

„KANÁLOPATIE“ – STARONOVÝ TYP ĽUDSKÝCH OCHORENÍ

prof. RNDr. Ján Lehotský, DrSc., doc. RNDr. Peter Kaplán, CSc.

Ústav lekárskej biochémie, Jesseniova lekárska fakulta UK, Martin

Iónové kanály tvoria základ bunkovej vzrušivosti nervov a svalov. Mutácie génov pre jednotlivé kanály narúšajú ich hlavné funkcie a postihujú viaceré orgány, ako sú kostrové a srdcové svaly, nervový systém a aj vnútorné orgány. Fenotypicky sa mutácie sodných a vápnikových kanálov plazmovej membrány spájajú s viacerými poruchami, ako je periodická paralýza, paramyotonia a myotónia, mutácie chloridových kanálov s myotóniami, mutácie vápnikových kanálov sarkoplazmového retikula s malígnou hypertermiou, mutácie nikotínového acetylcholinového receptora s myasteniou, mutácie draslíkového kanála s poruchami srdcového svalu, či mutácie vápnikového kanála s chorobami CNS, ako sú migrény, ataxie a epilepsia. Hoci sa identifikovali molekulové zmeny génov pre jednotlivé kanály, zostáva stále nejasné, prečo mutácia toho istého, resp. príbuzného génu vedie k rozličným fenotypom, resp. nie je jasný vzťah mutácie k trvalej či epizodickej povahe poruchy. Racionálna terapia narušení iónových kanálov musí byť založená na detailnej charakterizácii vlastností mutovaných kanálov a tiež na objasnení korelácií medzi genotypom a fenotypom ľudskej poruchy, spolu s porovnaním genetických, fyziologických a vývojových abnormalít vedúcich k poruche.

Kľúčové slová: iónové kanály, mutácie, kostrový a srdcový sval, CNS, myotónia, paralýza, migréna, ataxia, epilepsia.

Pre prenos akčného potenciálu vo vzrušivých bunkách je nevyhnutné dokonalé fungovanie iónových kanálov. Narušenie funkcie kanálov prenášať ióny je spoločnou etiopatogenetickou črtou mnohých ľudských neurologických porúch, ako aj nervovo-svalových ochorení. Ako sa zistilo molekulovou analýzou, poruchy funkcie kanálov sú spojené s mutáciami génov, ktoré kódujú iónové kanály, a ako sa už v súčasnosti všeobecne akceptuje, sú považované za tzv. kanálopatie, čiže vrodené patológie iónových kanálov.

Iónové kanály tvoria základ bunkovej vzrušivosti nervov a svalov. Už začiatkom 90. rokov 20. storočia sa identifikovali mutácie napäťovo- aj ligandovo- závislých kanálov u rôznych nervovo-svalových ochorení, ktoré majú podobné prejavy, ako je napr. epizodická povaha, spoločné spúšťacie faktory a príbuzné terapeutické odpovede.

Vo všeobecnosti postihujú mutácie génov pre jednotlivé kanály viaceré orgány a preto sa dajú rozlíšiť na kanálopatie postihujúce:

1. kostrové a srdcové svaly

- sodné a vápnikové kanálopatie plazmovej membrány – sarkolémy (periodická paralýza, paramyotonia congenita a atypická myotónia, acetazolamid senzitivná myotónia)
- chloridové kanálopatie (myotonia congenita)
- vápnikové kanálopatie sarkoplazmového retikula (malígná hypertermia)
- nikotínového acetylcholinového receptora (myastenias)
- draslíkové kanálopatie srdcového svalu

2. nervový systém

- vápnikové kanálopatie alfa podjednotky (migrény a ataxie)
- vápnikové kanálopatie beta podjednotky (epilepsia)

3. choroby vnútorného prostredia

- chloridové kanálopatie (cystická fibróza, nefrolitiáza)
- draslíkové kanálopatie (inzulínizmus, tubulopatie a pod.).

Je symptomatické, že mutácie génov pre rôzne typy iónových kanálov, ktoré sú exprimované v danom tkanive, postihujú jeho hlavnú funkciu. Vo svaloch takto zapríčiňujú poruchy kontrakčno-relaxačného cyklu a vedú napr. k periodickej paralýze, či viacerým typom myotónií. Podobne mutácie srdcovo špecifických draslíkových a sodíkových kanálov vedú k abnormálnej membránovej repolarizácii, následnej srdcovej arytmií a možnej náhlej smrti. Historicky analýza týchto porúch významne prispela k pochopeniu excitačno-kontrakčného cyklu u svalov a získaniu fundamentálnych poznatkov o tvorbe srdcového akčného potenciálu (6, 9).

