

NÖROLOJİDE MOLEKÜLER GENETİK

Ayla Günlemez* • Gülhis Deda*

ÖZET

Moleküler genetiğin klinikte kullanıma girmesi ile pek çok nörolojik hastalığın etyopatogenez ilişkisi aydınlanmaya başlamıştır. Bu derlemede sık görülen nörolojik hastalıklardan müsküler distrofiler ve epilepsinin moleküler genetiğinden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler. Epilepsi, Moleküler Genetik, Müsküler Distrofi

SUMMARY

Molecular Genetics in Neurology

Since the use of molecular genetics in clinical neurology, the etiologia-pathogenesis relation could be well understood in neurologic diseases. In this text the molecular genetics of muscular dystrophies and epilepsy are discussed.

Key Words: Epilepsia, Molecular Genetics, Muscular Dystrophy

Moleküler genetiğin klinikte kullanıma girmesi, git-tikçe daha çok sayıda hastalığın incelenmesine olanak vererek, etyoloji-patogenez ilişkisinin aydınlanmasını sağlamış, tanı ve tedavide yeni ufuklar açmıştır.

Moleküler genetiğin klinik nörolojide kullanılması ise 1983 yılında Gusella ve arkadaşlarının, 4. kromozomda Huntington hastalığı genini göstermesi ile başlamıştır (1-5). Her kromozomun linkage analizi ile, o hastalığa ait genin, kromozomal lokalizasyonu belirlenmekte, gen klonlandıktan sonra da, genin ürünleri identifiye edilebilmektedir. Reverse genetik de denilen bu yaklaşım Duchenne Müsküler Distrofi (DMD), nörofibromatozis I, dejeneratif beyin hastalıkları gibi pek çok nörogenetik hastalığın incelenmesinde başarıyla kullanılmış, 1992 yılında toplam 129 nörolojik hastalığın geni hastalanmıştır (2,3,4).

Bu makalede; pediatrik nörolojide en sık karşılaştığımız hastalıklardan epilepsi ve müsküler distrofilerin, moleküler genetik dalındaki gelişmeleri özetlenmiştir.

DUCHENNE VE BECKER MÜSKÜLER DİSTROFİDE MOLEKÜLER GENETİK

Duchenne ve Becker müsküler distrofiler X'e bağlı ressesif geçişli, progressif kas güçsüzlüğü ile karakteri-

ze nöromüsküler hastalıklardır. DMD insanda X'e bağlı geçiş gösteren hastalıkların en sık görüleni olup, insidansı 3500 canlı erkek doğumda 1, prevalansı tüm popülasyonda 100.000 de 1'dir. Yine insanda bilinen en sık spontan mutasyon hızına sahip hastalık olup, erkekte her jenerasyonda 10.000 gamette 1 mutasyon gerçekleşir ve aile öyküsü olmayan vakaların 1/3'ü yeni mutasyonlar sonucu oluşur (6).

Duchenne müsküler distrofide kas güçsüzlüğü genellikle 2-3 yaşlarında başlar. Hasta çocuklar koşarken, merdiven çıkarken zorlanırlar ve genellikle postür bozuklukları, lomber lordozda artış, baldır kaslarında genişleme vardır. Kas güçsüzlüğü özellikle alt ekstremiteden başlamak üzere, proksimal ekstremitelerde kaslarında belirgindir, ve kalp kası da etkilenir. DMD'lerin yaklaşık %30'unda mental retardasyon da eşlik eder. Hastalar yaklaşık 12 yaşlarında tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelirler ve 2. dekadın erken döneminde kaybedilirler (6,7).

Becker müsküler distrofi de (BMD) benzer prezantasyonla başlar; fakat klinik gidiş daha ılımlı olup, kas güçsüzlüğü daha hafiftir ve daha az progressiftir. BMD'li hastalar 20-30 yaşlarına kadar bağımsız yaşayabilirler ve genellikle yaşam süreleri daha uzundur.

* A. Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

intermediate grup olarak isimlendirilen hastalarda ise klinik progresyon, hafif DMD, ciddi BMD özelliklerini taşır. BMD'den DMD'ye kadar uzanan bu 3 klinik fenotip grubu da allelik olup, tek gendeki mutasyonla oluşur (6-8).

Son yıllara kadar DMD-BMD'nin tanısı klinik prezentasyon, serum kreatin kinazında (CK) yükseklik, elektromyografi ve kas biyopsisinde miyopatik değişikliklere dayanılarak konulmaktaydı. 1985 yılında tipik DMD bulguları gösteren iki kız hasta ve daha sonra multipl X'e bağlı kalıtsal hastalıkları olan DMD'li bir erkek hastada ilk kez X kromozomunda ; Xp 21 delesyonu saptandı. 1986 yılında "DMD GENİ", 1987 yılında da bu genin ürünü olan "DİSTROFIN" proteini tanımlanmıştır. Bu süreç içinde moleküler genetik müsküler distrofinlerin patogenezinin aydınlanmasında, tanısında, prognozun belirlenmesinde, taşıyıcının ve prenatal tanının yapılmasında önemli yer almaya başladı (8-9).

