

POKROKY V GENETIKE NEUROVÝVOJOVÝCH PORÚCH

prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc.

Neurologická klinika SZU, FNŠP Bratislava

Vývojové poruchy nervového systému (neurodevelopmental disorders) predstavujú rôznorodú skupinu porúch s viac alebo menej špecifickými príznakmi postihnutia centrálného nervového systému. Môžu sa tu vyskytovať ADHD, DLD, LD, epilepsia, pervazívne vývojové poruchy, PDD/ASD, Gilles de la Touretteov syndróm, mentálna retardácia, mozgová obrna a poruchy správania (7, 9). Prevalencia niektorých týchto porúch v populácii je uvedená v tabuľke 1.

Kľúčové slová: neurovývojové poruchy, pervazívne vývojové poruchy, dyslexia, mikrocefalia, Aspergerovo ochorenie, Rettov syndróm, Angelmanov syndróm, schizofrénia, afektívne poruchy.

Neurol. pro praxi, 2007; 8(4): 222–226

Zoznam skratiek

ADHD – attention deficit/hyperactivity disorders
– poruchy pozornosti spojené s hyperaktivitou

AS – Angelmanov syndróm

BDNF – brain-derived neurotropic factor

DLD – developmental language disorders – poruchy vývoja jazyka

LD – learning disabilities – špecifické poruchy učenia

MCPPH – primárna mikrocefalia

PDD/ASD – pervasive developmental disorders, autistic spectrum disorders – poruchy autistického spektra

Špecifické vývojové poruchy nervového systému je možno bližšie klasifikovať podľa dysfunkcie jednotlivých systémov. Napríklad medzi vývojovými poruchami reči a jazyka je možno rozlišovať špecifické poruchy artikulácie, expresívne poruchy reči, receptívne poruchy reči, akvirovanú afáziu s epilepsiou – Landau-Kleffnerov syndróm a iné. V školskom veku sa môžu prejaviť tiež poruchy čítania, hláskovania, počítania ako aj rôzne iné dysfunkcie motorických prejavov.

Príčiny týchto rôznorodých porúch pokiaľ nie sú spôsobené exogénnymi vplyvmi na vyvíjajúci sa nervový systém je možno hľadať v poruche génov zúčastňujúcich sa pri vývoji nervového systému. V tejto práci sú uvedené súčasné pokroky v genetike len niektorých, častejšie sa vyskytujúcich vývojových porúch nervového systému.

V poslednej dobe sa do skupiny vývojových porúch nervového systému (neurodevelopmental disorders) postupne zaraďujú aj ochorenia manifestujúce sa až vo včasnej dospelosti (schizofrénia, depresia, niektoré formy neurodegeneratívnych ochorení, napríklad Parkinsonizmus, pri mutácii génu pre Nurr – 1 proteín, ktorý je dôležitý pri vývoji dopaminergných neurónov) (10).

Autizmus

Autizmus je pervazívna vývojová porucha charakterizovaná triádou behaviorálnych príznakov:

- 1) deficitom sociálnych kontaktov,
- 2) poruchou jazyka a komunikačných schopností,
- 3) znížením rozsahu záujmov a kontaktov (8, 9).

Vyskytuje sa približne v 17 prípadoch na 10 000 pôrodov a je 4-krát častejší u mužského než ženského pohlavia. Ide o organické ochorenie mozgu heterogénnej etiológie. Môže sa vyskytnúť u tuberoznej sklerózy, fenylketonúrie, syndrómu fragilného X-syndrómu a neurofibromatózy. Približne u 25 % postihnutých osôb sa v priebehu života objavia tiež epileptické záchvaty. U tohto ochorenia sa odhaduje účasť genetickej predispozície až v 90 % prípadov. Napriek tomu, identifikácia špecifickej genetickej príčiny ostáva u väčšiny pacientov ešte nedoriešená. Prejavy autizmu zapadajú do širšieho spektra porúch (ASD), kde je zaradený Aspergerov syndróm a bližšie nešpecifikovaná pervazívna vývojová porucha (pervasive developmental disorder not otherwise specified – PDD-NOS). Porovnanie pervasívnych vývojových porúch je uvedené v tabuľke 2. Z doposiaľ vykonaných mapovacích štúdií sa zistila genetická väzba ASD k viacerým chromozómom, navyše však k chromozómu 7, 15 a 17. Z mnohých kandidátnych génov sú najviac preskúmané dva gény a to gén pre transportér serotonínu – SLC6A4 a gén EN2 (engrailed 2), ktorý sa spolu s homeodomainovým génom zúčastňuje pri vývoji mozočka (15).

