

Sesja 14. Neurogenetyka

Przewodniczą: *prof. Jacek Zaremba, prof. Urszula Fiszer*

Badania molekularne w chorobie Huntingtona i ataksjach rdzeniowo-mózdkowych

Wioletta Krysa, Anna Sułek, Marta Rajkiewicz 94

Znaczenie kliniczne premutacji w genie *FMR1*

Marta Rajkiewicz, Anna Sułek-Piątkowska, Wioletta Krysa 95

Niedowład kurczowy kończyn dolnych — aspekty genetyczne

Anna Sułek-Piątkowska, Marta Rajkiewicz, Wioletta Krysa 96

Postacie dziedziczne choroby prionowej

Jacek Zaremba, Janusz Zimowski, Jerzy Kulczycki 97

Badania molekularne w chorobie Huntingtona i ataksjach rdzeniowo-mózdkowych

Wioletta Krysa, Anna Sułek, Marta Rajkiewicz

Zakład Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Choroba Huntingtona (HD) i grupa ataksji rdzeniowo-mózdkowych (SCA) o dziedziczeniu autosomalnym dominującym należą do zwyrodnieniowych chorób układu nerwowego, zazwyczaj o późnym wieku wystąpienia pierwszych objawów klinicznych.

Dotychczas wyróżniono i opisano około 30 typów SCA, wśród których dla blisko 20 zidentyfikowano geny i molekularne defekty powodujące objawy kliniczne tych ataksji. Natomiast molekularny czynnik etiologiczny HD — mutacja dynamiczna prowadząca do ekspansji powtórzeń CAG w genie *IT15* — został zidentyfikowany w 1993 roku.

Mutacja dynamiczna polegająca na ekspansji charakterystycznego krótkiego motywu powtarzających się sekwencji mikrosatelitarnych w określonym genie po raz pierwszy została opisana w 1991 roku w dwóch jednostkach chorobowych. Pierwszą z nich była choroba Kennedy'ego (rdzeniowo-opuszkowy zanik mięśni — SBMA, OMIM 313200) i gen *AR* (*androgen receptor gene*) z nią związany, w którego rejonie kodującym stwierdzono obecność ekspansji trójnukleotydu powtórzeń CAG. W drugiej, znanej jako zespół kruchego chromosomu X (*fragile X* — FraX, OMIM 300624), niestabilną sekwencję mikrosatelitarną CGG zlokalizowano w niekodującym fragmencie genu *FMR1* (*fragile X mental retardation gene*1). Odkrycia dokonane na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat pozwoliły na przyporządkowanie do grupy chorób wywołanych mutacjami dynamicznymi, oprócz SBMA i FraX, jeszcze 17 innych zespołów chorobowych, do których należy między innymi 9 typów SCA i DRPLA (zanik jąder zębatych czerwiennych, gałek błędnych i ciał podwzgórzowych Luyisa — *dentatorubral pallidoluyisian atrophy*), a także wspomniana powyżej choroba Huntingtona i choroba fenotypowo podobna do HD — HDL-2 (*Huntington's Disease Like 2*, OMIM 606438), jak również dystrofie miotoniczne typu 1 i typu 2 (DM1 OMIM 160900 i DM2 OMIM 602668).

Wrzaz z odkryciem genów i mutacji odpowiedzialnych za wystąpienie objawów HD i poszczególnych ataksji rdzeniowo-mózdkowych została także szczegółowo scharakteryzowana struktura tych *loci*. Do najbardziej znamienych cech zalicza się wysoki polimorfizm liczby powtórzeń trójnukleotydu (SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12) i pentanukleotydu w SCA10 i SCA31, zarówno w zdrowej populacji, jak i w grupie pacjentów. Na podstawie licznych publikacji i opracowań dla każdej z tych jednostek chorobowych ustalono swoiste zakresy prawidłowe i patogene, które mają unikalne cechy rozkładu i różnice w liczbie powtórzeń między allelami normalnymi i chorobotwórczymi. Specyficzny zakres prawidłowej, stabilnej liczby powtórzeń w większości nie przekracza 40 powtórzeń, z wyjątkiem SCA6, w której już 19 powtórzeń wywołuje objawy chorobowe. Najmniej zróżnicowane, jednodobalne, rozkład liczby powtórzeń CAG cechuje *locus ATXN2* (SCA2), w którym niewiele alleli ma ich więcej

lub mniej niż 22 (95–98%), natomiast dla alleli genu *ATXN3* (SCA3), obserwuje się szeroki dwu- lub trzymodalny rozkład liczby powtórzeń.

