

Az értelmi fogyatékoság genetikai háttere

Dr. Oláh Éva

Debreceni Tudományegyetem Gyermekklinika

Az értelmi fogyatékoság, amely a népesség 2–3%-át érinti, orvosi, emberi és társadalmi szempontból egyaránt egyike a legfontosabb kérdéseknek. A költséges diagnosztika és kezelés, az egész életen át folytatandó gondozás-fejlesztés és rehabilitáció komoly anyagi terhet ró az egészség- és oktatásügyre, az érintett családokra és az egész társadalomra. Nem kisebb az a lelki teher, amit másáruk elfogadása és elfogadtatása, a családba, a társadalomba való beilleszkedésük segítése, foglalkoztatásuk, emberhez méltó életvitelük biztosítása érdekében tett erőfeszítéseink miatt valamennyien viselünk. Ezért minden lehetőséget meg kell ragadnunk az értelmi fogyatékosághoz vezető okok megismerése, a fogyatékoság kialakulásának megelőzése, az érintettek állapotának javítása, beszűkült funkcióik javítása érdekében.

Definíció

Az értelmi fogyatékoság egy olyan kóros funkcionális állapot, ami *a) gyermekkorban kezdődik* (de nagy valószínűséggel a felnőttkorra is kihat), *b) amit a mérhető intelligencia csökkent volta (IQ: 70 alatt) és c) az adaptív funkciók beszűkülése* jellemez. Rendszerint nem globális, minden funkciót érintő fogyatékoságról van szó. Egyes funkciók lehetnek megtartottak, míg mások erősen beszűkültek. Az értelmi fogyatékoság az egyén képességei és a környezet elvárásai közötti viszonyt, a megbomlott egyensúlyt tükrözi. Így csak *abban a környezetben értelmezhető*, amelyben az illető él, dolgozik, tanul, játszik. Ezért figyelembe kell venni a kulturális és nyelvi különbségeket, az életkort, az iskoláztatást stb. Eszerint akkor beszélünk értelmi fogyatékoságról, ha az intellektuális és magatartásbeli fogyatékoságok meggátolják az embert abban, hogy megfeleljen a közösségi élet mindennapos kihívásainak. Az értelmi fogyatékoság tehát a *környezethez viszonyított relatív tulajdonság*, amely megfelelő beavatkozással befolyásolható, javítható.

Mivel gyakran nehéz meghúzni a határt a normális szellemi szint és a fogyatékoság között, a mentális állapot értékelése, az elmaradás meghatározása és a tanulási nehézséggel küzdő gyermekek és családjuk ellátása nagy figyelmet és tapintatot igényel.

Diagnózis

A diagnózis felállítása az alábbi kritériumok alapján történik: *a) Az intellektuális teljesítmény jóval az átlag alatt (IQ: 70–75 vagy ez alatti), b) Jelentős elmaradás* figyelhető meg két vagy több adaptív képességben, *c) 18 éves kor előtt manifesztálódik* (a felnőttkorban fellépő dementia, Alzheimer kór stb. nem tartozik ebbe a kategóriába).

Az egyén alkalmazkodási képességét tíz specifikus viselkedésbeli összetevő határozza meg. Ezek:

Kommunikáció

Szimbolikus: beszéd, írás, rajz, nem szimbolikus: arckifejezés, gesztikulálás; köszönés, tiltakozás, stb.

Önellátás

Öltözködés, evés, tisztálkodás, szobatisztaság, stb.

Háztartás ellátása

Otthoni napi feladatok ellátása: főzés, mosás, takarítás, bevásárlás, ezzel összefüggésben a szomszédokkal való kapcsolatot, tájékozottság, stb.

Szociális képességek

Megfelelő: barátság, kedvesség, mosoly, szeretet kimutatása, együttműködés másokkal, becsületesség, megbízhatóság, stb. Nem megfelelő: irigység, veszekedés, versengés, követelőzés, stb.