DİSTROFIN GENİ

2400 kb.lık distrofin geni, insanda bugüne kadar tanımlanmış en büyük gen olup, 14000 nükleotid içeren mRNA ve 79 ekzondan oluşur. X kromozomunun kısa kolunda, p21 bandında lokalizedir. Distrofin gen transkripsiyonunda bilinen 5 farklı promotör vardır. Kas, kortikal ve purkinje hücreleri 427 kD'lik distrofinin transkripsiyonunu yaparken, 2 promotorda C terminal farklılığıyla 71 kD ve 116 kD'lik distrofin isoformlarını ekspres eder,

427 kD'lik distrofin proteini esas olarak kas ve daha az oranda beyinde glial ve nöronal hücrelerden ekspres edilir. Daha az miktarlardaki 71 kD'lik distrofin ise kas hariç birçok dokudan, 116 kD'lik distrofin de schwann hücre membranından ekspres edilir. Distrofinin santral sinir sistemindeki ekspresyonu, DMD'li hastalardaki %30'luk mental retardasyon birlikteliğini kısmen açıklamaktadır (6,9,10).

Distrofinin Yapı ve Fonksiyonu

Distrofin 3685 a.a. içeren 427 kD'lik bir proteindir. Sarkolemanın iç yüzeyinde yerleşmiştir. Karboksiterminal, N terminal, üçlü heliks ve sisteinden zengin bölge olmak üzere 4 bölgeden oluşur. Distrofin N terminali ile aktine bağlanırken, karboksi terminali ile distrofin asosiyasyon proteinleri (25 kD'lik ve 50 kD'lik DAP) ve distrofin asosiyasyon glikoproteinlere (35, 43, 50, 156 kD'lik DAGP) bağlanır. DAGP'ler distrofinin sarkolemma ile ilişkisini sağlarlar (6,11), (Şekil 1) (11).

Distrofin-DAGP kompleksinin görevi spektrinin kapiller geçişte eritrosit membranının bütünlüğünü korumasına benzer şekilde, tekrarlayan kontraksiyonlarda kas hücre membranının bütünlüğünü korumaktır. Distrofin eksikliğinde kontraksiyonların indüklediği membran hasarlarına duyarlılık artar. Beyinde de benzer olarak distrofin eksikliğinde hipoksiye duyarlılık artar. Sonuçta hücre membranının frajilitesi artar ve bütünlüğü bozulur, hücre ölüme gider (9-11).

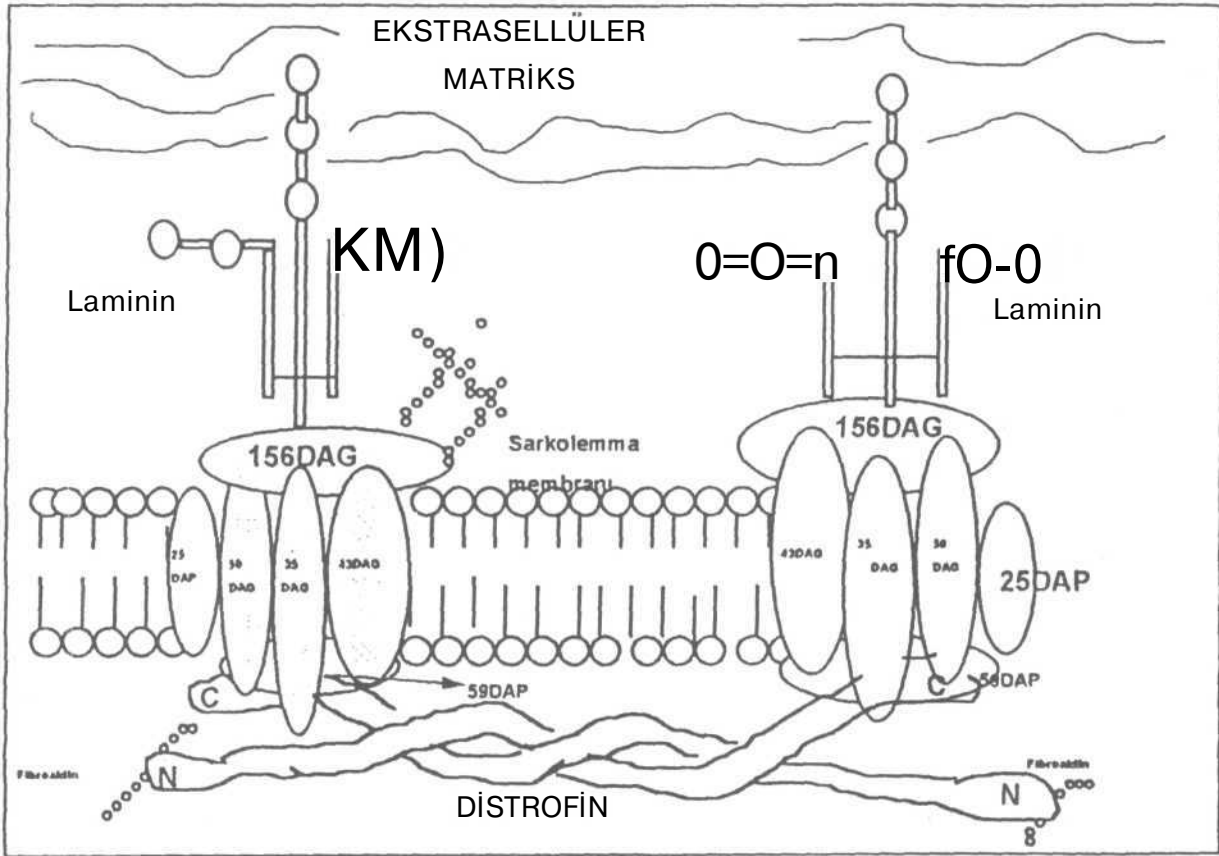
Duchenne ve Becker müsküler distrofilerde yapılan moleküler genetik çalışmalarda, hastaların %60-65'inde delesyon, %5'inde parsiyel gen duplikasyonu saptanırken, %30-35'inde delesyon veya duplikasyon saptanmamıştır. Distrofin geninin büyük olması nedeniyle, saptanması güç olan nokta mutasyonların, bu %30-35'lik grupta hastalığın nedeni olduğu düşünülmekte ve sayıları giderek artan nokta mutasyonlar bildirilmektedir (6).

