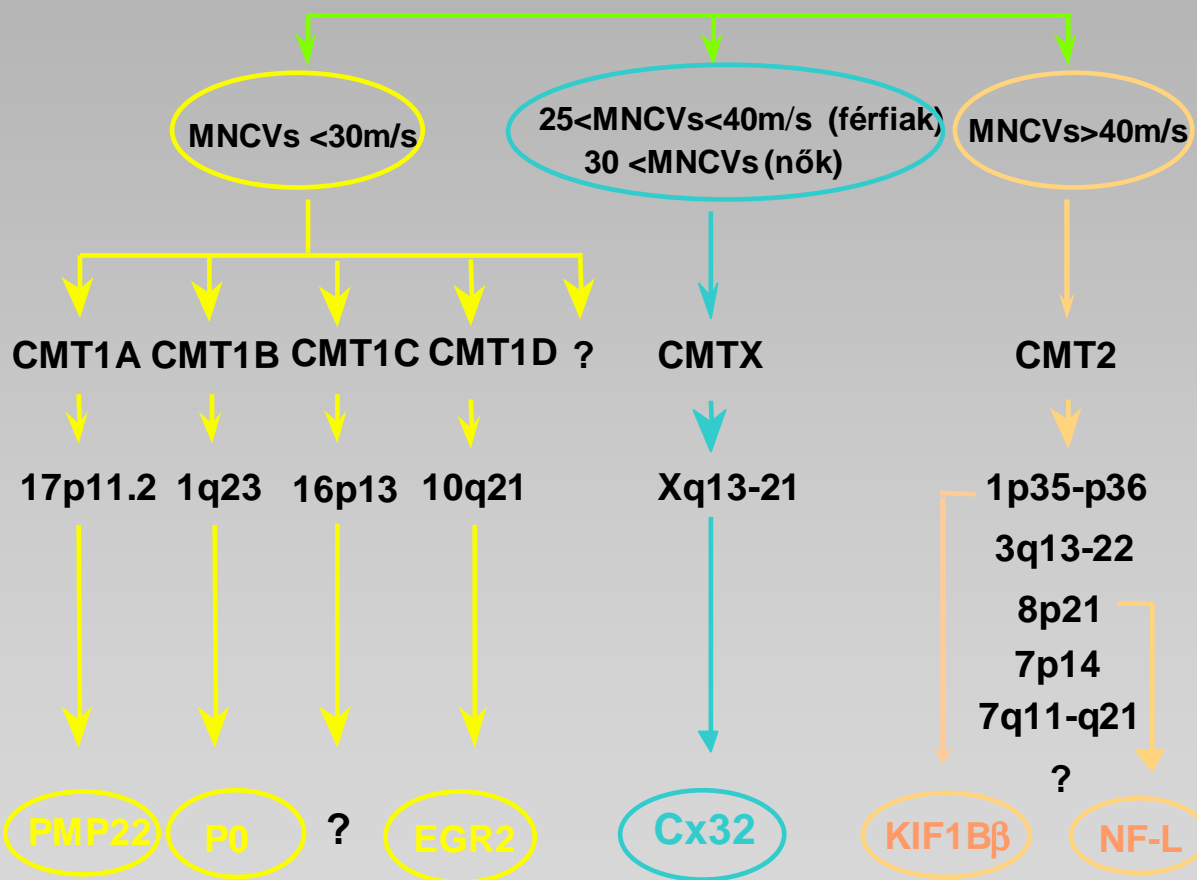


# Örökletes neuropathiák klinikai osztályozása

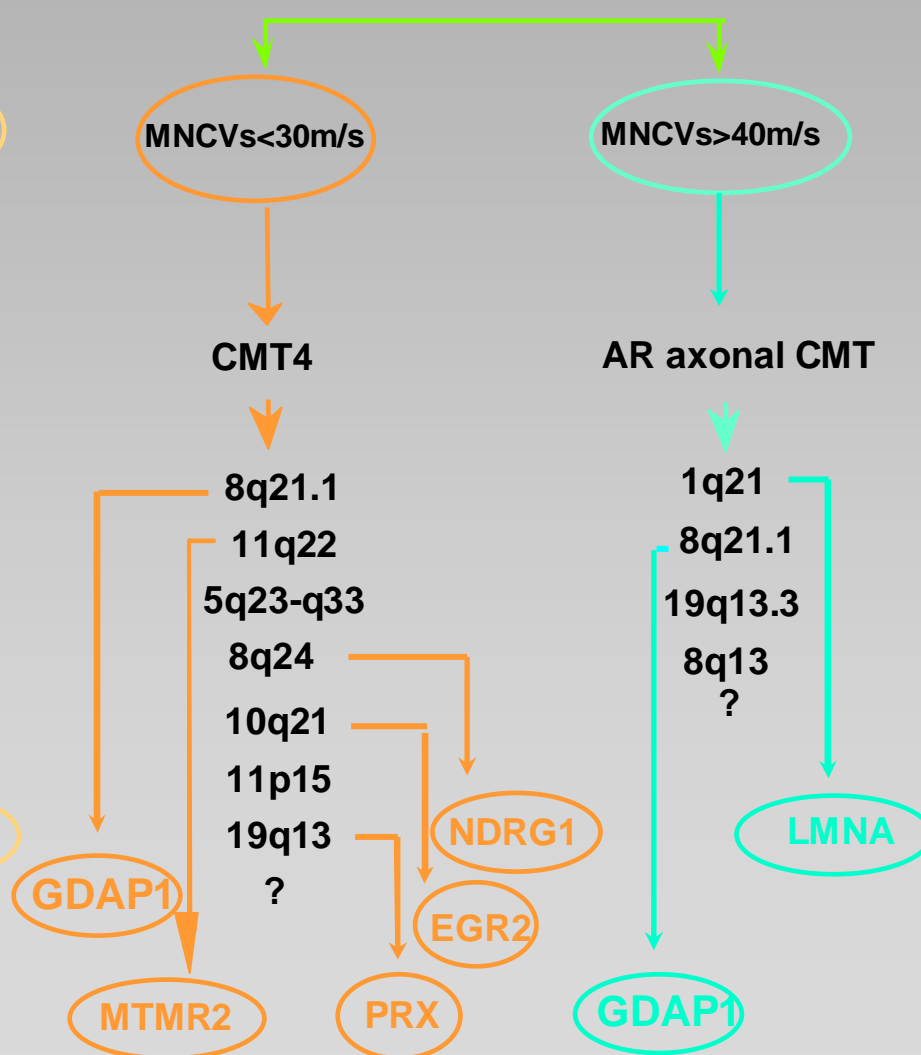
CMT (HMSN) típusa	Örökl.	Tünetek megjel. ideje	ENG (NCV)	Pathológiás elváltozás
CMT1	AD	>1. évtized	12-38 m/s	Schwann sejt hagymastruktúra segment. de-, és remyelinizáció
CMT2	AD	>2. évtized	normál vagy min. csökk.	axonális degeneráció
DSS/CHN (CMT3)	AD/AR	< 2 év	6–12 m/s	Schwann sejt hagymastruktúra 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