Közösség/társadalom nyújtotta lehetőségek kihasználása

Közös kirándulás, bevásárlás, a szolgáltatások igénybevétele, közlekedési eszközök használata, könyvtárak, parkok, színház, strand, baráti összejövetelek; megfelelő viselkedés a közösségben stb.

Önmegvalósítás

Döntésre, választásra képes; kezdeményez bizonyos tevékenységeket, elvégez, befejez feladatokat, segítséget kér, ha arra rászorul, megoldja a családi problémákat stb.

Egészség, biztonság

Betegség felismerés, kezeltetés, diéta, megelőzés, elsősegélynyújtás, törvényesség betartása, védelem a bűntények ellen stb.

Tanulási képesség

Kognitív képesség, memória, írás, olvasás, a környezetre, az egészségre, a szexualitásra vonatkozó alapvető ismeretek, földrajzi ismeretek – mindazon ismeretek birtoklása, amelyek az önálló élethez szükségesek.

Szabadidő eltöltés

Olvasás, zene, tv stb.

Munkavégzés

Rendszeresség, eredményesség, hibák korigálása stb.

Az értelmi fogyatékosok osztályozása, azaz típusának meghatározása az intelligencia szint, valamint az említett specifikus viselkedési összetevők jellemzői alapján történik. Ezek ismeretében határozható meg a fejlesztésre vonatkozó igény, s tervezhető meg a legfontosabb feladatok.

Etiológia

Az értelmi fogyatékosok típusa, az egyes funkciók károsodásának mértéke és formája döntően a fogyatékosokhoz vezető októl, az etiológiától függ. Az etiológia tisztázása több további szempontból is jelentős:

Az etiológia jelenthet kezelhető problémát: ismerete lehetővé teheti a hatásos terápiát esetleg az értelmi fogyatékosok megelőzését, vagy csökkentését (pl. hydrocephalus megoldása shunt műtéttel, epilepsia megfelelő kezelése, stb.).

Az etiológia szerinti osztályozásból nyert epidemiológiai adatok szükségesek a megelőzési programok megtervezéséhez és az eredmények értékléséhez.

Olyan egészségkárosodást tárhat fel, ami az egyén intellektuális teljesítményét is befolyásolja (pl. süketiséghez vezető intrauterin. infekció).

Az értelmi fogyatékoság tanulmányozásához, klinikai, tudományos, vagy adminisztratív összehasonlításához etiológiailag homogén csoportok kialakítása szükséges.

A korábbi etiológiai felfogással szemben, amely az okoknak két csoportját, *biológiai* és *psychoszociális* okokat különböztetett meg, ma az értelmi fogyatékoságot *multi-faktoriális meghatározottságúnak* tekintjük. Eszerint az értelmi fogyatékoság hátterében *többszörös kockázati tényezők együttes hatása* áll, s e tényezők egymással kölcsönhatásban a *fejlődési folyamat különböző periódusaiban* hathatnak.

Az értelmi fogyatékosághoz vezető biológiai okok

Az etiológiai tisztázását genetikai, biokémiai vizsgálatok, képalkotó eljárások az esetek jelentős részében lehetővé teszik. A diagnosztikus eszközök széles tárháza ellenére azonban ma sem vagyunk képesek arra, hogy az értelmi fogyatékosághoz vezető okot minden esetben tisztázni tudjuk. Egy több epidemiológiai vizsgálatra hivatkozó tanulmány szerint a súlyos mentális retardációk 30%-ában, az enyhe esetek 50%-ában nem sikerül etiológiai diagnózishoz jutni. Újabb adatok arra utalnak, hogy a tisztázatlan eredetű esetek egy részében az interneuronális kapcsolat zavara, az ún. *hypoconnectio* áll a háttérben. Ennek tisztázása csak az agy fejlődését befolyásoló genetikai és környezeti tényezők szerepének jobb megismerésével lehetséges. E tényezők egy része csak az intrauterin életben hat, míg mások (malnutrició, toxinok, alkohol, ólom) az agy fejlődését a postnatális életben is kedvezőtlenül befolyásolják. Pontosabb ismeretek hiányában az értelmi fogyatékoság egy részét az „ismeretlen etiológia” csoportba soroljuk.