W sześciu typach SCA i w DRPLA molekularny defekt polega na ekspansji niestabilnych powtórzeń CAG, kodujących aminokwas glutaminę w obrębie otwartej ramki odczytu genu, co na poziomie białka prowadzi do powstania wydłużonej domeny poliglutaminowej. Dlatego też nazwano je poliglutaminopatiami i zalicza się do nich: SCA1, SCA2, SCA3/MJD (*Machado-Joseph disease*), SCA6, SCA7 i SCA17/HDL4 (*Huntington's disease-like 4*). Druga grupa obejmuje ataksje rdzeniowo-mózdkowe wywołane także przez mutacje dynamiczne, ale zlokalizowane poza regionem kodującym chorobotwórczego genu. Należą do niej SCA8, SCA10, SCA12 i ADCA (*autosomal dominant cerebellar ataxia*), sprzężona z *locus* na chromosomie 16q22.1 (16q-ADCA; SCA31). Patomechanizm tych jednostek chorobowych wiąże się ze zmianami w ekspresji genów (SCA12 i 16q-ADCA) lub tzw. efektem *RNA-gain of function* (SCA8 i SCA10). W SCA8 istnieje wiele kontrowersji; niska korelacja lub nawet jej brak, między występowaniem wydłużonej sekwencji CAG i objawami ataksji u niektórych członków rodzin z SCA8, a także obecnością alleli SCA8 z zakresu nieprawidłowego w badanych chromosomach kontrolnych, nie pozwala na jednoznaczną interpretację wyników badań genetycznych, szczególnie u bezobjawowych nosicieli ekspansji w tym *locus*.

Diagnostyka molekularna choroby Huntingtona i SCA, powodowanych ekspansją powtórzonych motywów opiera się na reakcji PCR, w której to rejony odpowiednich genów są amplifikowane przy zastosowaniu fluorescencyjnie oznakowanych starterów flankujących polimorficzne obszary *loci* poszczególnych jednostek chorobowych.

Następnie produkty reakcji są poddawane rozdzielaniu elektroforetycznemu oraz ocenie wielkości otrzymanych fragmentów DNA względem wewnętrznego markera wielkości.

W teście genetycznym w kierunku choroby Huntingtona stosuje się dwie pary starterów: pierwsza HD1/HD3 flankuje rejon genu obejmujący powtórzenia CAG, a druga para Hu3/HD1 flankuje rejon powtórzeń CAG i CCG. Analiza przyległego polimorficznego obszaru CCG jest głównie stosowana w przypadkach, gdy badanie z pierwszą parą starterów wykazuje obecność tylko jednego prawidłowego fragmentu. Taki wynik może wskazywać, że osoba poddająca się badaniu jest homozygotą dla obszaru powtórzeń CAG lub też że drugi allel genu nie uległ amplifikacji z powodu dużej ekspansji tego trójnukleotydu. Dodatkowa analiza obszaru zawierającego powtórzenia CCG pomaga, w większości przypadków, ustalić jaki jest rzeczywisty genotyp osoby badanej.