Distrofin gen mutasyonları sonucu, distrofin proteini tam olarak sentezlenememekte ve sarkolemmal stabilite bozularak kas hücresi nekrozlarına neden olmaktadır. DMD ve BMD'li hastalarda mutasyonlar incelendiğinde delesyonun büyüklüğü ve yeri açısından bir fark saptanamamıştır. Aynı mutasyonun farklı fenotiplerde klinik vermesi Monaco ve arkadaşları tarafından açıklanmaktadır (6,11). Buna göre distrofin gen delesyonunda translasyon için başlangıç kodonu korunmuşsa (inframe delesyon) ve distrofin-DAGP kompleksi ilişkisi bozulmamışsa fenotip daha ılımlı, BMD şeklinde olmaktadır. Translasyon başlangıç kodonu delesyona uğramışsa (out frame delesyon) klinik daha ciddi DMD şeklinde olmaktadır.

Normal kas dokusunda sinir-kas kavşağında lokalize olan ve ütrophin adı verilen, distrofin homologu bir madde mevcuttur. Ütrophinin görevi sinir-kas kavşağındaki membran iskelet organizasyonunu sağlamaktır. Müsküler distrofil hastaların bir kısmında, normal kastan farklı olarak sinir-kas kavşağı dışındaki sarkolemmada da ütrophin ekspresyonu gösterilmiştir. Bu hastalarda ütrophinin, sarkolemmada beta-dystroglikanın C-terminusuna bağlanarak (distrofinin C terminusu ile %80 benzerlik gösterir) distrofin eksikliği kompanse etmeye çalıştığı düşünülmektedir (11,12).

Otozomal Resesif Müsküler Distrofiler

X'e bağlı müsküler distrofilere klinik ve laboratuvar olarak tamamen benzeyen 2 grup otozomal resesif geçişli müsküler distrofi grubu tanımlanmıştır.



Şekil 1. Distrofin-Glikoprotein Kompleksinin Şematik Modeli (11)

1. Çocukluk Çağının Otozomal Recessif Ciddi Müsküler Distrofisi (SCARMD)

İlk olarak Kuzey Afrika daha sonra da Avrupa ülkelerinde çok sayıda vaka bildirilmiştir. Fenotip ciddi BMD özellikleri taşımaktadır. Her iki seks te etkilenmekte; 5-10 yaşlarında alt ekstremitelerden başlayan kas güçsüzlüğü ortaya çıkmakta ve baldır kaslarında hipertrofi gelişmektedir. Mental retardasyonun bildirilmediği bu hastalar erken dönemlerde kardiyomyopati nedeniyle kaybedilebilmektedir. Elektromyografi ve kas histolojisinde DMD'ye benzer olarak miyopatik değişiklikler olmaktadır.