Az ismert etiológiájú értelmi fogyatékoságok a kiváltó ok(ok) szerint két csoportba oszthatók: *a)* öröklött, vagy szerzett *genetikai károsodással* összefüggő és *b)* az egyedi élet során ható ártalmak által okozott *nem genetikailag determinált* értelmi fogyatékoságok.

Szerzett értelmi fogyatékoság.

Az egyedi élet bármely periódusában ható ártalom a központi idegrendszert károsító értelmi fogyatékosághoz vezethet: *a) praenatális ártalom okozta állapot:* iu. infekció (pl. rubeola), anyai alkoholfogyasztás (alkoholos fetopathia), drogfogyasztás, elégtelen táplálkozás, anyai anyagcserebetegség (pl. phenylketonuria); *b) perinatális ártalomra visszavezethető értelmi fogyatékoság:* szülési sérülés, agyvérzés, hypoxiás károsodás stb. *c) postnatális károsodás:* infekció (meningitis, encephalitis), koponya trauma, hypoxia, stb.

Genetikailag meghatározott (örökletes) értelmi fogyatékoság

Ebben az esetben az értelmi fogyatékoság a genetikai állomány öröklött vagy szerzett károsodására vezethető vissza.

Az intelligencia genetikai meghatározottsága egészséges emberben

Az intelligencia egészséges egyedben polygénus öröklődésű, azaz sok minor génpár által meghatározott tulajdonság. Az egyedek az intelligencia szintet kifejező intelligencia quotients (IQ) szerint a Gauss görbét követő normális megoszlást mutatják. Az 50–70 közötti IQ értékkel jellemezhető enyhe mentális retardatio gyakorlatilag az intelligencia normális megoszlásának alsó szélső értékét (IQ = 70) képviseli. Ilyenkor az utódok IQ-ja rendszerint a szülők átlagértékei körül helyezkedik el. Egy enyhén retardált gyermek egyik vagy mindkét szülője gyakran maga is retardált, és sokszor a testvérek is azok. *Ezért enyhe értelmi fogyatékoság esetében specifikus okot rendszerint nem találunk.*

Más a helyzet a súlyosan fogyatékos, 50 alatti IQ-val bíró gyermekek esetében, ahol rendszerint specifikus okokat kell feltételeznünk és keresnünk. Ezekben az esetekben a mentális fejlődésben szerepet játszó major génpárok károsodása feltételezhető.

Értelmi fogyatékosághoz vezető genetikai mechanizmusok:

A genetikai károsodás típusa és mértéke, valamint érintett genetikai lokusz funkciója szerint az értelmi fogyatékoságnak az alábbi etiológiai alcsoportjai különböztethetők meg (1. táblázat).

I. táblázat: Értelmi fogyatékosághoz vezető genetikai (örökletes) okok

- A. Kromoszóma rendellenességek
 - 1. Számbeli eltérések
 - 2. Szerkezeti eltérések
- B. Egy génpár által meghatározott (monogénes, mendeli) szindrómák
 - 1. Autosom domináns
 - 2. Autosom recesszív
 - 3. X-kromoszómához kötött domináns
 - 4. X-kromoszómához kötött recesszív kórképek
- C. Átmenet a kromoszóma rendellenességek és a monogénes ártalmak között: mendeli szindrómákhoz vezető kromoszómális mechanizmusok:
 - 1. Microdeléció vagy „Contiguous gene deletion” szindrómák (szomszédos, vagy érintkező gén deletio)
 - 2. Transzlokáció okozta gén-sérülés (a töréspont áthalad a génen, meggátolva a géntermék keletkezését).
 - 3. Uniparentális disomia és „Genomikus imprinting”
- D. Triplet expanzió alapuló neurodegeneratív betegségek
- E. Mitochondriális öröklődésű kórképek