Jak wspomniano wyżej *loci* HD i SCA cechują się polimorfizmem powtórzonych motywów, a ponadto zmienność alleli niektórych genów dotyczy także typu i lokalizacji tzw. sekwencji przerywających. Mimo że zwyczajowo wynik analizy molekularnej w poliglutaminopatiach podaje się jako liczbę zwiokrotnionej jednostki, to pewne geny mają przerywniki, jak np. CAA kodujący również glutaminę w genie *ATXN2* (SCA2) lub CAT właściwy dla histydyny występujący w genie *ATXN1* (SCA1). Sekwencje przerywające występują w liczbie od 1 do 3, a w rzadkich przypadkach wykazano ich brak w grupach kontrol-

nych z różnych populacji. Uważa się, że ich obecność sprzyja zachowaniu stabilności regionów zawierających STR (*short tandem repeats*) poprzez zredukowanie możliwości tzw. ślizgania się polimerazy podczas replikacji, uniemożliwianie tworzenia się struktur „ślizgającego się DNA” lub zmniejszanie podatności pojedynczych nici DNA na tworzenie trwałych struktur drugorzędowych. Brak przerwników u osób dotkniętych SCA1 lub SCA2 świadczyć może o ich wpływie na prawidłową strukturę tych *loci*, jednak znane są sporadyczne przypadki pacjentów, u których zachowały się sekwencje przerywające. Przykładem może być japoński pacjent z SCA1, z ekspansją powtórzeń CAG od końca 5', u którego zachowały się sekwencje przerywające [(CAG)₄₅CATCAGCAT(CAG)₁₀] lub indyjski pacjent z SCA2, z ekspansją powtórzeń od końca 5' i zachowaną sekwencją przerywającą [(CAG)₂₄CAA(CAG)₈].

W badaniach kilku wybranych grup kontrolnych wykazano ponadto istnienie związku konfiguracji i liczby przerywników w *loci* SCA1 i SCA2 z częstością występowania tych ataksji w poszczególnych populacjach.

Znaczenie kliniczne premutacji w genie *FMR1*

Marta Rajkiewicz, Anna Sulek-Piątkowska, Wioletta Krysa

Zakład Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Gen *FMR1* zlokalizowany jest na chromosomie X w pozycji Xq27.3, cechuje go występowanie w obszarze promotorowym, w części niekodującej genu regionu polimorficznego zawierającego powtórzenia CGG.

Odcinki DNA składające się z nukleotydów w układzie CNG cechuje prawdopodobieństwo utraty stabilności w procesie dziedziczenia międzypokoleniowego. Zjawisko to, określane jako mutacja dynamiczna, może także wystąpić w dziedziczeniu genu *FMR1*. W populacji ogólnej sekwencja CGG wykazuje polimorfizm i obejmuje od 6 do 60 powtórzeń. Najczęściej obserwuje się allel z 30 powtórzeniami.

W związku z możliwą ekspansją nukleotydów CGG w genie *FMR1* można wyróżnić także dwa zakresy patogene: premutację obejmującą od 60 do 200 CGG oraz pełną mutację związaną z ekspansją powtórzeń CGG > 200.

Pełna mutacja w genie *FMR1* związana jest z występowaniem zespołu kruchego chromosomu X (FXS, *fragile X syndrome*) — najczęstszej monogenicznie uwarunkowanej przyczyny niepełnosprawności intelektualnej. Zespół FXS został opisany po raz pierwszy w 1943 roku jako zespół Martina i Bella. Po sklonowaniu genu *FMR1* w 1991 roku został włączony do grupy chorób powodowanych mutacjami dynamicznymi.

Obserwowane w tym zespole objawy są następstwem utraty funkcji genu z powodu jego całkowitej metylacji, a w efekcie brakiem funkcjonalnego białka FMRP (*fragile X mental retardation protein*). Białko to bierze udział w dojrzewaniu neuronów. Jego wzmoczoną ekspresję obserwuje się także w spermatogoniach. O roli FMRP w rozwoju i funkcjonowaniu synaps świadczy jego obecność w polirybosomach związanych z retikulum endoplazmatycznym

oraz w wolnych rybosomach u podstawy i wzdłuż dendrytów.

Pełna mutacja w genie *FMR1* i związany z nią zespół FXS są dobrze poznane. Od kilku lat trwają jednak badania nad pośrednim, ale już patogennym zakresem powtórzeń CGG określanym jako premutacja.

Do niedawna uważano, że nosiciele premutacji są bezobjawowymi nosicielami; cechuje ich podwyższone ryzyko urodzenia dziecka z FXS.