İmmünohistokimyasal çalışmalarda bu hastalarda DMD-BMD den farklı olarak distrofin normaldir. Hastalığın patogenezinde distrofin asosiyelik glikoproteinlerden olan, 50 DAC da eksiklik sorumludur. Distrofin normal olmasına karşın, distrofin-DAGP kompleksinin ilişkisi bozulmakta ve sarkolemmal fonksiyon bozukluğu gelişmektedir. DMD'li hastalarda da 50 DAG'da eksiklik olabilmekte, fakat bu distrofin eksikliği ile birlikte görülmektedir. SCARMD'li hastaların genetik incelemelerinde 13. kromozomda hastalığın geni hastalanmıştır (10,11).

2. Fukuyama Tipi Konjenital Müsküler Distrofi (FCMD)

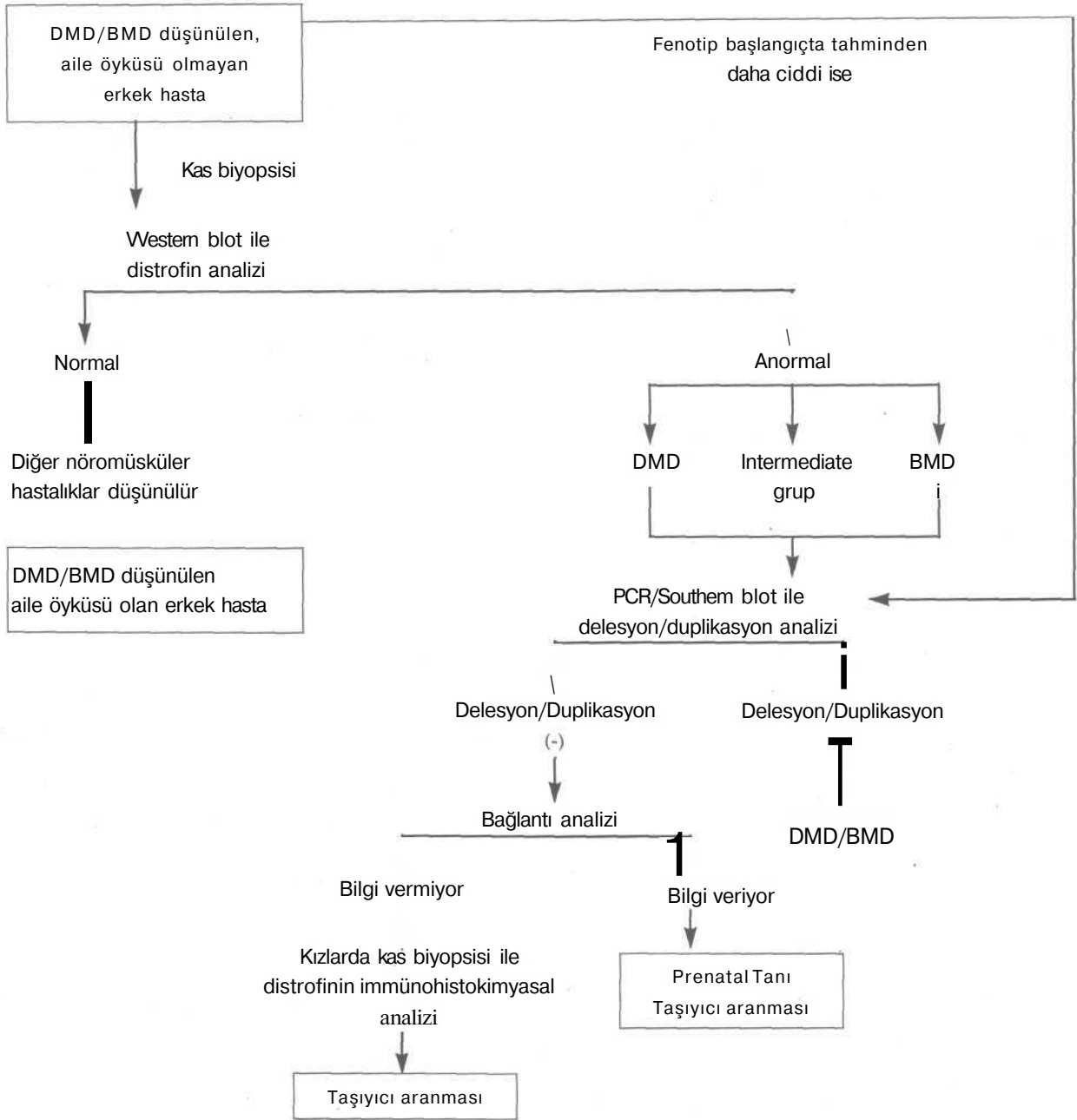
Japonya'da sık olarak bildirilmekte ve müsküler distrofi yanında beyin anomalileri de eşlik etmektedir. Hastaların büyük kısmında kasta normale yakın düzeylerde distrofin ekspresyonu yapılabilmektedir. Patogenezinde distrofin asosiyelik proteinlerde ekspresyon bozukluğu bildirilmektedir (11).