Kromoszóma rendellenességek

A kromoszómák számbeli és szerkezeti eltérései, – a nemi kromoszómák rendellenességei kivételével – függetlenül az érintett kromoszómától, vagy kromoszóma régiótól csaknem minden esetben értelmi fogyatékosággal járnak. Ennek oka: az értelmi képességet meghatározó *minor gének* a teljes genomban szétszórtan helyezkednek el, ezért bármely kromoszóma bármely szegmensre sérül, e gének érintve vannak. Ugyanakkor a kromoszómák érintett régiójától függően károsodnak bizonyos major gének, amelyek meghatározzák a mentális retardációhoz társuló specifikus kísérő tüneteket, s ezáltal lehetővé teszik az egyes szindrómák elkülönítését.

Az értelmi fogyatékoság a kromoszóma rendellenességek közös jellemzője, de a fogyatékoság típusa („mintája”) és súlyossága változó.

Számbeli eltérések

A három leggyakoribb számbeli eltérés közül a Down kór bír gyakorlati jelentőséggel. A 13-trisomára visszavezethető Patau szindróma és a 18-as trisómia okozta Edwards szindróma az élettel összeegyeztethetetlen, a gyermekek rendszerint az első életév végére meghalnak.

Down kór

A 21-trisómiával járó Down szindróma a mentális retardációk 3–5%-áért felelős. Születés kori prevalenciája 1,17‰. A kórkép és a 21-es kromoszóma trisómia a felelős, amely ún. szabad és transzlokációs formában egyaránt előfordul. A felelős gének a 21q21 régióban helyezkednek el.

A fenőttkorban meghalt Down-kóros betegek agyszövetének neuropathológiai képe az Alzheimer kórban látottakhoz hasonló neurodegeneratio, és amyloid plakkok megjelenése jellemző. A plakkok legfőbb komponense: béta-A-4 peptid, amely az amyloid prekursor protein kóros hasadása során keletkezik. (normálisan az A4 peptid keletkezése gátolt). A hasítási pont megváltozásának oka a 21-es kromozómán lokalizálódó APP génen belüli mutáció, vagy a gén fokozott expressziója, ami növeli az APP fehérje termelődését. A neurodegeneratív elváltozásokért egy további génnek, az glial fibrillary acid protein-nek is szerepet tulajdonítanak. Az agy funkcionális eltéréseinek megközelítésére a PET vizsgálat nyújt új lehetőséget.

Szerkezeti eltérések

Deléciók

Bármely kromoszóma, bármilyen lokalizációjú és méretű szegmentjének elvesztése változatos, csaknem mindig mentális retardációval járó klinikai képpel jellemezhető. Pl. Cri du chat szindróma (5p deléció), anti-Edwards szindróma (18q deléció) stb. A diagnózis a látott dysmorphiás tünetek és a mentális retardatio alapján állítható fel.

Transzlokációk

A kiegyensúlyozatlan transzlokáció mindig, a kiegyensúlyozott gyakran jár mentális retardációval. A kiegyensúlyozott transzlokációt hordozó szülőhöz rendszerint a kiegyensúlyozatlan utód vizsgálata során jutunk el. A kiegyensúlyozott hordozásra az *ismétlődő vetélések és halvaszületések* hívhatják fel a figyelmet.

Egy génpár által meghatározott (monogénes) ártalmak

A betegségért felelős gén autosomális, vagy nemi kromozómán való elhelyezkedése, domináns, vagy recesszív hatásmódja szerint az ide tartozó szindrómák autosom domináns (AD) és recesszív (AR), valamint X-kromozómához kötötten öröklődő domináns (XD) vagy recesszív (XR) kórképek lehetnek. Közöttük számos syndroma jár értelmi fogyatékossgal. Jellemzésükre – óriási számuk miatt – e helyen nincs lehetőség, csupán néhány példát említek (2. táblázat).