Všeobecne platí, že iónové kanály sú heteromérické komplexy proteínov, obvyčajne zložené z väčšej glykozylovanej podjednotky alfa, zodpovednej za funkčnú aktivitu kanála a jednej či viacerých podjednotiek beta. Napäťovo závislé iónové kanály umožňujú prestup iónov do vnútra bunky (resp. von z bunky) na podnet membránovej depolarizácie. Nielenže priamo regulujú membránovú vzrušivosť, ale vstup iónov často významne ovplyvňujú, radia kontrakčnú aktivitu svalov a v nervových bunkách ovplyvňujú neurotransmisii, formovanie synáps, axonálne navádzanie, ba až génovú aktiváciu.

Výsledky experimentov tiež hovoria, že iónové kanály sú kódované viacerými typmi rozličných génov a tým aj tvoria na proteínovej úrovni pomerne veľa izoformných modifikácií. U človeka je to v prípade sodného, resp. vápnikového kanála tvorba viac ako 10 izoform

podjednotky alfa. Na tejto podjednotke sú, v štyroch homologických doménach, teda v oblastiach prechádzajúcich membránu, lokalizované senzory pre napätie a kanálový pór. Prídavné bielkoviny označené ako alfa2 (u Ca²⁺ kanála), beta (u Na⁺ - aj Ca²⁺ kanála), gama a delta modulujú elektrofyziologické a farmakologické vlastnosti komplexu. Toto celkom neplatí pre chloridový kanál, ktorý je zvyčajne tvorený len dimérom podjednotiek.

Podľa farmakologických kritérií sa tzv. vysokonapäťové vápnikové kanály klasifikujú ako L-typy, citlivé na dihydropyridíny, N-typy, citlivé na omega-konotoxíny a P/Q typy, citlivé na agatoxín. Tieto typy kanálov obsahuje vo veľkej miere aj nervové tkanivo, neurosvalové spojenie, ale aj napr. citlivé bunky sietnice (6).

Kanálopatie sa u človeka podarilo molekulovo identifikovať len v 90-tych rokoch minulého storočia (tabuľka 1). U postihnutých jedincov z každej zo sledovaných rodín vykazovali všetky druhy kanálopatií významnú fenotypickú variabilitu frekvencií atakov, črt a hĺbky symptómov. Vo fenotypickom prejave mutácií to hovorí o dôležitej úlohe vonkajších, metabolických a iných genetických faktorov (1, 5).

I. Patobiochemické manifestácie doteraz popísaných iónových kanálopatií svalov

1. Kanálopatia chloridového kanála CLCN1

Myotonia congenita. Chloridový kanál je tvorený dimérom identických proteínov, ktoré vo svaľe regulujú elektrickú excitabilitu kostro-svalovej membrány – plazmalémy. Kostrové svaly majú nezvykle vysokú pokojovú Cl⁻ konduktanciu, a ako je zrejmé z in vitro pokusov, redukcia tejto konduktancie zapríčiňuje elektrickú nestá-

Tabuľka 1. Schéma doteraz popísaných iónových kanálopatií vo svalovom a centrálnom nervovom systéme človeka