MÜSKÜLER DİSTROFİLERDE MOLEKÜLER TANI PROTOKOLÜ

Duchenne müsküler distrofi ve BMD'de tanı semptom ve bulgulara, serum CK'da artışa, kas biyopsisi ve EMG'deki miyopatik bulgulara dayanılarak konulabilir. Ailede X'e bağlı geçiş öyküsü de tanıyı destekleyicidir. Aile öyküsü olmayan DMD-BMD'li hastalarda, tanıda güçlük olan hastalarda, taşıyıcıların saptanmasında, prenatal tanı veya prognozun belirlenmesinde ise ileri moleküler tanı yöntemlerinin yapılması gereklidir (Şema 1), (6).

Moleküler tanıda esas olarak 3 yöntem kullanılmaktadır.

Şema 1. Müsküler Distrofilerde Moleküler Tanı Protokolü



1. Delesyon-Duplikasyon Analizi

Delesyon mutasyon oranının fazla oranda görülmesi nedeniyle %65-70 oranında direk genetik tanıyı koydurabilir. Distrofin cDNA probları ile mutasyon saptandığında hata oranı çok azdır ve tanıyı koydurur.

DNA Southern blotting veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri ile analiz edilebilir. Son yıllarda fazla sayıda distrofin primerlerinin kullanılmasıyla beraber PCR, daha duyarlı olması, radyoizotop

kullanılmaması ve 1-2 günde sonuç alınabilmesi nedeniyle southern blotting yöntemine tercih edilmektedir. DNA analizi hastadan alınan kan, doku örneğinden ve prenatal tanıda korion villüs biyopsisi ya da amniosentez materyalinden yapılabilir (6).

2. Linkage analiz (Bağlantı analizi)

Hasta ve aile bireylerinin 'Restriction fragment length polymorphism (RFLP)' yaklaşımıyla DNA düze-

yinde genetik polimorfizmleri belirlenir. Ailenin genotip yapısı incelenerek, indirek olarak riskli genotip bulunur. Bu yöntem özellikle delesyon veya duplikasyon saptanamayan %35'lik hasta grubunda prenatal tanı ve taşıyıcının belirlenmesinde yardımcı olur. Yeni mutasyonların varlığında linkage analiz yetersiz kalabilir (6).

3. Western blot tekniği ile distrofin analizi

Poliklonal antidistrofin antikoları ile beraber kullanıldığında DMD'li hastaların kas dokularında tam ya da tama yakın distrofin eksikliği saptanır. BMD'li hastalarda ise distrofinde azalma veya anormal moleküler ağırlıklı distrofin saptanır. Bu test çok spesifik olup DMD-BMD'nin diğer nöromusküler hastalıklardan ayrımını sağlar. Testin bir avantajı da fenotipin ciddiyetini belirleyebilmesidir. Geniş çaplı incelemelerde DMD'li hastaların distrofin proteini oranlarının %3'ün altında, intermediate grubunda %3-10, BMD'li hastalarda ise %20'nin üzerinde olduğu saptanmıştır.

Bu yöntemin semptomsuz taşıyıcıların belirlenmesinde ve fetal doku örneği gerektirdiği için prenatal tanı da kul'anımı kısıtlıdır. DNA analizi ile tanı konulamayan durumlarda prenatal tanı da U5G eşliğinde kas biyopsisi ile tanı konulan vakalar mevcuttur (6,13).

DUCHENNE-BECKER MÜSKÜLER DİSTROFİDE TEDAVİ

Yaşam kalitesini azaltarak erken dönemde ölüme neden olan DMD'de etkin bir tedavi yöntemi henüz yoktur. Genetik test ve danışma ile ailevi vakalarda, yeni vaka sayıları azalmış, fakat yüksek mutasyon oranı nedeniyle genetik tarama hastalığın sıklığında sadece %50'lik azalma sağlayabilmiştir. Bu nedenle etkene yönelik, kesin tedavi yöntemlerinin bulunması, halen çözülmesi gereken bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (9).

Günümüzde rehabilitasyon ve prednizon tedavisiyle (0.75-1.5 mg/kg) sadece semptomatik tedavi yapılmakta ve en fazla 3 yıllık bir mobilite sağlanabilmektedir (14). Nedene yönelik olarak; myoblast transplantasyonu ve gen tedavisi olmak üzere 2 yaklaşım üzerinde durulmaktadır.

Myoblast transplantasyonunda normal donörden alınan kas oiyopsi materyali intramusküler olarak hastaya enjekte edilmekte ve normal distrofin fonksiyonu sağlanmaktadır. Bu tedavide çok sayıda enjeksiyon gerekmektedir, etkinlik lokalize ve düşük oranda olmakta, ayrıca immün bariyer de sorun yaratmaktadır. Pürifiye DNA enjeksiyonları da yine benzer şekilde de-

neysel olarak uygulanmaktadır.