Pervazívne vývojové ochorenie bližšie nešpecifikované

Do tejto kategórie ochorení sú zaraďované osoby, u ktorých je prítomná výraznejšia porucha nadväzovania sociálnych kontaktov, avšak nespĺňajú diagnostické kritériá pre niektorý iný typ pervazívnej vývojovej poruchy. Pri porovnaní s autizmom sa ochorenie manifestuje neskôr a má mierne alebo atypické príznaky. Zo skupiny pervasívnych vývojových porúch sa vyskytuje najčastejšie, a to približne v 36 prípadoch na 10 000 pôrodov. V súčasnosti nie je presne známa neurobiologická podstata tohto ochorenia.

Aspergerovo ochorenie

Ide tu o pervazívne vývojové ochorenie charakterizované:

- 1) kvalitatívnymi poruchami sociálnej interakcie,
- 2) redukciami vzorcov správania a záujmov,
- 3) priemerným vývojom jazykových a kognitívnych schopností.

Ochorenie sa vyskytuje približne v 8 prípadoch na 10 000 pôrodov. Ochorenie sa diagnostikuje najčastejšie až po piatom roku života, keď je možno spoľahlivejšie posúdiť kognitívne schopnosti a porucha v sociálnych vzťahoch sa stáva zrejmejšia. Porucha sociálneho kontaktu sa prejaví viac v kontakte s rovesníkmi než s dospelými osobami (9).

Rettov syndróm (RTT)

Ide o ťažkú vývojovú poruchu nervového systému primárne postihujúcu ženské pohlavie s incidenciou 1:10 000 živonarodených dievčat. Ochorenie je charakterizované normálnym vývojom v prvých mesiacoch života s následnou postupnou stratou už získanej jemnej a hrubej motoriky, schopnosti sociálnej interakcie. Prítomná je široká variabilita v rýchlosti progresie a stupni postihnutia u jednotlivých osôb. Okrem klasickej formy (strata komunikačných schopností, apraxia, stereotypné pohyby rukami, akvirovaná mikrocefália, intermitentná hyperventilácia, epileptické záchvaty a ataxia chôdze) sa vyskytujú tiež rôzne varianty ochorenia. Iniciálne sa ochorenie môže prejavíť cerebelárnymi príznakmi. Príčinou ochorenia je mutácia génu pre metyl CpG-viažúci proteín (MeCP2), ktorý je lokalizovaný na X-chromozóme. V súvislosti so stratou funkcie MeCP2 sa u experimentálnych zvierat pozoroval pokles expresie z mozgu pochádzajúceho neurotrofického faktora (BDNF), ligázy ubiquitinového proteínu (ubiquitin protein ligase E3A) a beta 3 podjednotky GABA receptora (Gabbr3). U niektorých pacientov s klinickými príznakmi podobnými Rettovmu syndrómu sa nedávno zistili mutácie aj na dvoch ďalších génoch (cycli-dependent kinase like 5, CDKL a Netrin G1) (20).

Angelmanov syndróm (AS)

Ide tu o neurovývojovú poruchu charakterizovanú prítomnosťou ťažšej mentálnej retardácie, poruchou reči, ataxiou, epileptickými záchvatmi a často sa opakujúcimi vybuchmi smiechu. Prítomná býva tiež hyperaktivita a mávavé pohyby rukami. Doposiaľ boli zistené 4 molekulárno-genetické abnormality na chromozóme 15q11-q13 postihujúce expresiu génu UBE3A. Porucha exprese tohoto génu zapríčinená jeho duplikáciou zo strany matky môže zapríčiniť tiež vznik príznakov autizmu (3).