Az AD öröklődésű monogénes ártalmak legtöbbször a mentális retardáció az alábbi alapvető pathomechanizmusokra vezethető vissza: 1. Gén expressziót szabályozó trans-acting faktorok mutációja. 2. Transkripciós faktorok mutációja (Rubinstein-Taybi, pituitær törpesség stb). 3. Egyéb szabályozó fehérjéket kódoló gének mutációi.

Az AR öröklődésű kórképek többsége olyan *enzimdefektus*, amely a blokk előtti anyag felhalmozódása, vagy a végtermék hiánya miatt már az élet első napjaiban gastro-intesztinális tünetekhez: hányáshoz, icterushoz, hypoglykaemiához, görcsök fellépéséhez vezet (phenylketonuria, galactosaemia, congenitális adrenális hyperplasia stb.). A gyakori anyagcserebetegségek (így pl. a fent említettek) kötelező szűrése a betegség korai diagnosztizálását, s már a klinikai tünetek fellépését megelőzően a diéta bevezetését teszi lehetővé. Nehezebb a segítségnyújtás az ún. *lysosomális betegségek (tárolási betegségek)* esetében (glykogenosis, mucopolysaccharidosisok, lipidosisok, Tay-Sachs kór stb.), ahol a különböző szervek macrophagjaiban felhalmozódó kóros szubsztrát egyre súlyosbodó klinikai tünetekhez: progresszív mentális retardációhoz, gyakran agresszív magatartáshoz, növekedésbeli elmaradáshoz, hepatosplenomegaliához, izomtonuseltérésekhez (hypotonia, vagy spasticitás) és ismétlődő felső-, és alsólégúti infekciókhoz vezet.

2. táblázat: Egy génpár által meghatározott (monogénes) szindrómák mentális retardációval

Név	Mentális retardációt kísérő tünetek
AD Sclerosis tuberosa	Hypopigmentált bőrléziók, periventriculáris meszes góccok, myoclonusos epilepsia, infantilis spasmus. Később: adenoma sebaceum, fibroma, vese: hamartoma.
Russel-Silver sy.	Szfv: rhabdomyoma, stb. Kis születési súly, alacsonynövés, kis háromszögletű arc, előreugró homlok, rövid, görbe kisujj.
AR hypothyreosis	jól ismert klinikai kép
Phenylketonuria ornithin- transcarbamilase hiány	Ismert klinikai kép
Colinerg, serotoninerg és glutamaterg neurotransmitter rendszer zavara	Idegsejt vesztés, agyi energia deficit, glutamát excitotoxicitás, hyperammonaemia
XR Nance -Horan szindróma	hypotonia, görcsök, Alzheimer II. típusú astrocy astocytosis
Bilaterális periventriculáris noduláris heterotopia (Xq28)	Th: Na-benzoát, Na-phenylacetát, acetyl-L-carnitine, és glutamat rec. Antagonista, májtranszplantáció
CRASH szindróma	Cong. cataracta, microcornea, jellemző fogászati eltérések és arc-dysmorphia.
<i>Ismeretlen öröklődésmenetű monogénes szindrómák:</i>	(neuron migratio és proliferatio zavara); az oldalkamrák fala mentén szürke állomány; cerebelláris hypoplasia, epilepsia, syndactylia; focális vagy regionális corticális hypoplasia, hypospadiasis
Cerebello-trigemino-dermal „dysplasia”	X-hez kötött hydrocephalus, L1 gén mutáció, MASA sy., spastikus paraplegia I típus, corpus callosum agenesia, hüvelykujj addukciója
CHIME neuroectodermalis	neurocutan sy.: craniosynostosis, ataxia, trigeminus anaesthesia, alopecia, cerebelláris anomália, arcközés hypoplasia, comea opacitás, alacsonyan ülő fülek, alacsonynövés
Neurocutan szindróma haj eltérésekkel	coloboma, cong. szívbetegség, dysplasia sy. ichtyosiform dermatosis, fül eltérések, görcsök, bőrfertőzések, infantilis macrosomia, vezetékes hallásvesztés, kettőzött vizeletelvezető rendszer
	hypo-, hypertrichosis, hajszál dysplasia: haj törékenység, fertilitási problémák

Az *XD* kórképek között a *Rett szindróma* érdemel említést. Kezdeti normális fejlődést követően fellépő progresszív mentális károsodással járó kórkép, amely csak lányokban figyelhető meg (fiúkban intrauterin letális?). Az állapotot szerzett microcephalia, inadekvát mimika és emocionális reakciók, jellegzetes sztereotíp kézmozgások, majd kézharapdálásban megnyilvánuló autoagresszió, egyre kifejezettebb, merev testtartáshoz vezető izomspasticitás és epilepsziás roszszullétek jellemzik.