Gen tedavisinde de hastadan hedef hücre alınmakta, gen taşıyan virusla infekte edilmekte ve tekrar hastaya verilmektedir. Bu yöntemle Adenozin deaminaz eksikliğinde ve kistik fibrozisde başarılı sonuçlar alınmıştır. DMD de ise erken dönemde genin bulunmasına karşılık, genin büyük olması, kasların tümüne verilmesinin güç olması gen tedavisinde problem yaratmaktadır.

Tüm bunlara rağmen; nedene yönelik tedavide gelecekte en ümitli olanı, gen tedavisi olarak görülmektedir (9,11,15).

EPILEPSİDE MOLEKÜLER GENETİK

Epilepsi tek başına bir hastalık olması yanında, bir çok nörolojik hastalığında esas klinik bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Epilepsinin ortaya çıkışı, genetik, çevresel ve altta yatan hastalığa bağlı faktörlerin etkisiyle olur. Kalıtım paterni Mendelian (tek geni içerdiğinde), kromozomal, mitokondrial ve multifaktöriyel-polijenik olmak üzere çeşitlidir (16). Tablo 1'de epilepsi ile birliktelik gösteren hastalıkların geçiş özel-

Tablo 1. Epilepsi Birlikteliği gösteren Hastalıklar

A)	Mendelian geçiş özelliği gösterenler
a)	Otozomal dominant geçiş
	- Tuberous sclerosis
	- Benign neonatal konvülsiyon
	- Neurofibromatosis
	- Juvenil myoklonik epilepsi
	- Huntington hastalığı
b)	Otozomal ressesif geçiş
	- Fenilketonüri
	- Pridoksin eksikliği
	- Lipid depo hastalıkları
	- Baltic myoklonik epilepsi
	- Lafora hastalığı
c)	X'e bağlı geçiş
	- Fragil X Sendromu
	- Lesch - Nyhan Sendromu
	- Menkes Sendromu
B)	Kromozomal bozukluklar
	- Down sendromu
	- Trizomi 13, 18, 22
	- Wolf sendromu
	- Parsiyel trizomi 15
	- Cri-du chat sendromu
C)	Mitokondrial DNA mutasyonları
	- Myoklonik epilepsi-ragged red fiber (MERRF)
	- Mitokondrial ensefelomyopati-laktik asidozis, felç sendromu (MELAS)
	- Leber herediter optik atrofi (LHON)
D)	Polijenik-multifaktöriyel geçiş
	- Multipl skleroz
	- idiyomatik jeneralize epilepsi
	- infantil spazm

liklerine örnek verilmiştir (16-18). Bu kalıtsal geçiş yanında bir çok çevresel etmenlerle de (travma, infeksiyon, toksin, metabolik bozukluk, radyasyon) direk olarak ya da genetik olarak DNA mutasyonlarına neden olarak indirek yolla nöbet oluşabilir.

DNA mutasyonlarıyla, gene ait ürünün yapılmasında bozukluk oluşur. Sonuçta nöronda, glial hücrede myelinizasyonda, sinaptik postsinaptik bölgelerde görevli, bir çok protein enzim, lipid, kompleks karbonhidratlar, membran komponentleri gibi elzem maddelerde yapı-fonksiyon bozukluğu gelişir, nöronal eksitabilite artar, nöbet ortaya çıkar (18). Bugüne kadar biyokimyasal bozukluklarla ilgili çok sayıda deneysel çalışma yapılmış, fakat epilepsinin moleküler düzeyde patogenezi tam olarak açıklanamamıştır.

Moleküler patolojideki ilerlemelerle beraber kalıtsal epilepsilerde RFLP (Restriction fragment length polymorphisms) ile DNA analizleri yapılmaya başlanmış ve epilepsi ile asosiyе çok sayıda nörolojik hastalığın gen haritalaması yapılmış, 7 değişik epilepsi geni kromozomda lokalize edilebilmiştir (Tablo 2) (17). Tüm bunlara rağmen epilepside patogenezi-tedavi üzerindeki çalışmalar Adenozin Deaminaz (ADA) eksikliği ve DMD'deki kadar hızlı ve yüzgüldürücü olmamıştır.

