

MUTAȚIA GENEI NKX6-2 – FACTOR CAUZAL AL ATAXIEI SPASTICE PROGRESIVE ȘI HIPOMIELINIZARE

Viorica Chelban – asistent universitar, Catedra Neurologie nr.2, cercetător științific, Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”

068594520, v.chelban@ucl.ac.uk

Introducere. Combinația dintre spasticitatea progresivă a membrilor și ataxia cerebelară sunt frecvent întâlnite în practica clinică și formează un grup heterogen de tulburări degenerative care sunt clasificate fie ca fiind ataxie spastică pură, sau complexă cu semne neurologice suplimentare. Moștenirea este dominantă sau recesivă autosomală. Zone de hipomielinizare la RMN nu sunt rar observate în caz de ataxie spastică, dar aceasta este, de obicei, ușoară la adulți, și severă, iar uneori chiar fatală la copii. Aici, descriem pentru prima dată un fenotip uman asociat cu mutații în gena NKX6-2 la șapte persoane din trei familii cu origini etnice diferite with cu fenotip spastic-ataxie cu debut precoce.

Material și metode. Folosind o combinație de mapare a homozigotității și secvențierea exomului am cartografiat acest fenotip la nonsense de deleție sau mutații de tip missense în domeniul homeobox în gena NKX6-2.

Rezultate. Două familii au avut boală cu debut din copilărie, cu progresie foarte lentă, și sunt încă în viață în anii '30 / '40, cu caracteristici predominante de ataxie și atrofia cerebelică asupra imaginilor. A treia familie a prezentat o prezentare similară, dar cu debut foarte precoce, asociată cu hipomielinizarea creierului. NKX6-2 este un represor transcripțional cu expresie generală timpurie și întârziată în SNC. Deficiența ortologului său la șoareci are ca rezultat hipomielinizare larg răspândită în creier și nervul optic, și o coordonare slabă a motricității într-un model compatibil cu fenotipul uman observat.

Concluzii. Rezultatele noastre susțin un rol de dezvoltare non-redundant al NKX6-2 la om și pentru prima dată arată că mutațiile NKX6-2 ar trebui să fie luate în considerare în diagnosticul diferențial dintre ataxia spastică și hipomielinizare.