Jednak w 2001 roku wykazano, że mężczyźni z premutacją w genie *FMR1* (60–200 CGG) mają objawy zupełnie odrębnej od FXS choroby neurodegeneracyjnej: zespołu drżenia i ataksji związanego z kruchym chromosomem X (FXTAS, *fragile X associated tremor ataxia syndrome*). Ponieważ częstość premutacji w populacji ogólnej wynosi 1/250 kobiet i 1/800 mężczyzn, szacuje się, że częstość występowania FXTAS wynosi 1 na 3000 mężczyzn po 50. rż. Obserwowane objawy kliniczne to przede wszystkim drżenie zamiarowe, ataksja chodu, neuropatia obwodowa, parkinsonizm, zaburzenia psychiczne, w tym zaburzenia funkcji poznawczych odpowiadające otępieniu czołowo-podkorowemu. Ze względu na sprzężony z chromosomem X typ dziedziczenia choroba ta obserwowana jest przede wszystkim u mężczyzn.

W badaniach neuroobrazowych obserwuje się uogólniony zanik mózgu, a w badaniu neuropatologicznym stwierdza się obecność eozynofilnych, ubikwityno-pozytywnych inkluzji zlokalizowanych w neuronach i astrocytach mózgu.

Badania prowadzone wśród osób z premutacją w genie *FMR1* wskazują, że zespołem FXTAS dotknięta jest 1/3 nosicieli. Częstość ta wzrasta znacznie wraz z wiekiem nosicieli premutacji i u osób po 70. rż. wynosi ponad 50%. Obserwuje się także wzrost penetracji wraz ze wzrostem liczby powtórzeń CGG.

W odróżnieniu od pełnej mutacji, gdzie dochodzi do zablokowania transkrypcji poprzez metylację i w efekcie utratę funkcji genu, premutacja prowadzi najpewniej do zmiany funkcji genu w wyniku nadprodukcji mRNA (tzw. mutacja *RNA gain of function*). Przy nadmiernej transkrypcji obserwuje się prawidłowy lub nieznacznie obniżony poziom białka FMRP. Procesy zachodzące w komórce, mające na celu usunięcie nadmiaru transkryptu mRNA, obejmują przyłączanie do mRNA chaperonów i elementów systemu ubikwityno-proteasomowego, w efekcie prowadzą one do formowania się inkluzji. Proponowane są dwa mechanizmy związane z obecnością wewnątrzkomórkowych inkluzji. Sekwestracja mRNA genu *FMR1*, a wraz z nim innych białek może wywoływać efekt toksyczny, uruchamiać mechanizm stresu komórkowego, a w efekcie proces neurodegeneracji. Druga teoria wskazuje na neuroprotektyny wpływ inkluzji, które „zamykają” w sobie toksyczne mRNA. Mechanizm związany z nadekspresją genu *FMR1*, a w rezultacie z nadprodukcją mRNA, nie jest do końca poznany.

Oprócz zespołu FXTAS z zakresem premutacji związany jest już wspomniany zespół przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajników (FXPOI, *fragile X associated primary ovarian insufficiency*). Zespół ten, określane także jako wtórne wygaśnięcie funkcji jajników, objawia się brakiem owulacji przez okres co najmniej 4 miesięcy (3–6 miesięcy),

przy współwystępowaniu podwyższonego poziomu gonadotropin, w tym utrzymującym się podwyższonym poziomem FSH > 40 IU/l i niskim E_2 < 20 oraz wczesnym wiekiem występowania (przed 40. rż.). Szacuje się, że u 5–6% kobiet z wczesnym klimakterium podłoże genetyczne stanowi premutacja w genie *FMR1*. Ryzyko to wzrasta do 14–20%, gdy w wywiadzie rodzinnym stwierdzony został Zespół Kruchego Chromosomu X. Obserwuje się odwrotną zależność pomiędzy wiekiem zachorowania, poziomem FSH, nasileniem objawów a liczbą powtórzeń CGG.

Patomechanizm defektu molekularnego, który prowadzi do wystąpienia objawów FXPOI nie jest dokładnie poznany.