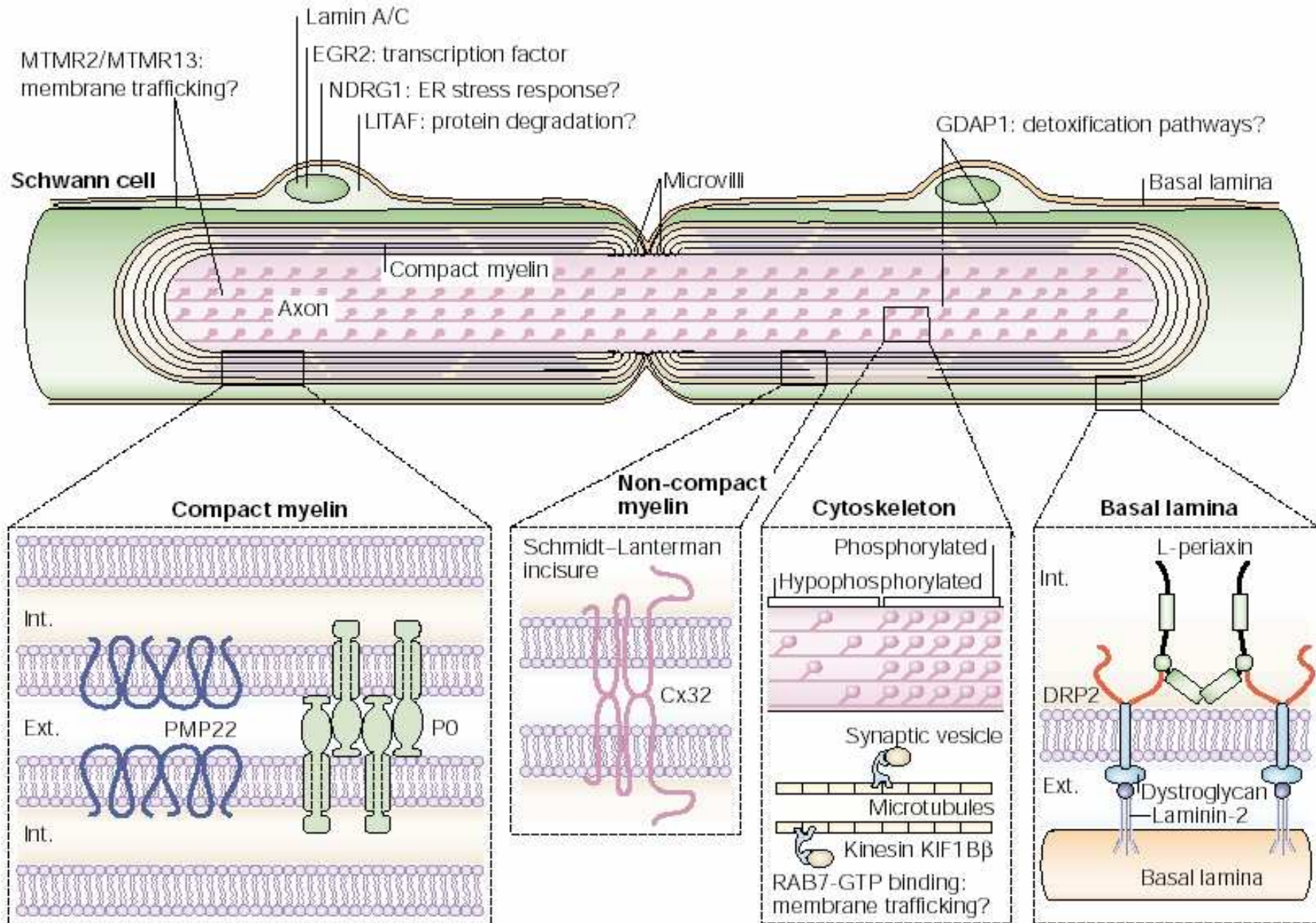
# Örökletes CMT csoport genetikai háttere I.