Smith-Magenisov syndróm

Tento syndróm vzniká pri intersticiálnej mikrodélii chromozómu 17p11.2. Prítomná je tu variabilne vyjadrená mentálna retardácia. Porucha reči býva ťažšia. Deti s týmto syndrómom neplačú, je ich potrebné budiť ku kŕmeniu. Behaviorálne príznaky sú podobné ako u autistických detí. Približne 80 % týchto detí má sebadeštruktívne správanie, vrátane onychotillománie (3).

Syndróm fragilného X-chromozómu (FRAXA)

Syndróm predstavuje druhú najčastejšie sa vyskytujúcu poruchu schopnosti učenia sa po Downovom syndróme. Prevalencia ochorenia u mužského pohlavia je 1 : 4 000 a u ženského pohlavia 1 : 8 000. Porucha je zapríčinená mutáciou génu FMR-1 (fragile-X mental retardation) lokalizovaného na X-chromozóme. Prítomná je tu semidominantná forma dedičnosti so zníženou penetranciou. V klinickom obraze sa tu vyskytujú rôzne vyjadrené charakteristické fyzické črty a behaviorálne príznaky. Mutácia je spôsobená expanziou opakovaní trinukleotidových báz (CGG) v 5'neutranslačnej oblasti génu. Prítomná porucha exprese FMR-1 génu sa prejavuje zastavením produkcie príslušného proteínu (fragile-X mental retardation protein, FMRP). FMR-1 gén je prvým klonovaným génom vo vzťahu k ľudskej inteligencii. Presná úloha FMRP nie je známa. Predpokladá sa jeho účasť v regulácii syntézy proteínov a pri prepojení neurónov zúčastňujúcich sa procesu učenia a tvorby pamäti. Postupne sa zistili aj ďalšie fragilné miesta na X-chromozóme, a to pri použití florescenčnej in situ hybridizácie (obrázok 1) (18).

Poruchy pozornosti spojené s hyperaktivitou (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD)

Porucha je charakterizovaná kombináciou príznakov nepozornosti a hyperaktivity či impulzivity. V súčasnosti sa rozpoznáva 7 podtypov tejto poruchy podľa prítomnosti rôznych klinických prejavov ochorenia. V klasifikácii podľa DSM-IV-TR sú uvedené nasledovné podtypy (tabuľka 3). Doterajšie štúdie ochorenia preukazujú u niektorých pacientov prítomnosť poruchy

(hypoaktívciu) v dopaminergnom systéme kontrolujúcom fronto-striálnu prepojenia. V tejto súvislosti sa zistila spojitosť ADHD s poruchou génov pre dopamínový receptor D4 (DRD4) a dopamínový transportér (DAT). V súčasnosti je dobre známe priaznivé medikamentózne ovplyvnenie tejto poruchy u časti pacientov podávaním preparátov so stimulačným účinkom v tejto oblasti (19). Z diferenciálno-diagnostického pohľadu môže byť niekedy problém odlíšiť túto poruchu od obsedantno-kompulzívnych a anxiózných stavov.