İdiopatik jeneralize Epilepsiler

Değişik epidemiyolojik çalışmalarda tüm epilepsilerin %29-53'ünü oluşturduğu gösterilmiştir (16). Juvenil myoklonik epilepsi (JME), çocukluk çağı absans

Tablo 2. Kromozomal Lokalizasyonları Belirlenen Epilepsi Genleri

Epilepsi	Kromozom
* idiopatik jeneralize epilepsiler	
-Juvenil myoklonik epilepsi (EJM1)	→ 6p
- Juvenil myoklonik epilepsi (EJM2)	→ 6. kromozom dışında bir kromozom
- Benign neonatal konvülsiyon (EBN1)	→ 20 q
- Benign neonatal konvülsiyon (EBN2)	→ Muhtemelen 8q
- Çocukluk çağı absans epilepsi	→ 6. kromozom dışında bir kromozom
* Progressif myoklonik epilepsiler	
- Unverricht-Lundborg (Baltic)	→ 21 q
- Unverricht-Lundborg (Mediterranean)	→ 21 q
- Juvenil Gaucher hastalığı	→ 1 q
- Sialidozis tip 1	→ 10 q
* Myoklonus epilepsi-ragged red fiber	→ Mitokondriyal DNA

epilepsi (CAE), ve uyanırken ortaya çıkan grand mal epilepsi en sık görülen formlardır (17).

Juvenil Myoklonik Epilepsi

Adolesan dönemde başlayan myoklonik, tonik-klonik ve absans nöbetlerle karakterize nonprogressif bir epilepsi grubudur. Nöbetler genellikle uyanırken olur, uykusuzluk, yorgunluk, alkolle tetiklenir. JME tek bir klinik sendrom olmasına rağmen, genotipik heterojenitesi olduğuna dair bazı ipuçları vardır.

1. Hastaların bir kısmında (%5) sadece myokloni görülürken, %95'inde myoklonik jeneralize tonik-klonik nöbetler ve 1/3'ünde de absans görülmektedir.

2. JME'li ailelerde EEG'ler birbirinden farklılık göstermektedir.

3. Segregasyon analizleri inkomplet penetrans gösteren otozomal dominant geçişi ve sporadik vakaları göstermektedir.

4. Genetik linkage haritalama JME'de genotipik heterojeniteyi desteklemektedir. JME geninin 6p-21.3 bölgesinde olduğu gösterilmiş fakat bazı ailelerde bu lokusun saptanmaması başka bir gen bölgesinin de olduğunu düşündürmüştür. Bu bulgu da JME nin genetik heterojenitesini desteklemektedir (17).

Benign Familial Neonatal Konvülsiyon (BFNC)

Otozomal dominant geçiş gösterir. BFNC genin 20. kromozomunun uzun kolunda olduğu gösterilmiş fakat yine son yıllarda bazı ailelerde genin 8. kromozomda olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle BFNC'nin da JME gibi genetik heterojenite gösterdiği düşünülmüştür (17,19).

Progressif Myoklonik Epilepsiler (PME)

Unverricht-Lundborg veya Baltik Meditteranean PME

Otozomal ressesif geçişli, myokloniler, uyanırken olan jeneralize, tonik-klonik konvülsiyonlarla karakterize bir hastalıktır. Konvülsiyonlar 6-18 yaşta başlar ve anti-epileptiklere yanıt vermemesi, entellektüel bozukluğun da olması nedeniyle JME de'n ayrıt edilebilir. Her ailede ve ailenin değişik fertlerinde, hastalığın seyri farklı olabilir. Geni her iki tipte de 21 q 22-23 lokalizasyonunda olup aynıdır (17).

Lafora Hastalığı:

Otozomal ressesif geçişlidir. Epileptik nöbetlerde genellikle erken adolesan yaşlarda başlar, ilk nöbet-

den 3-10 yıl sonra da hastalar kaybedilir. Nöbetler jeneralize tonik-klonik veya drop atakla başlar, küçük-asimetrik myoklonik sığramalarla devam eder. Lafora hastalığının geni henüz saptanmamıştır(17).

Normal Ceroid Lipofuscinosis

İnfanıl, juvenil ve erişkin tip olmak üzere 3 tip PME'ye yol açar. Juvenil tipin gen lokusu 16. kromozomda bulunmuştur(17).

Caucher Hastalığı

Gaucher hastalığının sadece juvenil tipi PME'ye yol açar. Glukoserebrosidaz enzim eksikliği sonucu nörotoksik olan glukoserebrosid birikimi olur. Glukoserebrosidaz geni 1q 21, 1q 31 bölgesindedir ve 1148. nükleotidde mutasyon hastalığa neden olmaktadır(17).

Sialidosis Tip I

Nöroaminidaz enzim eksikliği sonucu gelişir. Semptomlar 8-15 yaşlarda başlar. Görmede azalma, stimulusla artan simetrik myokloniler görülür. Sialidosis 10 pter-q23 de mutasyon sonucu oluşur(17).