Należy także dodać, że FXPOI oraz FXTAS obserwowane są u nosicieli premutacji w genie *FMR1* o niedużym zakresie powtórzeń — do 120 CGG.

Wykrycie za pomocą badań genetycznych premutacji/mutacji w genie *FMR1* u jednego z członków rodziny wiąże się z możliwością objęcia danej rodziny poradnictwem genetycznym i zaproponowania poszczególnym jej członkom badań przedobjawowych.

Mając na uwadze występowanie dwóch dodatkowych zespołów związanych z zakresem premutacji, oprócz poradnictwa w kierunku zespołu FXS należy w wywiadzie uwzględnić informacje o możliwości występowania objawów neurologicznych u rodziców i dziadków dzieci z zespołem FXS oraz u kobiet z przedwczesnym wygasaniem funkcji jajników.

Niedowład kruczowy kończyn dolnych — aspekty genetyczne

Anna Sułek-Piątkowska, Marta Rajkiewicz, Wioletta Krysa

Zakład Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Dziedziczna spastyczna paraplegia (SPG), znana także jako choroba Strümpfella-Lorraina, obejmuje grupę chorób o różnym sposobie dziedziczenia: autosomalnym dominującym, autosomalnym recesywnym oraz recesywnym sprzężonym z chromosomem X. Częstość jej występowania określa się na 1,27 do 9,6/100 000 — w zależności od lokalizacji geograficznej.

Spastyczność jest częstą cechą wielu chorób neurologicznych, lecz nawet dziedziczne formy spastyczności są trudne do sklasyfikowania. Obraz kliniczny SPG może przyjmować formy: prostą lub powikłaną. W formie prostej obserwuje się dysfunkcje piramidowych neuronów motorycznych ze spastycznym niedowładem kończyn dolnych. Spastyczność jest często połączona z utratą czucia głębokiego i zaburzeniami ze strony zwieraczy. W formie prostej obserwuje się powolny przebieg choroby oraz znaczne różnice w wieku zachorowania i stopniu nasilenia spastyczności. Schorzenie prowadzi do stopniowego pogarszania zdolności ruchowych i w efekcie do unieruchomienia chorego.

Powikłana forma SPG charakteryzuje się współwystępowaniem dodatkowych objawów neurologicznych, takich

jak: ataksja, niepełnosprawność intelektualna, ośpienie, objawy pozapiramidowe, zaburzenia widzenia i padaczka. Obserwuje się także współwystępowanie objawów nie-neurologicznych, takich jak: zaćma, zwyrodnienie siatkówki, rybia łuska oraz anomalie szkieletu. Współtowarzyszyć mogą także rozwojowe zaburzenia strukturalne w ośrodkowym układzie nerwowym, takie jak: scieńczenie ciała modzelowatego, hiperintensywne zmiany w istocie białej, zanik kory mózgowej i mózdzku.

Postawienie rozpoznania obejmuje ocenę charakterystycznych objawów klinicznych, wywiad rodzinny oraz identyfikację mutacji w którymś z genów związanych z występowaniem SPG.

Zidentyfikowano dotąd ponad 40 genów, których mutacje stanowią podłoże genetyczne objawów klinicznych, 18 z nich zostało opisanych w bazie HUGO i OMIM. Znaczne zróżnicowanie genetycznych uwarunkowań SPG oraz niedostateczna wiedza o typie mutacji warunkujących SPG w pozostałych 22 genach powodują, że potwierdzenie rozpoznania jest możliwe tylko u 30–60% pacjentów, podczas gdy pozostałe przypadki pozostają niezdiagnozowane.

Jeśli choroba występuje rodzinie i obejmuje co najmniej 5 osób nią dotkniętych, istnieje możliwość zastosowania nowoczesnych metod mapowania i identyfikowania nowych genów warunkujących SPG.

Analiza molekularna polega na badaniu genów, w obrębie których mogą wystąpić delecje i mutacje punktowe, przy zastosowaniu technik, takich jak: PCR, MLPA, sekwencjonowanie czy analiza heterodupleksów oraz trawienie enzymami restrykcyjnymi.