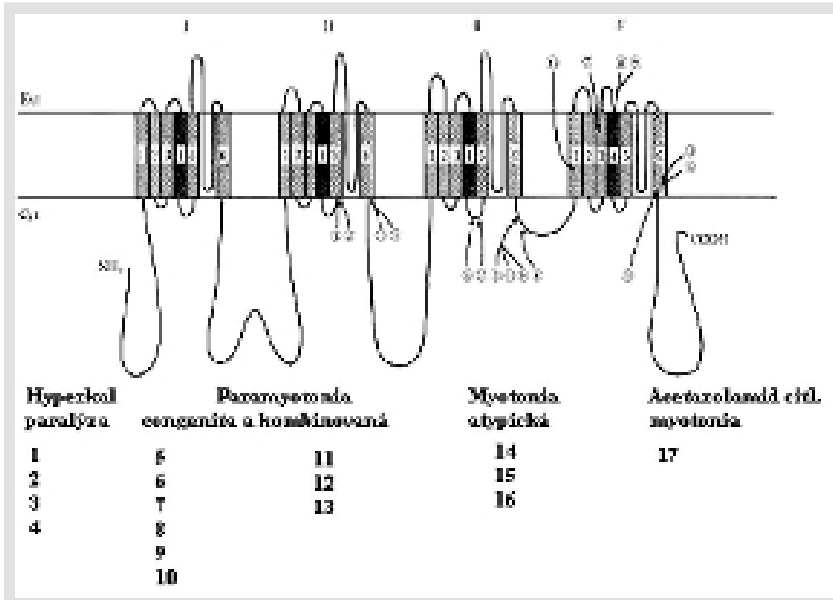
Klinický prejav	Dedičnosť	Mutácia génu	Porucha/tkanivo
Myotonia congenita dominantná (Thomsen) Myotonia congenita recesívna (Becker)	AD, AR	Chloridový kanál CLCN1 (7q35)	Porucha kanála/kostrový sval
Periodická paralýza, paramyotonia congenita Atypická myotónia Tyrotoxická per. paralýza		Sodíkový kanál SCN4A (17q23.1-q25.3)	Nefunkčný kanál/kostrový sval
Dlhý Q/T syndrom 1 Dlhý Q/T syndrom 2		K ⁺ kanál KCNQ1 (11p15.5) KCNQ2(20q13.3)	Porucha kanála/srdce
Epizodická ataxia s myokymiou	AD	K ⁺ kanál KCNA1 (12p13)	Porucha kanála/CNS
Hypokalem. resp. tyrotoxic. periodická paralýza		Ca ²⁺ kanál CACNL1A(1q32)	Porucha kanála/kostrový sval
Šeroslepota (CSNB2)	AR	Alfa1F (Cav1.4) (Xp11.23)	Nefunkčný kanál/CNS
FHM	AD	Alfa1A (Cav2.1) (19p13)	↑ Počet kanálov/CNS ↑ Pravdepod. otvárania
FHM ± prog. ataxia	AD	Alfa1A (19p13)	↓ Hustota jednotiek /CNS jednotkovej konduktancie ↓ vstupu kalcia
AE2	AD	Alfa1A (19p13)	Neznáme/CNS
EA2 + hemiplegia + migréna	AD	Alfa1A (19p13)	Zmena vstupu kalcia/CNS
Prog. ataxia + migréna + EA2	AD	Alfa1 (19p13)	CNS
SCA6	AD	Alfa1A	Pomnoženie polyglutamínu
Epilepsia	AD	Beta 4	Porucha interakcie s alfa podjednotkou

bilitu a vedie k myotónii. U človeka je v procese kontrakcie svalu nevyhnutná prítomnosť funkčnej proteínovej izoformy chloridového kanála. Táto izoforma je kódovaná génom označeným ako chloride channel 1 = CLCN1. Všetky doteraz zistené mutácie génu pre chloridový kanál menia potenciálovú závislosť dimericky zoskupeného kanála tak, že sa otvára iba pri potenciáli, ktorý významne neprispieva k repolarizácii akčného potenciálu. Bez takejto repolarizácie majú sodíkové kanály dostatočný čas na reaktiváciu, čo vedie k typickému fenotypu myotónie (sérií opakovaných akčných potenciálov) (10). Gén CLCN1 je lokalizovaný na siedmom chromozóme človeka a je štruktúrovaný do 23 exónov, pričom jeho promótor je citlivý na niekoľko myogénnych transkripčných faktorov. Ako sa jednoznačne preukázalo, recesívna mutácia génu CLCN1 (obrázok 1) je spojená s formou generalizovanej myotónie (Beckerova choroba-AR), ale najmä dominantnej, resp. aj recesívnej formy myotonia congenita (Thomsenova choroba-AD), a to ako v Európe, tak aj v severnej a južnej Amerike.