Dyslexia

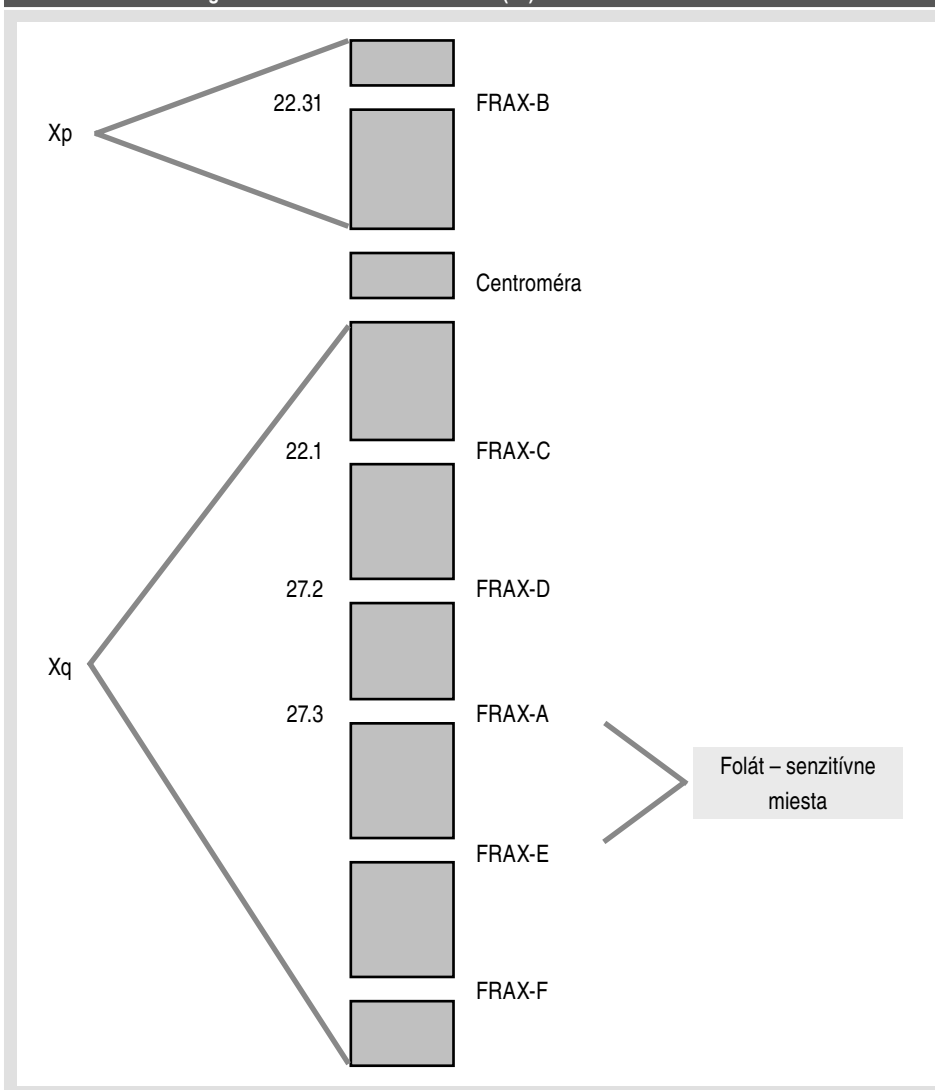
Porucha schopnosti čítať (reading disability, RD) je komplexnou neurobehaviorálnou poruchou, ktorá sa vyskytuje približne u 5 až 10 % detí školského veku. Dyslexia sa považuje za špecifickú poruchu učenia neurologického pôvodu. Je charakterizovaná sťažovanou schopnosťou presne a plynule rozpoznávať slová, zlou schopnosťou ich slabikovať a dekodovať. Je to prejavom deficitu fonologickej komponenty jazyka. Druhotné následky, ktoré z toho vyplývajú, sú spojené so znížením pochopenia čítaného a následným zabrdením rastu slovnej zásoby a základných vedo-

mostí. Ako kandidátne gény pre vznik tejto poruchy sa identifikovali: DYX1C1 (dyslexia susceptibility 1 candidate 1), ROBO1 (roundabout Drosophila homolog 1), DCDC2 (doublecortin domain-containing protein 2) a KIAA0319. Každý z týchto génov sa zúčastňuje procesov globálneho vývoja mozgu ako je neuronálna migrácia, nasmerovávanie rastúcich axónov s výnimkou DYX1C1, ktorého funkcia je stále neznáma (1, 15).