Ze względu na sposób dziedziczenia wyróżniono następujące typy SPG:

- 1) formy dziedziczące się autosomalnie dominująco (AD-SPG)** — najczęściej występującą, dominującą mutacją jest rearanzacja w genach SPG4 i SPG3 kodujących białka spastynę i atlastynę. Mutacje te odpowiedzialne są za występowanie około 50% przypadków SPG, głównie formy prostej. Zlokalizowano także 9 kolejnych *loci* warunkujących niepowikłaną formę SPG, m.in. SPG37. Wśród autosomalnych, dominujących mutacji warunkujących SPG wyróżnia się także 4 *loci* odpowiedzialne za złożoną formę choroby: SPG9, SPG17, SPG29, SPG36;
- 2) formy SPG o recesywnym sposobie dziedziczenia (AR-SPG)** — dotychczas zlokalizowano 17 *loci* warunkujących recesywne formy SPG. Częstość występowania tego typu SPG wydaje się niższa w Europie Środkowej, w porównaniu do krajów śródziemnomorskich. Większość z tych mutacji związana jest z powikłaną postacią choroby, a tylko 2 z nich z postacią prostą. Wśród mutacji warunkujących złożoną formę opisano m.in. mutacje w genach:
 - SPG7 — z dominującym zanikiem mózdzku lub ataksją mózdkową z zanikiem nerwu wzrokowego;
 - SPG20 — znana także jako zespół Troyera, z dominującym opóźnieniem rozwoju i niskim wzrostem;
 - SPG21 — znana także jako zespół Masta, z dominującą dyzartrią, dystalnym zanikiem mięśni, przedwczesnym starzeniem się i zaburzeniem funkcji poznawczych;

- SPG23 — (zespół Lisona) z neuropatią obwodową, nadmierną pigmentacją skóry i włosów;
- SPG11, SPG15 — z dominującą niepełnosprawnością intelektualną lub pogorszeniem funkcji intelektualnych, scieżnieniem ciała modzelowatego, neuropatią aksonalną;
- ARSACS (*autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay*) — z dominującą spastyecznością i ataksją, z dyzartrią, oczopląsem i zmianami barwnikowymi siatkówki.

Problemem w różnicowaniu i diagnozowaniu pacjentów z objawami SPG jest niewielka liczba rodzin opisanych z mutacją w danych *loci*, co prowadzi do trudności w ustaleniu korelacji genotyp–fenotyp. Zwiększenie liczby takich rodzin i przypadków opisanych mutacji znacznie ułatwi diagnostykę już opisanych typów SPG oraz rozszerzy możliwości diagnostyki dotychczas niezidentyfikowanych typów choroby.

Przeprowadzenie analizy molekularnej w grupie pacjentów umożliwia także określenie częstości występowania poszczególnych mutacji na danym obszarze geograficznym i opracowanie optymalnego zestawu testów genetycznych. Jest to kluczowym elementem analizy korelacji między genotypem i fenotypem.

Efektywne poradnictwo genetyczne mające m.in. na celu określenie ryzyka zachorowania dla poszczególnych członków rodziny zależy od trafności diagnozy klinicznej, określenia typu dziedziczenia w obrębie danej rodziny oraz od wyniku testu genetycznego.

Diagnostyka molekularna stwarza również możliwość przeprowadzenia badań prenatalnych w kierunku niektórych typów SPG.

Postacie dziedziczne choroby prionowej

Jacek Zaremba, Janusz Zimowski, Jerzy Kulczycki

Zakład Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Choroby prionowe występujące u człowieka i zwierząt charakteryzują się szczególną postacią neurodegeneracji. Kluczową rolę w ich patogenezie odgrywa białko prionowe kodowane przez gen *PRNP*, który został zmapowany na chromosomie 20p12pter. Wśród ludzkich postaci klinicznych chorób prionowych wyróżnia się choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD), Gerstmann-Strauslera-Scheinkera (GSS), rodzinnie występującą śmiertelną bezsenność (FFI, *fatal familial insomnia*) oraz kuru. Choroby prionowe klasyfikuje się ponadto jako nabyte, dziedziczne i występujące sporadycznie. Za czynnik zakaźny uważa się patologiczną izoformę białka prionowego (PrP) cechującą się zmienioną strukturą (konformacją) przestrzenną. Zmieniona forma białka PrP działa jak matryca, na której prawidłowe białko PrP ulega konwersji w izoformę patologiczną. W ciągu ostatnich dwóch dekad głośna stała się odzwierciedlająca postać choroby CJD — tzw. wariant tej choroby