2. Kanálopatie sodíkového kanála SCN4A

Periodická paralýza (aj tyrotoxická), paramyotonia congenita, atypická myotónia je iná skupina chorôb kostrových svalov, ktorá je spojená s mutáciou génu lokalizovaného

Obrázok 1. Štruktúra sodíkového kanála so zobrazením mutácií, ktoré fenotypicky spôsobujú paralýzu a myotónie kostrových svalov



na chromozóme 17q23.1-q25.3. Produkt tohto génu je izoforma sodíkového kanála typ 4alfa (SCN4A) a zodpovedá za transport sodíka vo svalovej bunke (3). Ochorenie je spojené s periodickou paralýzou a vyskytuje sa aj s poruchou hladín draslíka. Alelická porucha génu SCN4A tiež fenotypicky prekrýva iné chorobné jednotky ako sú paramyotonia congenita, či tzv. atypická myotonia congenita (fluctuans), ktorá je citlivá na acetazolamid (obrázok 1).

Svalové tkanivo pacientov s týmto ochorením obsahuje neaktívny (na tetrodotoxín citlivý) sodíkový kanál, pričom v prítomnosti vysokej hladiny draslíka sval depolarizuje, stáva sa neaktívny a je paralyzovaný. Pretože u človeka existuje tesné spojenie medzi genetickou mapou Na⁺ kanála 4 alfa a génu pre rastový hormón, časté sú u tohto ochorenia aj fenotypicky zrejme poruchy rastu. Z diagnostického hľadiska sa jednotlivé formy dominantne de-

dičnej epizodickej svalovej slabosti dajú od seba odlišiť zmenami v koncentrácii sérového draslíka v priebehu paralytického ataku (4). V roku 2005 bola popísaná táto choroba u rodiny, ktorá už 7 generácií trpí neurologickými poruchami aj v spojení s geneticky nepríbuznou neurologickou poruchou typu Charcot-Marie-Tooth, čo napovedá na veľkú obťažnosť správneho diagnostického rozlíšenia (8). Väzba tyrotoxickej paralýzy s SCN4A mutáciou nie je jednoznačne preukázaná.

II. Patobiochemické manifestácie Ca²⁺ kanálopatí v nervovom tkanive

1. Kanálopatia alfa 1F podjednotky

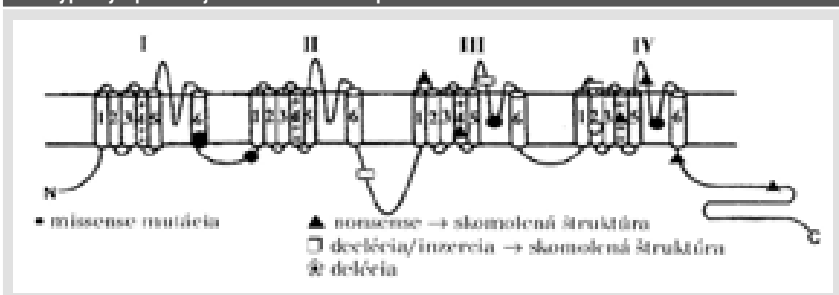
Vrodená stacionárna šeroslepotá viazaná na X chromozóm je kanálopatia alfa 1F podjednotky vápnikového kanála. Je to recesívne neprogresívne ochorenie retiny, charakterizované šeroslepotou, rozlične zníženou schopnosťou videnia vo dne a narušenou zrakovou ostrosťou, myopiou, nystagmom a strabizmom. Predpokladajú sa dve klinické entity, kompletná a nekompletná, pričom obe sú viazané na dva lokusy chromozómu 11 a to Xp11.4 a Xp11.23. Alfa 1F podjednotka kanála je exprimovaná iba v retine, vo vonkajších aj vnútorných nukleárných vrstvách buniek (fotoreceptory, horizontálne, bipolárne aj amkrínové bunky). Podjednotka alfa 1F je nový člen alfa podjednotiek L-typu Ca²⁺ kanála. Vykazuje 60–70% aminokyselinovú homologiu s inými alfa typmi a podobne ako ony, obsahuje konzervované dihydropyridínové väzobné miesto. Objavené mutácie spôsobujú stratu funkcie vstupu Ca²⁺ do bunky nutného pre tonické uvoľnenie glutamátu z fotoreceptorového presynaptického zakončenia, výsledkom čoho je porušenie transmisie medzi fotoreceptorom a bipolárnymi retinálnymi neurónmi (obrázok 2). Mutácia potisťuje funkciu čapíkov aj tyčiek.