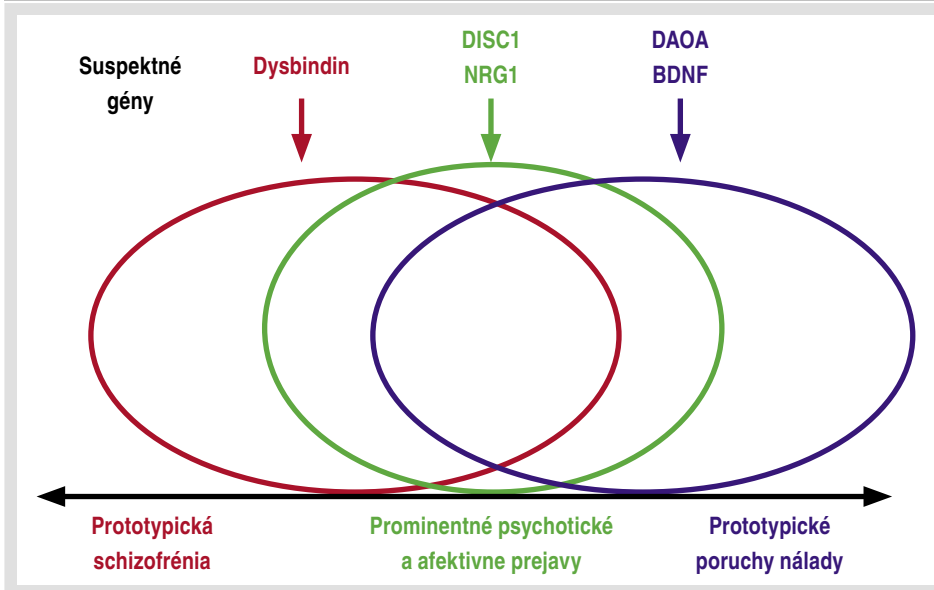
Primárna mikrocefália (Autosomal recessive primary microcephaly – MCPH)

Mikrocefália je charakterizovaná redukciami obvodu lebky, čo je v korelácii s redukciami objemu mozgu. Čím je väčší stupeň mikrocefálie, tým je väčšie riziko a stupeň mentálnej retardácie. Príčiny mikrocefálie sú rôznorodé. Bližšie sa zmienim o primárnej mikrocefálii s autozómovo-recesívnou formou dedičnosti (MCPH). Existuje minimálne šesť génov MCPH. Pôsobia na seba nezávisle a umožňujú väčší rast mozgu ako je to u ostatných cicavcov. Všetky doposiaľ identifikované proteíny MCPH sú významnými komponentami mitochondriálneho aparátu. Ich expresia je v neuronálnych pro-

Obrázok 1. Známe fragilné miesta na X-chromozóme (18)



Obrázok 2. Zjednodušená schéma hypotetického vzťahu medzi špecificky suspektnými génami s klinickým fenotypom psychiatrického ochorenia (podľa Craddock and Owen (4, 5)). Prekrývajúce sa elipsy znázorňujú skupiny génov vo vzťahu k príslušným fenotypom ochorenia. Dysbindin, dystrobrevin viažuci proteín 1 (DTNBP1); DISC1, disrupted in schizophrenia 1; NRG1, neuregulin 1; DAOA, D-aminoacid oxidase; BDNF, brain derived neurotrophic factor



Tabuľka 2. Porovnanie pervazívnych vývojových porúch

Porucha	Relatívne postihnutie	Relatívna prevalencia	Behaviorálna regresia?	Začiatok pred 3 rokmi?
Autistické ochorenie	variabilné	vyššia	variabilná	áno
Aspergerovo ochorenie	mierne	stredná	nie	variabilný
Rettov syndróm	ťažšie	nižšia	áno	áno
Disintegratívne ochorenie detského veku	ťažšie	nižšia	áno	nie
Nešpecifikované pervazívne vývojové ochorenie	mierne	vyššia	nie	variabilný