Átmenet a kromoszóma rendellenességek és a monogénes ártalmak között: mendeli szindrómákhoz vezető kromoszómális mechanizmusok

Microdeletios syndromák

Kis (3Mb-nál kisebb) régiók delecíója, vagy duplikációja számos, egymástól független, de egymáshoz fizikailag közel elhelyezkedő gén normális dózisának megváltozását (csökkenését, vagy növekedését) eredményezi, ún. „szomszédos”, vagy „érintkező” gén szindrómákhoz vezetve. E szindrómák a multiplex rendellenességekre jellemző módon látszólag egymástól független tünetek együtteséből állnak (3. táblázat). Létrejöhetnek: truncatio, intersticiális deléció, transzlokáció révén.

3. táblázat: Néhány microdeléciós szindróma

Williams sy.	Multiplex anomáliák: szemkörtüli duzzanat, vastag ajkak, cong, szívbetegség, rekedt hang, mentális retardáció	7q del (elastin gén)
Di George/Velo cardiofacial sy.	mellékpajzsmirigy fejlődési zavara, thymus aplasia, T-sejt hiány, nagyér fejlődési rendell. nyak környéki rendellenességek	22q11.2
Miller-Dieker sy.	Lissencephalia, arcdysmorphia, omphalocoele	17p13.3
Langer-Giedon sy. EXT2 gén:	Biparietális foramina, arcdysmorphia, Multiplex exostosisok, mentális retardáció	8q24.1 11p11.2-p12
Alfa thalassaemia/mentális retardáció		16p13.3
BPSE sy	(blepharophimosis, ptosis,epicanthus inversus)	3q22 -23
MAOA-MAOB-NDP gének károsodása	alacsonynövés, görcsök congenit. vakság, kóros aminok és amin-metabolitok,	Xp11.3-11.4
Hereditaer sphaerocytosis mentális retardációval	ankyryn, spektrin és p4.2 hiánya	11.23p21.1
CMPS/SRA1	campomeliás szindróma/ nemi diff. zavara	17q24.3-q25.1
Hereditaer elliptocytosis + distalis renális tubuláris acidosis		
Oculo-dento-digital sy.	Syndactylia, arcdysmorphia, Hypoplastikus orrszárnnyak fogzománc hypoplasia (átfedés a Hallermann- Streiff sy-val)	

Uniparentális disomia (UPD), genomikus imprinting

UPD esetén az utód egy adott kromoszóma (vagy kromoszómadarész) mindkét kópiáját az egyik szülőtől kapja, míg a másik szülő ugyanazon kromoszómájából egyet sem örököl. A disomia lehet: isodisomia, amikor az utód ugyanazon szülő ugyanazon kromoszómájának két kópiáját örököli, vagy heterodisomia, amikor adott szülő két homológ kromoszómájának mindkét példányát kapja. Isodisomia esetében az egyed az adott kromoszóma minden génjére nézve homozigóta lesz. Ha ez a kromoszóma recesszív betegségért felelős kóros gént hordoz, az egyed beteg lesz akkor is, ha az egyik szülő nem heterozigóta.

Genomikus imprinting

A DNS olyan reverzibilis megváltoztatása, ami az anyai vagy apai ágon örökölt homológ kromoszómák, vagy gének eltérő expresszióját okozza. Ilyenkor az aktív szülői allél elvesztése, vagy mutációja genetikailag monosomiát, funkcionálisan nullisomiát, azaz a gén funkció teljes kiesését eredményezi. A génextpressziót módosító epigenetikai mechanizmus a DNS metiláció, ami a genomikus imprinting jelenségéért valószínűleg felelőssé tehető.