2. Ľudské Ca kanálopatie alfa 1 podjednotky

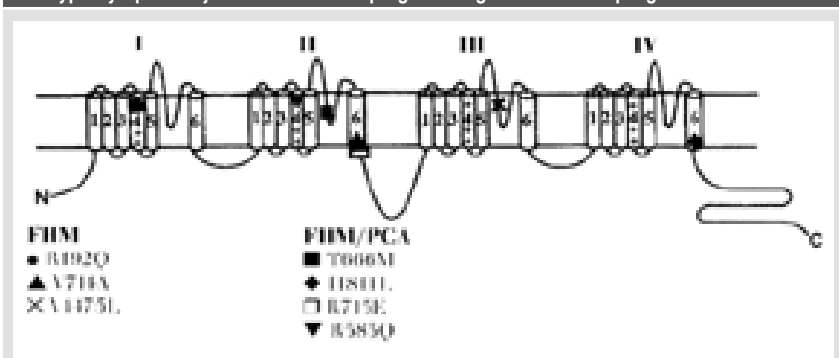
Familiárna hemiplegická migréna (FHM)

Migréna je častá a klinicky heterogénna porucha postihujúca u kaukazoidov až 15% žien a 5% mužov. Zvyčajne sa prejavuje ťažkými búšiacimi unilaterálnymi bolesťami hlavy spolu s nauseou, dávením a citlivosťou na svetlo a zvuk. Asi u 15% je spojená s vizuálnymi, senzorickými a kognitívnymi poruchami (aura). Vie sa, že je spojená s genetickými faktormi, zrejme ako súčasť multifaktoriálnych mechanizmov, ktoré sú však prekvapivo málo známe (väčšinou deskriptívne). Diagnóza je založená na kritériách určených Medzinárodnou spoločnosťou pre bolesť hlavy. Familiárna hemiplegická migréna, podtyp migrény s aurou, je autozomálne dominantná porucha

Obrázok 2. Štruktúra alfa1F podjednotky Ca²⁺ kanála so zobrazením mutovaných báz, ktoré fenotypicky spôsobujú vrodenú šeroslepotu



Obrázok 3. Štruktúra alfa1A podjednotky Ca²⁺ kanála so zobrazením mutovaných báz, ktoré fenotypicky spôsobujú familiárnu hemiplegickú migrénu a FHM s progresívnou ataxiou



s nástupom v detskom veku. Je charakterizovaná jednostrannou slabosťou až paralizou pretrvávajúcou hodiny až dni, pravdepodobne s účasťou mozgového kmeňa, subkortikálnych a kortikálnych štruktúr. Väčšina pacientov sa zotavuje z ataku, u niektorých sa však zjavuje nystagmus a pomaly sa vyvíja progresívna ataxia so znakmi cerebrálnej atrofie. Gén pre FHM bol lokalizovaný na chromozóme 19p13 a kóduje alfa 1A pór-formujúcu podjednotku P/Q Ca²⁺ kanála (obrázok 3).

Expresia tejto podjednotky je vysoká najmä v mozgu, v Purkyneho a granulárnych bunkách a tiež molekulárnej vrstve buniek. Gén pre alfa 1A podjednotku je rozlične mutovaný. Mutácie vedú k následným poruchám jednak v biofyzikálnych vlastnostiach kanálov, taktiež k zmenám v hustote funkčných kanálov, čoho výsledkom je zníženie, resp. zvýšenie vstupu kalcia do bunky so všetkými biochemickými dôsledkami (6).

Epizodická ataxia typ 2 (EA2)

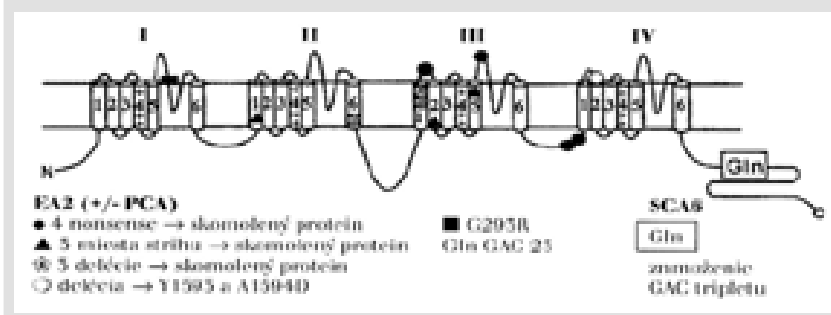
Ide o inú zriedkavú, dominantne vrodenú neurologickú poruchu. Je charakterizovaná interiktálnym nystagmom a epizódami ataxie (vertiga a nestability trupu) trvajúcej hodiny až dni, pričom môže byť spustená únavou a stresom. Klinicky sa objavuje v detskom, resp. skorom dospelom veku. Symptómy napovedajú na intermitentné narušenie cerebelárnych funkcií. U niektorých pacientov sa vyvíja progresívna cerebelárna ataxia a atrofia mozgu, hlavne v anterior vermis, asi 50% pacientov sa sťažuje na migrenózne symptómy. Podobne ako

