

ATAKSJE RDZENIOWO-MÓZDŻKOWE

Jacek ZAREMBA i Anna SUŁEK

Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

Ataksje rdzeniowo-mózdzkowe (spinocerebellar ataxias - SCA) stanowią heterogenną grupę chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego dziedziczących się w sposób autosomalny dominujący. Pod względem klinicznym charakteryzują się one głównie zaburzeniami koordynacji ruchów kończyn górnych i dolnych, zaburzeniami ruchów gałek ocznych i dyzartrią. Objawy te spowodowane są uszkodzeniem układu nerwowego na poziomie pnia mózgu, mózdzku, rdzenia kręgowego i nerwów obwodowych. Choroba rozpoczyna się zwykle w wieku dorosłym, najczęściej pomiędzy 30 a 45 rokiem życia, jej przebieg jest postępujący, prowadzący z reguły do ciężkiego inwalidztwa. W badaniach neuroobrazujących stwierdza się zmiany zanikowe w obrębie mózdzku, pnia mózgu i rdzenia kręgowego. Uderzającą cechą w obrazie neuropatologicznym jest wybiórcze obumieranie komórek Purkinjego.

Ataksje rdzeniowo-mózdzkowe wykazują duże zróżnicowanie pod względem częstości występowania w różnych regionach świata [4]. Przyjmuje się, że najczęstszym typem choroby jest SCA3, która jednak w Polsce występuje najpewniej niezwykle rzadko (dotychczas nie wykryto ani jednego przypadku), podczas gdy obecne są tu głównie typy SCA1 - najczęściej i SCA2.

Charakterystyczną cechą związaną z dziedziczeniem większości postaci ataksji rdzeniowo-mózdzkowych jest zjawisko antycypacji genetycznej. Polega ono na coraz wcześniejszym początku choroby oraz coraz cięższym jej przebiegu w kolejnych pokoleniach. Stwierdzenie w niektórych genach obecności niestabilnych powtórzeń mikrosatelitarnych pozwoliło na wyjaśnienie tego zjawiska.

W większości ataksji rdzeniowo-mózdzkowych podłoże molekularne stanowi niestabilność powtórzeń trójnukleotydowych CAG znajdujących się w kodujących regionach poszczególnych genów: *SCA1*, *SCA2*, *SCA3*, *SCA6*, *SCA7* i *SCA17* [6, 7, 1*, 2*]. Zidentyfikowano jednak dwa geny, w których niestabilne sekwencje znajdują się na nie ulegających translacji końcach genów; ich ekspansja stanowi podłoże dwóch typów choroby – SCA8 i SCA12. W SCA10 odkryto natomiast niestabilność powtórzeń pięcionukleotydowej sekwencji położonej w intronie [2, 3, 2*].

Z wyjątkiem ataksji SCA6, w której stwierdzono defekt genu kodującego podjednostkę kanału wapniowego *CACNA1A* oraz SCA17 z defektem genu *TBP*, pozostałe geny związane z poszczególnymi typami ataksji rdzeniowo-mózdzkowych kodują białka o nieustalonej funkcji i

braku homologii do innych, znanych obecnie białek. Stwierdzono ponadto, że zwielokrotnienie liczby CAG w genie *CACNA1A* prowadzi do wystąpienia objawów charakterystycznych dla SCA6, a mutacje punktowe w tym samym genie związane są z występowaniem innych chorób - ataksji epizodycznej typu 2 (episodic ataxia type 2 - EA2) i rodzinnej migreny hemiplegicznej (familial hemiplegic migraine - FHM).

Zakres prawidłowy powtórzeń mikrosatelitarnych występujących w genach związanych z występowaniem SCA charakteryzuje się dużym polimorfizmem. W każdym z tych genów ustalono specyficzny zakres powtórzeń CAG, który jest stabilny i nie wykazuje tendencji do ekspansji. Nie przekracza on z reguły 40 powtórzeń CAG. Obserwuje się jednak występowanie tzw. alleli pośrednich (intermediate alleles - IA) nie powodujących jeszcze wystąpienia objawów choroby, ale cechujących się zmniejszoną stabilnością i zwiększonym ryzykiem powstania nowych mutacji z chorobotwórczą liczbą powtórzeń CAG [4].