Az UPD-ra és genomikus imprintingre példa a Prader-Willi szindróma. *Pl. Prader-Willi szindrómára* alacsony növés, pici kezek és lábak, jellemző típusú elhízás, hypogonadizmus, mentális retardáció a jellemző. A felelős gén az SNRPN gén, amely a 15q11-12 régióba lokalizálódik és amely egy kis mag RNS-t kódol. A gén imprinting mintájára jellemző, hogy az apai allél aktív, az anyai inaktív. A betegség a génfunkció teljes elvesztésének a következménye, amely bekövetkezhet az apai gén dclációja, vagy az anyai UPD általi megduplázódása révén.

Triplet expanzióval járó kórképek. Anticipáció.

A csoport fő képviselője a fragilis-X szindróma, amely a mentális retardációk leggyakoribb örökletes formája. Az első olyan betegség, amelynek hátterében az ún. „dinamikus mutáció”, az ún. *triplet expanzió* mechanizmusát felismerték.

Prevalencia

1:1000–4000 férfi, 1:2000–6000 nő, női carrierek: 1:259

A fragilis X betegség döntően fiúkban manifesztálódó kórkép, amely értelmi fogyatékkal és jellemző klinikai tünetekkel jár. Ezek: a motoros fejlődés késése, a beszéd késése, hyperaktivitás, autizmus, neurológiai tünetek, nagy koponya, hosszú arc, nagy fülek, elődomborodó homlok, hyperextendálható ízületek, macroorchidizmus. A betegség az X kromoszóma q27.3 régiójába lokalizálódó FMR-1 (fragilis mental retardation-1) gén funkciókiesésének következménye. A gén inaktiválódását a gén 5' végén található instabil CGG (citosin-guanin-guanin bázisriplet) szekvencia nagyszámú ismétlődése (a normális 29–50 tripletszámmal szemben a betegekben 600–2000) és a gén metilációja okozza.

Egészséges egyénre 29–50 tripletszám (stabil) a jellemző, amely mind mitótikusan, mind meiotikusan stabil. Alap (founder) mutációt 52–200 (instabil) tripletszám jellemzi. Mentális retardációval még nem jár.

Teljes (full) mutáció: 600–2000 tripletszámmal jellemezhető. Mentális retardáció kíséri csaknem minden férfiban, és a nők egyharmadában.

200 fölötti tripletszám mellett a gén és a promotor régiója metilálódik, ami azt eredményezi, hogy az nem fejeződik ki: a gén funkciója kiesik, géntermék nem keletkezik. A fra-X klinikai képet az FMR1 gén fehérjéjének (FMRP) hiánya okozza.

Pathomechanizmus

Az FMR által kódolt fehérje a szövetek széles skálájában termelődik; acytoplasmában a 60S ribosomális egységhez kapcsolódik.

RNS-kötő tulajdonsága révén szerepet játszik a cytoplasma és a mag közötti intracelluláris transzportban. Az ehhez a transzporthoz szükséges speciális szignálok, mint a mag-lokalizációs és mag-export szignálok, az FMR fehérjéhez kötöttek.

A fehérje más szekvencia-specifikus domainjei révén más fehérjéket is köt. Ezek a domainek olyan spirál szerkezeteket képeznek, amelyek szerepet játszanak a fehérjék interakciójában.

Azt is feltételezik, hogy ez a fehérje szerepet játszik az RNA és fehérjék fordított, a magból a cytoplasmába történő transzportjában is. → A fenti funkciók zavara gátolja az agyi neuronok érését.