iné na acetazolamid odpovedajúce neurologické poruchy (napr. periodická paralýza), ktoré sú spôsobené mutáciami iónových kanálov, aj u EA2 sa ešte pred molekulovou analýzou predpokladala porucha tých istých proteínov (kanálov). Okrem toho prekrývajúce sa symptómy FHM a EA2 napovedali, že obe poruchy môžu byť alelické. V roku 1996 Ophoff a spol. (7) potvrdili, že naozaj ide o mutáciu alfa 1A podjednotky kanála, a aj miesto génu pre EA2 bolo určené v to istom chromozomálnom intervale, ako bol zistený lokus pre FHM gén. Väčšina patologických mutácií EA2 génu narušuje jeho čítací rámec a výsledný translatovaný mutovaný proteín pravdepodobne netvorí funkčný kanál. Zistilo sa, že v symptómoch existujú veľké intra- a interfamiliárne rozdiely, pravdepodobne dané rôznou variabilitou mutácií alfa 1A podjednotky, napr. progresívna a epizodická ataxia, resp. ich kombinácia, skorý začiatok progresívnej cerebelárnej ataxie bez epizód s ťažkým priebehom a pod. (obrázok 4).

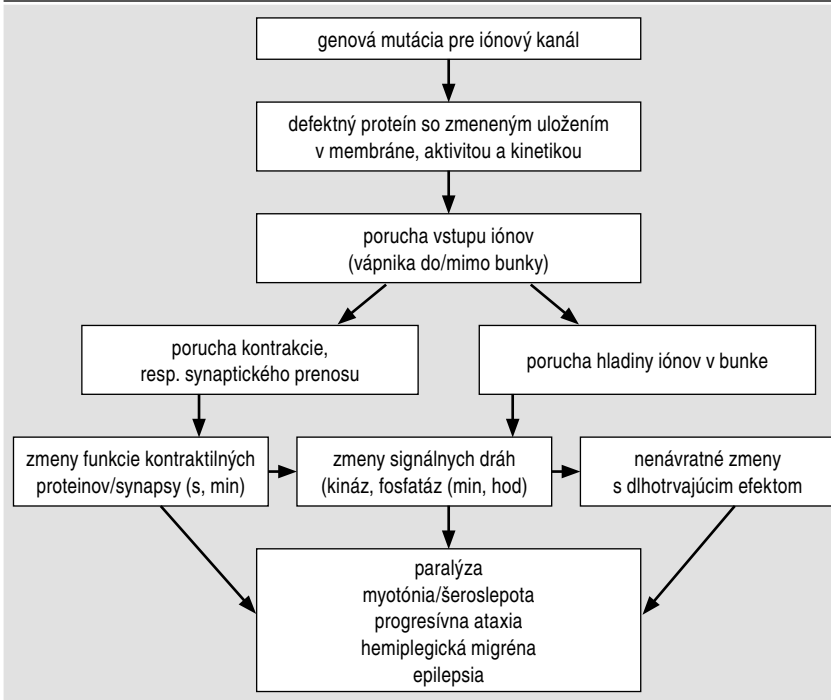
Autozomálne dominantná spinocerebrálna ataxia typ 6 (SCA 6)

Spinocerebrálne ataxie sú skupina vrodených neurodegeneratívnych chorôb charakterizovaných progresívnou ataxiou a degeneráciou mozgu. SCA6 patrí medzi tzv. polyglutamínové choroby, podobne ako Huntingtonova chorea, spinobulbárna atrofia a iné, zapríčinené pomnožením CAG trinukleotidového tripletu kódujúceho polyglutamínovú sekvenciu niektorých bielkovín. Je veľmi zaujímavé, že jedine u SCA6 je poznaná funkcia génu s pomnoženým poly-