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- $\alpha$ )/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 $\beta$ (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. $\beta$ 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**

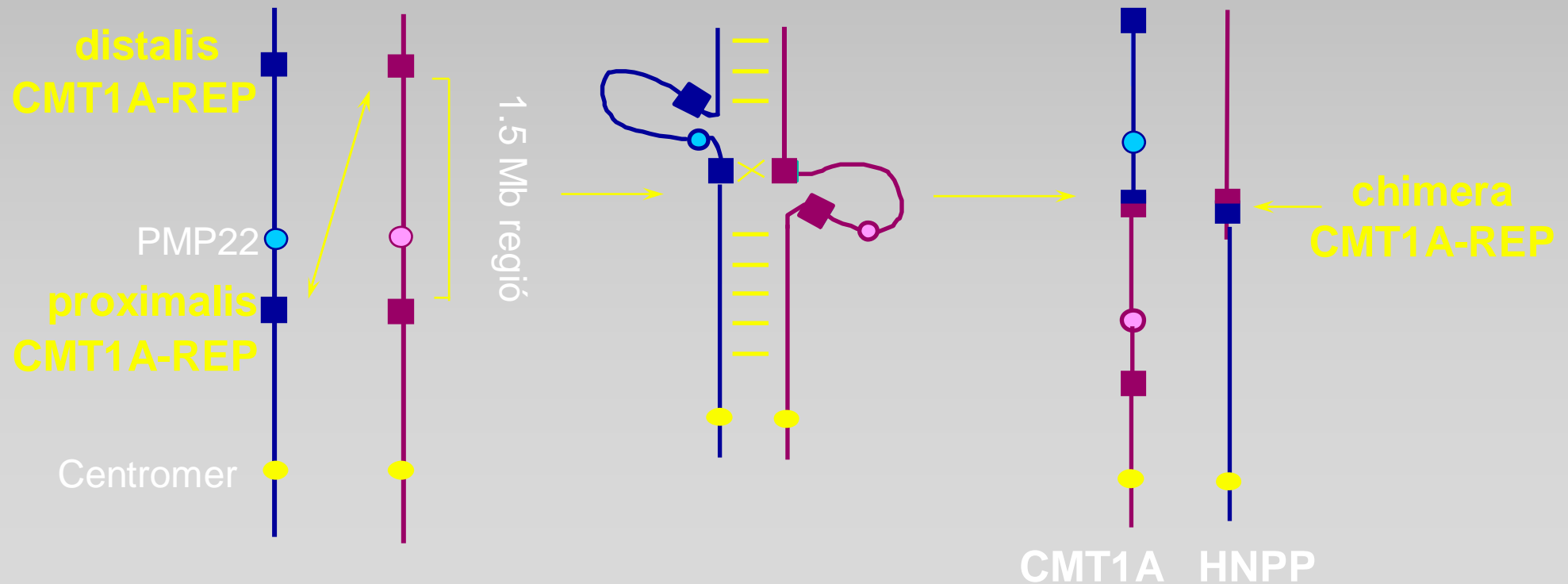
**Aszkorbinsav – csökkenti a Pmp22 szintet és elősegíti a myelinizációt, növeli az élettartamot (1.12mg/20g/hét⇒4g/70kg humánban)⇒ kompetíció cAMP-vel, génexpresszió szabályozása**