Myoklonik epilepsi-Ragged Red Fiber (MERRF)

Mitokondrial DNA'daki t-RNA nokta mutasyonu sonucu gelişir. Myoklonus, serebellar ataksi, mitokondrial rnyopati majör bulgu olup sağırılık, optik atrofi eşlik edebilir. En önemli özelliği maternal kalıtım

olup, anne hastalığı tüm çocuklarına verebilirken sadece kız çocuklar, hastalığı 3. nesle aktarabilir. MERRF'de mitokondrial DNA 8344 nükleotidde A->G substitusyonu saptanmıştır ki bu da t-RNA Pseudouiridin loopunu etkilemektedir(17).

EPİLEPSİDE GEN TEDAVİSİ

Gen tedavisi etkilenen organizmaya yeni genetik bilgileri vererek hastalıklı fenotipi düzeltme amacını taşır, ilk gen tedavisi 1992 yılında Anderson tarafından ADA eksikliğinde başarıyla kullanılmıştır(17).

Epilepsi patogenezindeki moleküler genetik çalışmalara rağmen, henüz epilepsinin moleküler mekanizması tam olarak çözülememiştir. Patogenezin aydınlatılmamış olması da gen tedavisinde ilerlemeyi engellemektedir. Yine nöronal hücrelerin invaziv yöntemle alınmış olması ve beyin fonksiyonlarını bozma riski taşıması da sorun olmaktadır. Nöronlar postnatal dönemde bölünmediği için kültürü zor olmakta, retroviral vektörler de DNA replikasyonu olmayan nöronları enfekte edememektedir.

Bu nedenlerle gen tedavisinde kullanılan; hastadan alınan hedef hücrelerin, gen taşıyan viruslarla enfekte edilip tekrar hastaya verilme yöntemi epilepside mümkün olmamaktadır. Viral vektörler kullanılmadan yapılacak gen transferleri nöronal hastalıklar için tedavide bir ümit olacaktır.

Epilepside gen tedavisi için öncelikle patogenezin aydınlatılması ve cevap bekleyen pek çok sorunun çözümlenmesi gerekmektedir (20).

KAYNAKLAR

- Gusella J.-F., Wexler NS., Conneally PM. A polymorphic marker genetically linked to Huntington's disease. Nature 1983, 306: 234-238.
- Rowland LP. The first decade of molecular genetics in neurology: changing clinical thought and practice. Annals of Neurology, 1992, 32 (2): 207-214.
- Martin JB. Molecular genetics in neurology. Annals of Neurology 1993, 34 (6): 757-773.
- Rosenberg RN. An introduction to the molecular genetics of neurological disease. Arch Neurol 1993, 50: 1123-1128.
- Harper PS The human genome project and medical genetics. I. Med. Genet. 1992, 29: 1-2.
- Darras BT. Molecular genetics of Duchenne and Becker muscular dystrophy. The Journal of Pediatrics, 1990, 117(1): 1-15.
- Ionnaccone ST. Current Status of Duchenne Muscular dystrophy. Pediatric Clinic of North America, 1992, 39 (4): 879-894.
- Bindey, E., Brett EM., Emery AE. Muscle disorders I. In: Genetics and Neurology, Longman, Singapore, 1992, 153-196.
- Hoffman EP., Wang J. DMD and the nondystrophic myotonias. Arch Neurol 1993, 50: 1227-1237.
- Padberg GW. The muscular dystrophies and dystrophin. Current Opinion in Neurology 1993, 6: 688-694.
- Matsumura K., Campbell KP. Dystrophin Glycoprotein complex: It's role in the molecular pathogenesis of muscular dystrophies. Muscle Nerve 1994, 17: 2-15.
- Kawajiri M., Mitsu T., Kawar H. Dystrophin, utrophin and -dystroglycan expression in skeletal muscle from patients with becker muscular dystrophy. J. Neuropathol Exp Neurol, 1996, 55, 8, 896-903.
- Küller J.A. Hoffman EP., Fries MH, Galbus MS. Prenatal diagnosis of DMD by fetal muscle biopsy. Hum Genet 1992, 90: 34-40.
- Fenichel CM., Florence JM., Pestronk A. Long term benefit from prednisone therapy in DMD. Neurology 1991, 41: 1874-1877.
- Suhr ST., Gage FH. Gene therapy for neurologic disease. Arch Neurol 1993, 50: 1252-1268.

16. Birci TD. Major Patterns of human inheritance: relevance to the epilepsies. *Epilepsia*, 1994 35 (Suppl 1): 2-6.
17. Delgado-Escueta AV., Serratosa JM., Liu A. and et al. Progress in mapping human epilepsy genes. *Epilepsia* 1994, 35 (Suppl 1): 29-40.
18. Bird TD. Genetic considerations in childhood epilepsy. *Epilepsia* 1987, 28 (Suppl 1): 71-81.
19. Lepperd M., Anderson V.E., Quattlebaum T. et al.: Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989, 337 (16): 647-648.
20. Namara JO. Identification of genetic defects of an epilepsy: Strategies for therapeutic advances. *Epilepsia*, 1994, 35