Obrázek 4. Štruktúra alfa1A podjednotky Ca^{2+} kanála so zobrazením mutovaných báz, ktoré fenotypicky spôsobujú epizodickú ataxiu typ 2 (EA 2) a spinocerebelárnu ataxiu typu 6 (SCA6)



Obrázek 5. Predpokladaný mechanizmus patogenézy svalových a nervových ochorení spôsobený mutáciami génov pre iónové kanály



glutamínom. Ide o alfa 1A podjednotku Ca^{2+} kanála s pomnoženým polyglutamínom rôznej dĺžky a je pravdepodobné, že aj patomechanizmus SCA6 je iný ako u ostatných tzv. polyglutamínových chorôb. Takto narušený kanál je príčinou, ktorá vedie v štvrtnej dekáde života pacienta k problémom v udržiavaní rovnováhy a koordinácie a nakoniec až k upútaniu na vozík. Veľkosť pomnoženia polyglutamínu v bielkovine kanála je v korelácii s hĺbkou chorobných obtiaží a je daná veľkosťami zmien v biofyzikálnych vlastnostiach P/Q typu Ca^{2+} kanála. Morfologicky je zrejma cerebelárna atrofia hlavne v superior vermis, k strate dochádza ďalej u Purkyneho buniek, typická je ľahšia atrofia mozgového kmeňa a pod. (obrázok 4).

FHM, EA2 a SCA6 boli doteraz fenotypicky aj geneticky považované za rozdielne choroby. Zistilo sa však, že až u 20% rodín s FHM sa postupne vyvíja pomalá progresívna ataxia s cerebelárnou atrofiou v neskoršom veku. Epizodická povaha SCA6 a EA2 tiež napovedá na spoločné

klinické kontinuum, pričom expanzia polyglutamínu môže viesť k intermitentnému cerebelárnemu deficitu. Zdá sa preto, že tieto tri fenotypy môžu byť viac klinicky príbuzné, ako sa doteraz predpokladalo (8). Molekulovo ide o alelické defekty toho istého génu, pričom u FHM dochádza k missense mutácii, u EA2 k vzniku stop-kodónu a ku skráteniu translatovaného proteínu a u SCA6 ide o expanziu trinukleotidov.

3. Ľudské Ca^{2+} kanálopatie beta podjednotky Epilepsia

Predstavuje heterogénnu skupinu paroxysmálnych porúch, charakterizovaných opakujúcimi sa synchronizovanými neuronálnymi výbojmi, ktoré interferujú s normálnou funkciou neurónov. Klinicky sú pozorované obe formy záchvatov, celkové aj čiastočné. U celkového (konvulzívneho) záchvatu je u ľudí známe genetické pozadie, toto však nie je spojené s poruchami homeostázy vápnika. V poslednom desaťročí

boli u myši vyvinuté genetické modely s mutáciami na alfa 1A podjednotke, resp. prídavných bielkovinových podjednotkách (beta, gamma) Ca^{2+} kanála, ktoré poskytujú nové pohľady na patomechanizmy spojené s ľudskou epilepsiou. Escaygoví so spolupracovníkmi (2) sa u pacienta s juvenilnou myoklonickou epilepsiou podarilo popísať, avšak až v roku 2000, kandidátsku mutáciu na beta 4 podjednotke spojenú s týmto ochorením. Mutácia beta podjednotky zapríčiňuje stratu normálnej interakcie s alfa 1 podjednotkou kanála a tým aj funkčnej regulácie kanála. Hoci táto mutácia bola identifikovaná aj u rodiny s generalizovanými epileptickými záchvatmi, a aj u rodiny pacientov s epizodickou ataxiou, na definitívne potvrdenie spojenia tejto mutácie, ako kauzálneho faktora epilepsie, sa stále len čaká.

Perspektívy a otázky

Hoci už existuje presná molekulová analýza porúch jednotiek Ca^{2+} kanálov, zostávajú v ich vzájomnom vzťahu s neurologickými ochoreniami niektoré otázky stále nejasné:

1. Prečo rôzne mutácie toho istého, resp. príbuzného génu, vedú k tak rozličným klinickým fenotypom?
2. Prečo mutácie, ktoré ovplyvnia vstup/výstup iónu do bunky protichodne (raz nárast, raz pokles), vedú k tým istým klinickým fenotypom, napr. migrenóznym fenotypom?
3. Ako mutácia génu vedúca k permanentnej tvorbe alterovaného proteínu, zapríčiňuje niekedy epizodickú a nie trvalú poruchu?