Tabuľka 3. Nomenklatura a diagnostické kritériá ADHD podľa DSM-IV-TR

• ADHD prevažne s poruchou pozornosti (inattentive type, ADHD/IA) • ADHD prevažne hyperaktívneho/impulzívneho typu (ADHD/HI) • ADHD kombinovaného typu (ADHD/C) + ADHD v parciálnej remisii + ADHD inak nešpecifikovaný
ADHD, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR (American Psychiatric Association)

genitorových bunkách, čo by mohlo pomôcť bližšie pochopiť aj mechanizmy uplatnenia sa kmeňových buniek v terapii neurologických ochorení. Redukcia počtu mitóz v priebehu intrauterinného vývoja mozgu má za následok zníženie počtu neurónov. Doposiaľ boli bližšie identifikované nasledovné 4 gény MPCH: MPCH1/microcephalin (autosomal recessive primary microcephaly 1), ASPM (abnormal spindle-like, microcephaly associated), CDK5RAP2 (cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit-associated protein 2), CENPJ (centromere protein J) (4, 11).

Schizofrénia a poruchy afektivity

Postupne sa hromadia dôkazy o tom, že schizofrénia je tiež tzv. neurovývojová porucha. Vznik ochorenia je v neskoršom adolescentnom veku a včasnej dospelosti. Štrukturálne zmeny mozgu, porucha kognitívnych funkcií ako aj správania sa môžu zistiť

u týchto osôb už skôr. Pri neuropatologickom vyšetrení sa identifikovali zmeny cytoarchitektoniky v mozgu. Popísané sú aj zmeny konfigurácie v kraniofaciálnej oblasti (dysmorfológia). Pri vzniku tohto ochorenia sa predpokladá vzájomná interakcia environmentálnych a genetických faktorov. V poslednej dobe sa zistila asociácia viacerých génov so schizofréniou ako aj afektívnou poruchou. Najviac sú preskúmané nasledovné gény: NRG1 (neuregulin), Akt1 (serin/treonin-kináza), DISC1 (disrupted in schizophrenia 1), DTNBP1 (dysbindin 1), DAOA/G30/G72 (D-amino-acid-oxidase), COMT (catechol-oxy-methyl-transferase), BDNF (brain derived neurotrophic factor). U posledne menovaných troch sa zistila významnejšia asociácia s afektívnou poruchou než schizofréniou (obrázok 2) (5, 6, 12). Súčasná účasť porúch viacerých génov pri vzniku týchto ochorení je tiež možná (15). NRG sa uplatňuje pri indukcií ako aj inhibícii tvorby neuronál-

Tabuľka 1. Prevalencia niektorých vývojových porúch nervového systému

Porucha	Prevalencia
Porucha pozornosti	3–5 % detí školského veku
Vývojové poruchy jazyka	3–5 % detí školského veku
Poruchy učenia	5 % detí školského veku
Epilepsia	1 % osôb
Pervazívne vývojové poruchy	0,1 % osôb
Touretov syndróm	0,5 na 1 000 osôb
Mentálna retardácia	1 % osôb
Detská mozgová obrna	0,2 % detí školského veku

ných výbežkov v procese vývoja nervového systému. Porucha jeho funkcie môže takto spôsobiť disintegráciu neuronálnych prepojení. Podobná funkcia sa predpokladá aj u Akt, DISC1 a Dysbindinu-1 (7).

Rozvoj molekulárnej genetiky pomáha zmazať ostré hranice medzi neurológiou a psychiatriou vymedzené v minulosti. V súčasnosti je mnoho ďalších styčných oblastí neurológie a psychiatrie, kde tak monogénové ako aj polygénové poruchy môžu sa prejaviť ochorením centrálného nervového systému s príznakmi prevažne psychického charakteru (fragilného X-syndrómu a ďalšie) (14), alebo prevažne neurologického charakteru (poruchy vývoja neurálnej trubice, epilepsia a ďalšie) (2, 8).

Predložený prehľad problematiky nemôže mať vyčerpávajúci charakter a môže byť skôr považovaný za ilustráciu rýchle sa rozvíjajúcej oblasti poznávania a mechanizmov hereditárne podmienených vývojových porúch nervového systému.