Mentális retardációval járó triplet expanzió alapuló további betegségek

Fragilis-X betegség (FRAXA): CGG triplet expanzió, Xq27.3

FRAXE mentális retardáció: CGG triplet expanzió, Xq28

FRA-F: CGG triplet expanzió,

Huntington chorea, CAG triplet expanzió, 4p16.3

Mitochondriális öröklődésű mentális retardációval járó kórképek

A mitochondriumokban lévő cirkuláris szerkezetű mitochondriális DNS (mDNS) 34 gént tartalmaz, amelyek az oxidatív foszforiláció, az ATP termelő anyagcsereú enzimeinek meghatározásáért felelősek.

A mitochondriális kórképekre jellemző extrém változó expresszivitás oka a heteroplasmia: mivel minden sejtben sok mitochondrium van, ezekben a mDNS-nek sok kópiája, és mivel nagy a mDNS mutációs rátája, majd a mutáns és normális mDNS-k változó számban adódnak tovább a mitózisok során, azaz a sejtekben normális és kóros mDNS-ek egyaránt és változó számban találhatóak, a sejtek és szövetek jelentős különbségeket mutatnak.

Mivel csak a petesejt tartalmaz mitochondriumokat, anyai, vagy cytoplasmatikus öröklődésről beszélünk. Amíg a beteg nő minden gyermeke megkapja a mutáns gént, a beteg férfi utódai egészségesek.

A betegség elsősorban a nagy enenergiaigényű szerveket érinti: a központi idegrendszert, a szívizmot és a harántcskolt izmokat (4. táblázat).

Összefoglalóan a genetikai etiológia jelentőségét a következőkben fogalmazhatjuk meg:

1. Meghatározza a mentális retardáció típusát és a kísérő (gyakran kezelhető) klinikai tüneteket és betegségeket, amelyek a mentális állapotot is befolyásolhatják.

2. Lehetőséget ad a kezelésre, az adekvát foglalkozásra és a primer, szekunder vagy tercier megelőzésre

3. Segíti a pathogenesis megismerését, a kutatást

4. A genetikai problémát nem szabad abszolutizálni: ez egy lehetőség felső határát jelenti, amit igyekezni kell elérni.

5. A genetikai etiológia kiderítése tehát nem áll ellentétben a multifaktoriális koncepcióval, hanem segíti annak érvényesítését.

A mentális retardáció genetikai hátterének kiderítése nem könnyű feladat: az új mechanizmusok kimutatásához új technikák: molekuláris genetikai módszerek, új képalkotó

eljárások stb. szükségesek. A tisztázatlan eseteket újra és újra elő kell venni, s próbálni újra vizsgálatokat végezni az etiológia kiderítésére.

Bármennyire is sikerül azonban a genetikai károsodás kimutatása, annak pontos szerepe, az érintett gének és azok funkciója rendszerint nem ismert. Ezért azonos lokalizációjú, méretű, kromoszóma és génkárosodás esetén sem lehet megjósolni az elváltozás klinikai következményeit. A mentális retardáció bevezetőben említett modern multifaktoriális koncepcióját szem előtt tartva, a beteg állapotát nem tekinthetjük soha véglegesnek. Minden genetikai károsodás jelent egy bizonyos lehetőséget, aminek van egy felső határa, s amit a megfelelő fejlesztéssel, foglalkozással el kell érünk, azaz az adottságot maximálisan ki kell használni.

4. táblázat: mDNS által meghatározott betegségek

Betegség	Tünetek	Mutáció
Leber féle hereditær opticus neuropathia MERRF	akut látásvesztés egyéb neurológiai tünetek Myoclonusos epilepsia egyéb neurológiai tünetek dementia, görcs, ataxia, a harántcsikolt izomban „ragged red” fiberek	pontmutáció az I komplex ND4 génjének 11778 pozíciójában pontmutáció a tRNS Lys génjében
Kearns-Sayre Sy.	Progresszív externalis ophthalmoplegia retinopathia, AV blokk izomgyengeség, sükettség alacsony termet corticospin./cerebell. károsodás	nagy tandem duplikációk nagy deléciók
MELAS	mitochondriális encephalopathia laktate acidosis stroke-szerű epizódok	pontmutáció a tRNS Leu génjében