Ak zoberieme do úvahy, že jemná rovnováha medzi excitáciami a inhibíciami signálmi (iónmi) reguluje neuronálnu excitabilitu, potom už minimálne zmeny v aktivite kanálov môžu narušiť túto delikátnu rovnováhu signálov (iónov). Z toho dôvodu môžeme všetky typy kanálopatií, teda aj tie postihujúce svalový a nervový systém, považovať za defekty bunkovej excitability. Epizodický charakter neurologických symptómov môže snáď byť vysvetlený neuronálnou nestabilitou v dôsledku alterovanej funkcie mutovaného kanála a tiež vplyvom externých faktorov z prostredia. Pozorovanie, že napr. strach, respektíve stres takmer okamžite spúšťajú ataxické odpovede, hovorí o významnom modulačnom vplyve noradrenergických a serotonérgných vstupov napr. do cerebela. Podobne aj defekty v bunkovej signalizácii spustené po aktivácii kanála, môžu viesť k neuronálnej dysfunkcii, napr. vo vývoji. Špecifické alely a vonkajšie faktory, ktoré ovplyvnia expresiu rôznych signálnych bielkovín, iných kanálov či regulačných bielkovín, môžu tiež zohrávať modifikujúcu úlohu vo fenotypickom prejave daného defektu iónového kanála (obrázok 5).

V súčasnosti máme iba limitované možnosti terapie rôznych typov kanálopatíí. Nie sú zatiaľ dostupné selektívne anta-/agonisti. Je nepoznané prečo acetazolamid, inhibitor karbonát anhydratázy, je účinný v prevencii atakov epizodickej ataxie, FHM a pod. Na druhej strane je otázne, či zabraňuje aj progresívnym symptómom ochorenia. Racionálna terapia musí byť založená jednak na detailnej charakterizácii vlastností mutovaných kanálov a tiež na objasnení korelácií medzi genotypom a fenotypom ľudskej poruchy spolu s porovnaním genetických, fyziologických a vývojových abnormalít vedúcich k poruche.

Podakovanie: Práca bola čiastočne podporená grantami VEGA34/02, MTVT39, APVT 20-008202.

Literatúra

1. Ambler: Poruchy ionových kanálov. Čes a slov. neurolo. neurochir. 2000; 63: 203–208.
2. Escayg A, DeWaard M, Lee DD, et al. Coding and non coding variation of the human calcium channel beta 4 subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. Am. J. Human Genet., 2000; 66: 1531–1539.
3. Feero WG, Wang J, Barany F, Zhou J, Todorovic SM, Conwi, R, Galloway G, Hausmanowa-Petrusewicz I, Fidzińska A, Arahata K, Wessel HB, Wadelius C, Marks HG, Hartlage P, Hayakawa H, Hoffman EP. Hyperkalemic periodic paralysis: rapid molecular diagnosis and relationship of genotype to phenotype in 12 families. Neurology, 1993; 43: 668–673.
4. Hisama FM. Familial periodic paralysis and Charcot-Marie-Tooth disease in a 7-generation family. Arch. Neurol. 2005; 62: 135–138.
5. Jen J. Calcium channelopathies in the central nervous system. Curr. Opin. in Neurobiol., 1999; 9: 274–280.
6. Missiaen L, Robberecht W, Van den Bosch L, Calewaert G, Parys JB, Wuytack F, Raeymaekers L, de Smedt H. Abnormal intracellular Ca²⁺ homeostasis and diseases. Cell Calcium, 2000; 28: 1–21.
7. Ophoff R, Terwindt GM, Vergouwe NM, van Eijk R, Oefner PJ, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type 2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. Cell, 1996; 87: 543–552.
8. Pietrobon D. Calcium channelopathies in nervous system. In: Calcium, the molecular basis of calcium action in biology and disease, Ed: Pochet, R., Kluwer Acad. Press, Dordrecht, 2000: 374–400.
9. Ptacek LJ. Channelopathies: ion channel disorders of muscle as a paradigm for paroxysmal disorders of the nervous system. Neuromusc. Disord., 1997; 7: 250–255.
10. Pusch M, Steinmeyer K, Koch MC, Jentsch TJ. Mutations in dominant human myotonia congenita drastically alter the voltage dependence of the CIC-1 chloride channel. Neuron. 1995 (6): 1455–1463.