Badania podłoża biochemicznego dziedzicznych chorób zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego wykazały, że mechanizm patogeny dla większości z nich jest wspólny. U chorych zaobserwowano bowiem gromadzenie się nierozpuszczalnych precypitatów białkowych w komórkach nerwowych. W zależności od rodzaju białka, stanowiącego podłoże procesu formowania tych precypitatów, wśród chorób neurodegeneracyjnych wyróżniono poliglutaminopatie, tauopatie i synukleinopatie. Ataksje rdzeniowo-mózdkowe typu 1, 2, 3, 6, 7 i 17 należą wraz z chorobą Huntingtona, zanikiem jąder zębatach, czerwienych, gałek białych i ciał podwzgórzowych Luysa (DRPLA) oraz opuszkowo-rdzeniowym zanikiem mięśni do poliglutaminopatii, powodowanych mutacjami dynamicznymi, ze zwiększeniem liczby powtórzeń CAG w otwartej ramce odczytu genów. Prowadzi to w efekcie do wydłużenia ciągu poliglutaminowego w kodowanym przez dany gen białku [1, 6]. Białka kodowane przez poszczególne geny ulegają ekspresji w wielu różnych tkankach, natomiast proces zwyrodnieniowy dotyczy wybiórczo tkanki nerwowej. Obszary objęte zmianami to przede wszystkim głębokie warstwy kory mózgu – a w szczególności komórki Purkiniego, zwoje podstawy mózgu, jądra pnia mózgu, mózdkowe jądra zębate oraz opuszkowe neurony ruchowe. Jednakże związek pomiędzy zwielokrotnioną liczbą glutamin w białku a degeneracją specyficznych komórek nerwowych nie został do końca wyjaśniony [5, 6]. Przyjmuje się obecnie, że główną przyczyną obumierania neuronów nie jest „toksyczność” agregatów lecz wiązanie przez nie innych białek, niezbędnych do funkcjonowania komórki, w tym również białka pochodzącego z drugiego, prawidłowego allelu.

W przypadku genów, w których mutacja obejmuje region niekodujący, mechanizm patologiczny jest inny, spowodowany wzrostem stężenia białek wiążących się z sekwencją CUG (CUG-BP) i zaburzeniem ich ekspresji.

Diagnostyka molekularna SCA polega na analizie DNA prowadzącej do ustalenia liczby powtórzeń CAG w genach związanych z występowaniem poszczególnych typów ataksji rdzeniowo-mózdkowych. Potwierdzenie diagnozy klinicznej i określenie typu ataksji jest możliwe, gdy zostanie wykazane, że liczba powtórzeń CAG w jednym z badanych genów przekroczyła zakres prawidłowy.

W chwili obecnej badania DNA umożliwiają diagnostykę sześciu postaci autosomalnych dominujących ataksji rdzeniowo-mózdkowych: SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 oraz DRPLA. Przy wykorzystaniu badań genetycznych wykrywa się przyczynę ok. 50% wszystkich dominujących ataksji.

Pacjentowi i jego rodzinie można zaproponować następujące rodzaje badań:

- **Badanie diagnostyczne** - poszukiwanie mutacji dynamicznych w genach związanych z występowaniem ataksji rdzeniowo-mózdkowych o dziedziczeniu autosomalnym dominującym u osób z podejrzeniem choroby.
- **Badanie przedobjawowe** - wykonywane na życzenie pełnoletnich osób z rodziny, w której wcześniej ustalono, na podstawie badań molekularnych typ ataksji rdzeniowo-mózdkowej.
- **Badania prenatalne** - analiza DNA płodu, jeśli u jednego z rodziców potwierdzono występowanie konkretnego typu ataksji rdzeniowo-mózdkowej.

Piśmiennictwo

1. Hackham A.S., Wellington C.L., Hayden M.R.: **The fatal attraction of polyglutamine-containing proteins.** *Clin. Genet.*, 1998, 53: 233-242
2. Holmes S.E., O'Hearn E.E., McInnis M.G., Gorelick-Feldman D.A., Kliederlein J.J., Callahan C., Kwak N.G., Ingersoll-Ashworth R.G., Sherr M., Sumner A.J., Sharp A.H., Anath U., Seltzer W.K., Boss M.A., Viera-Saecker A-M., Epplen J.T., Riess O., Ross C.A., Margolis R.L.: **Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5' region of PPP2R2B is associated with SCA12.** *Nat. Genet.*, 1999 Dec 23, : 391-392
3. Koob M.D., Moseley M.L., Schut L.J., Benzow K.A., Bird T.D., Day J.W., Ranum L.P.: **An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8).** *Nat. Genet.*, 1999 Apr;21(4):379-84.
4. Schols L., Bauer P., Schmidt T., Schulte T., Riess O.: **Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics and pathogenesis.** *The Lancet Neurology*, 2004, 3(5): 291-304.

5. La Spada A.R.: **Trinucleotide repeat instability: genetic features and molecular mechanisms.** *Brain Pathol.*, 1997, 7: 943-963
6. Lunkes A., Mandel J.L.: **Polyglutamines, nuclear inclusions and neurodegeneration.** *Nat. Med.*, 1997, 3, 11: 1201-1202
7. Orr H.T., Chung M., Banfi S., Kwiatkowski T.J., Servadio A., Beauder A.L., McCall A.E., Duvick L.A., Ranum L.P.W., Zoghbi H.Y.: **Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1.** *Nat. Genet.*, 1993, 4 Jul: 221-225

1* www.neuro.wustl.edu

2* www.geneclinics.org