

Kompletní ztráta cytoplasmatického karboxylového konce KCNQ2 káliového kanálu: nová mutace ve velké české rodové linii s benigními novorozeneckými křečemi nebo jinými epileptickými fenotypy

Complete loss of cytoplasmic carboxyl terminus of the KCNQ2 potassium channel: a novel mutation in a large czech pedigree with benign neonatal convulsions or other epileptic phenotypes

Pereira S., Roll P., Křížová J., Genton P., Brázdil M., Kuba R., Cau P., Rektor I., Szepletowski P.

Cíl: Benigní novorozenecké familiární křeče jsou vzácnou epileptickou poruchou s autozomálně dominantním typem dědičnosti. Dosud byly v rodinách s typickým výskytem benigních novorozeneckých familiálních křečí identifikovány dva geny pro napětím ovládané káliové (K⁺) kanály, KCNQ2 a KCNQ3. Výzkum nových rodových linií může pomoci při nalezení nových mutací a při definování závislosti mezi genotypem a fenotypem.

Metodika: Byla nalezena velká česká rodina s výskytem benigních novorozeneckých familiálních křečí, u které byly tyto křeče vrozené společně s množstvím různých novorozeneckých epileptických fenotypů. Byl proveden výzkum genetického spojení a přímá analýza mutací, abychom identifikovali nemoc způsobující mutaci.

Výsledky: U sedmi pacientů s benigními novorozeneckými familiárními křečemi a bez recidiv záchvatů byla identifikována nová delece páru dvou bazí (1369del2) v rámci kódovací sekvence genu KCNQ2. Mutace vedla ke vzniku proteinu, kterému chyběla téměř celá koncová část karboxylového konce, který má

rozhodující roli při přesné expresi funkčních K⁺ kanálů. Tuto deleci 1369del2 měli také tři pacienti s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty, bez anamnézy benigních novorozeneckých familiálních křečí. Další tři pacienti s jinými idiopatickými epileptickými fenotypy tuto mutaci neměli.

Závěry: U pacientů velké, heterogenní rodiny s benigními novorozeneckými familiárními křečemi nebo záchvaty jiného typu byla identifikována nová mutace páru dvou bazí v rámci kódovací sekvence káliového kanálu genu KCNQ2.

Epilepsia, 2004; 45 (4): 384–390.

MUDr. Jitka Křížová
1. neurologická klinika MU,
FN u sv. Anny, Brno

Lamotrigine nepoškozuje motoriku a spontánní chování vyvíjejících se laboratorních potkanů

Lamotrigine does not impair motor performance and spontaneous behavior in developing rats.

Mikulecká A., Kubová H., Mareš P.

Studie sledovala možný vliv lamotriginu (LMG) na vývoj mláďat laboratorních potkanů. LMG byl podáván v dávkách 10 a 20 mg/kg/den po dobu jednoho týdne dvěma věkovým skupinám potkanů, dvanáctidenním (P12; vývojové stadium odpovídající zhruba lidským novorozencům, n=31) a nebo dvacetipětidenním (P25; prepubertální věk u člověka, n=21). Vzhledem k rychlejšímu vývoji potkana ve srovnání s člověkem, pokrývá týdenní podávání LMG vývojové období srovnatelné s obdobím od novorozeneckého po předškolní (začátek P12) či od školního po začátek puberty u člověka. Pro sledování vývoje motorických schopností mláďat s pomocí baterie senzorimotorických testů vytvořených speciálně pro

použitá vývojová stadia potkana (otáčení na nakloněné rovině, lezení vzhůru po žebříčku, skok z vyvýšené plošiny, pohyb na rotující tyči a na hrazdě). Spontánní chování zvířat a jeho vývoj byly sledovány metodou otevřeného pole. Testy byly opakovány až do dosažení dospělosti (90 dní). Byly sledovány růstové křivky pokusných zvířat. Výsledky naměřené na potkanech, kterým byl podáván LMG, byly porovnávány s výsledky získanými od kontrolních sourozenců.

Studie prokázala mírné zpomalení růstu všech zvířat, dostávajících LMG. Rozdíl dosáhl statistické významnosti pouze u skupiny P12 (obě testované dávky). Podávání LMG nijak neovlivnilo motoriku ani její vývoj u P12 zvířat. Ani v jediném použitém testu nebyly nalezeny změny hodnocených parametrů, zaměřených převážně na rychlost a koordinaci. U skupiny P25 došlo ke statisticky významnému zkrácení doby strávené na rotující tyči první den podávání LMG v obou dávkách, třetí den bylo zkrácení pozorováno pouze u zvířat dostávajících LMG v dávce 20 mg/kg. Zvířata zároveň vykazovala výraznou změnu chování v průběhu tohoto testu (zvýšená orientační aktivita, panáčkování), která byla příčinou pádu. Zhoršení výkonu zvířat léčených LMG není proto dáno narušenou motorikou, ale změnou chování. Tento názor podporuje i zkrácení latence skoku z vyvýšené plošiny, pozorované na začátku podávání LMG, které naznačuje přechodné potlačení úzkosti vyvolané umístěním zvířete na vyvýšené místo. LMG nijak neovlivnil spontánní chování v neznámém prostředí (otevřené pole) ani v průběhu podávání ani po jeho skončení.

Naše studie prokázala, že opakované podávání lamotriginu v průběhu rizikových období postnatálního vývoje neovlivňuje negativně motorické schopnosti ani spontánní chování laboratorních potkanů

Epilepsy & Behavior 2004; 5: 464–471.

RNDr. Anna Mikulecká, Ph.D.
Fyziologický ústav, Akademie věd ČR Praha