Súhrn

Rozvoj molekulárnej genetiky umožnil objasniť príčiny viacerých vrodených vývojových porúch nervového systému. Dotýka sa to nielen klasických vývojových porúch, ako sú autizmus, syndróm nepozornosti a hyperaktivity, vývojové poruchy jazyka, učenia sa, poruchy vývoja objemu mozgu a ďalšie, ale tiež niektorých klasických ochorení psychiatrických a neurologických, vznikajúcich vo včasnom veku ako sú schizofrénia, afektívne poruchy a epilepsia. Ukazuje sa, že vývojový aspekt sa dotýka aj niektorých klasických neurodegeneratívnych ochorení ako je parkinsonizmus. Možno očakávať, že postupný nárast nových informácií o vrodených poruchách vývoja nervového systému umožní v budúcnosti aj cieľený vstup do ich preventívnej liečby.

prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc.

Neurologická klinika SZU a FNsP Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: kajkal@hotmail.com

Literatúra

1. Bennett MR, Hacker PMS. Language and cortical function: Conceptual developments. *Progres in Neurobiology* 2006; 80: 20–52.
2. De Marco P, Merello E, Mascelli S, Capra V. Current perspective on the genetic causes of neural tube defects. *Neurogenetics* 2006; 7: 201–221.
3. Cohen D, Pichard N, Tordjman S, Baumann C, Burglen L, Excoffier E, Lazar G, Mazet P, Pinquier C, Verloes A, Héron D. Specific genetic disorders and autism: Clinical contribution towards their identification. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2005; 35: 103–115.
4. Cox J, Jackson AP, Bond J, Woods ChG. What primary microcephaly can tell us about brain growth. *Trends in Molecular Medicine* 2006; 12: 333–341.
5. Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelian dichotomy. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 364–366.
6. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder ? Implications for psychiatric nosology. *Schizophrenia Bulletin* 2006; 32: 9–16.
7. Craig AM, Kang Y. Neurexin-neuroligin signaling in synapse development. *Current Opinion in Neurobiology* 2007; 17: 1–10.
8. Crino PB, Miyata H, Vinters HV. Neurodevelopmental disorders as a cause of seizures: Neuropathologic, genetic, and mechanistic considerations. *Brain Pathol* 2002; 12: 212–233.
9. Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Molecular Psychiatry* 2007; 12: 2–22.
10. Grimes DA, Han F, Panniset M, Racacho L, Feugxia X, Ruobing Z, Westaff K, Bulman DE. Translated mutation in the Nurr1 gene as a cause for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 906–909.
11. Gupta AR, State MW. Recent advances in genetics of autism. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 429–437.
12. Jaffee SR, Price TS. Gene-environment correlations: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness. *Molecular psychiatry* 2007; 12: 432–442.
13. Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61: 3–19.
14. Koukoui SD, Chauhuri A. Neuroanatomical, molecular genetic, and behavioral correlates of fragile X syndrome. *Brain Res Rev* 2007; 53: 27–38.
15. Krez FK, Dolmetch RE. Molecular mechanisms of autism: a possible role for Ca²⁺ signaling. *Current Opinion in Neurobiology* 2007; 17: 1–8.
16. McGrath LM, Smith SD, Pennington BF. Breakthroughs in the search for dyslexia candidate genes. *Trends in molecular medicine* 2006; 12: 287–342.
17. Mill J, Petronis A. Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Molecular psychiatry* 2007; 12: 1–16.
18. Sabaratnam M. Fragile-X syndrome. *Psychiatry* 2006; 5: 325–330.
19. Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N, Taylor E, Casez BJ, Castelanos FX, Wadhwa PD. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: Brain imaging, molecular genetic and environmental factors and dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev* 2007; 17: 39–59.
20. Williamson SL, Christodoulou J. Rett syndrome: new clinical and molecular insights. *Europ. J Human Genet* 2006; 14: 896–903.