# Diagnosztikai DNS vizsgálat folyamata CMT1-ben

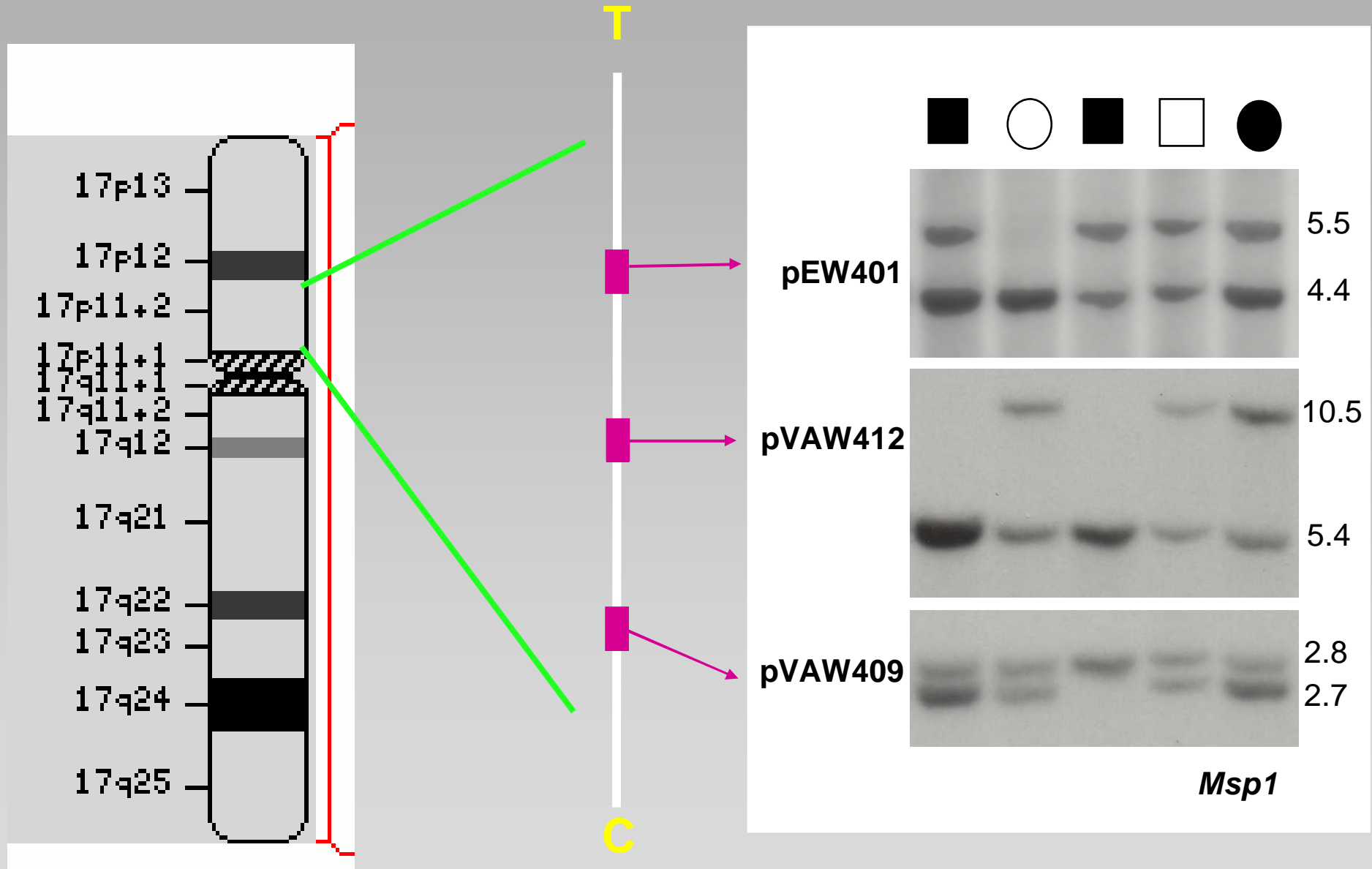
1. **PMP22 duplikációk vizsgálata** (CMT1A 75%-a)  
1.5 Mbp szakasz egyenlőtlen crossing over-jének eredménye meiózis során  
5 génpróbával Southern hibridizálás, fragmentumok denzitása alapján
2. **PMP22 pontmutációk** (CMT1A 25%-a)  
SSCP analízis, szekvenálás
3. **Cx32 mutációk** keresése (CMT1-típusú 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 lókuszközött



# 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	–
<b>Duplikáció (PMP22)</b>	<b>1</b>	<b>42</b>				
nem inform.	33	22	–	–		
<b>Deléció (PMP22)</b>			-	<b>6</b>		
<b>Pontmutáció (Cx32)</b>					<b>4</b>	<b>3</b>
folymatban	5	10	2	7		
<b>Stopkodon mutáció (RAB7), CMT2B</b>		<b>1</b>				
<b>Pontmutáció (KIAA),CMT4C</b>		<b>2</b>				

## 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**