(vCJD) nabytej poprzez spożywanie mięsa zwierząt dotkniętych tzw. chorobą szalonych krów. Choroba ta, choć przebiegająca dramatycznie i nieuleczalna, wydaje się mniej groźna niż przypuszczano, bo w Wielkiej Brytanii, gdzie była najbardziej rozpowszechniona w okresie 1995–2008, zmarły na nią tylko 164 osoby.

Choroby prionowe manifestują się szybko postępującym otępieniem, obecnością objawów mózdkowych, piramidowych i pozapiramidowych, mioklonii oraz charakterystycznymi wysokonapięciowymi, napadowymi wyładowaniami w zapisie elektroencefalograficznym. W obrazie neuropatologicznym stwierdza się głównie zwyrodnienie gąbczaste, utratę neuronów i gliozę astrocytarną. Częstość występowania CJD w większości krajów świata szacuje się na 1:1 000 000 rocznie.

Częstość występowania postaci dziedzicznych spowodowanych mutacjami w genie *PRNP* ocenia się natomiast na 10–15% ogólnej liczby chorób prionowych u człowieka.

Ludzki gen *PRNP* składa się z dwóch eksonów, przy czym cała otwarta ramka odczytu mieści się w obrębie drugiego, większego eksonu.

Kodony 51-91 domeny N-końca zawierają region 5 powtórzeń: pierwsze z nich 9-peptydowe i cztery następne 8-peptydowe. Mutacje punktowe powodujące dziedziczne choroby prionowe znajdują się w obrębie domeny C-końca. Inny rodzaj dziedzicznych mutacji u człowieka stanowią oktapeptydowe insercje w obrębie w/w regionu powtórzeń w domenie N-końca genu *PRNP*. Dziedziczna postać ludzkiej choroby prionowej przekazywana jest w sposób autosomalny dominujący. Wydaje się jednak, że penetracja zmutowanego genu *PRNP* jest niepełna, ponieważ, jak się ocenia, 40% przypadków dziedzicznej postaci choroby prionowej występuje sporadycznie. Bardzo ważną cechą genu *PRNP* jest polimorfizm metionina/walina w kodonie 129 tego genu (c.385A>G), który może mieć decydujące znaczenie w podatności na choroby prionowe. W materiale zebranym w ciągu wielu lat przez jednego z nas (J.K.), zidentyfikowanym na podstawie badań neuropatologicznych (łącznie 57 przypadków) oraz wśród innych przypadków skierowanych do Zakładu Genetyki IPiN z podejrzeniem choroby Creutzfeldta-Jakoba lub innych chorób neurodegeneracyjnych przebiegających z otępieniem, takich np. jak choroba Alzheimera, choroba Huntingtona, zidentyfikowaliśmy łącznie 8 rodowodów z dziedziczną chorobą prionową, w tym: pięć rodowodów z najczęstszą znaną mutacją E200K oraz po jednym rodowodzie z mutacjami D178N, P102L i z insercją 6 powtórzeń oktapeptydowych (6-OPRI). Jeden przypadek z mutacją P102L (z tego samego rodowodu) opisany był już poprzednio, jako zespół GSS. Wszystkie wykryte przez nas mutacje należą do najczęstszych występujących na świecie w przypadkach dziedzicznych chorób prionowych.

Autorzy zwracają uwagę na fakt, że choroby prionowe są jedną z najczęstszych przyczyn dziedzicznego otępienia o wczesnym początku.

Praca finansowana z grantu MNiSW N401 007 031/0134

