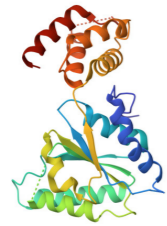


ÚVOD



Ciel': Poukázať na zložitý vzťah medzi génom *SPG7*, patogenézou a variabilným klinickým fenotypom v podobe hereditárnej spastickej paraparézy (HSP) alebo amyotrofickej laterálnej sklerózy (ALS).

KAZUISTIKY

Prezentujeme kazuistiky 4 pacientov, u ktorých sme molekulárne genetickým vyšetrením zistili varianty v géne *SPG7* s klinickým obrazom MND-ALS alebo hereditárnej spastickej paraparézy a ataxie.

Prvý pacient mal klinický obraz spastickej paraparézy, ataxie a poruchy okulomotoriky. Kondukčné štúdie a ihlová elektromyografia bola bez známok poškodenia periférneho nervového systému. MRI vyšetrenie mozgu zobrazilo mnohopočetné lézie v bielej hmote.

Druhý pacient (súrodeneц 1. pacienta) mal v úvode ťažkosti v zmysle slabosti dolných končatín, s následnou progresiou do cerebelárnej ataxie.

Tretí pacient bol od detstva sledovaný pre epileptické záchvaty. V dospelom veku došlo u pacienta k rozvoju progredujúcej zmiešanej kvadruparézy s asymetrickým začiatkom na ľavej dolnej končatine a postupne progredujúcou slabosťou, fascikuláciami a hypotrofiami svalov, dysartriou, dysfágiou charakteru MND/ALS. Klinický a EMG nález spĺňal El Escorial kritériá pre definitívnu formu ALS s progresiou v čase.

Štvrtý pacient mal klinický obraz zmiešanej kvadruparézy s dysfágiou, dysartriou a progredujúcou svalovou slabosťou. Klinický a EMG nález spĺňal kritériá pre ochorenie motoneurónu typu ALS. MR mozgu zobrazilo známky centrálnej pontínnej a extrapontínnej myelinolýzy.

Výsledky molekulárno-genetických vyšetrení

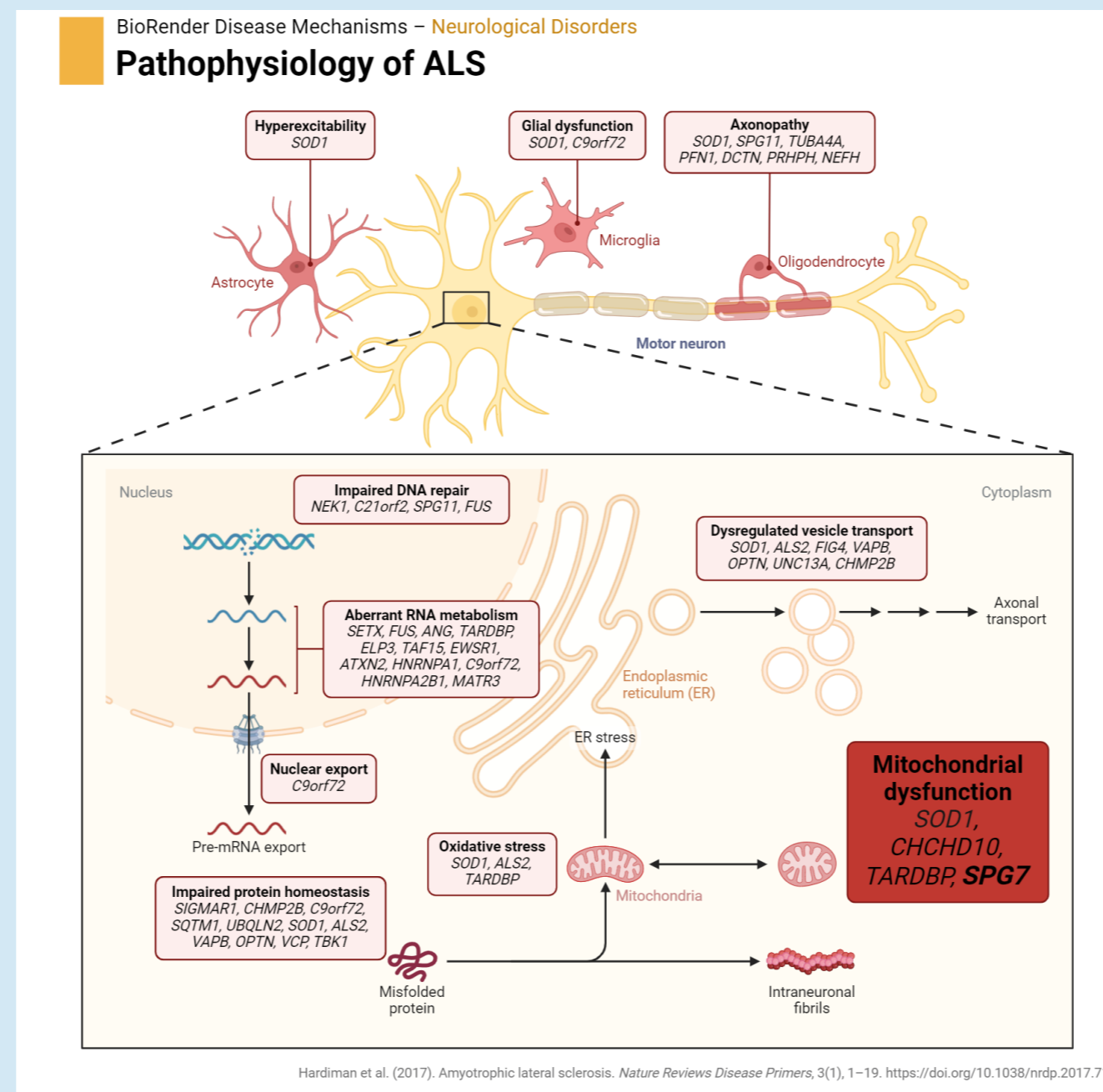
U pacienta č. 1 sa metódou NGS (Next Generation Sequencing) panelu génov pre Hereditárne spastické paraparézy zistila prítomnosť dvoch patogénnych variantov (class 5) v géne *SPG7* v heterozygotnom stave (zložený heterozygot pre varianty c.1529C>T a c.1552+1G>T). Uvedený nález je kauzálny pre **spastickú paraparézu typ 7**.

Ide o dedičnosť autozomovo recesívnu (AR) (OMIM#607259).

Pacient č. 2 mal vykonanou cieleňou segregačnou analýzou vzhľadom na príbuzenský stav s pacientom č. 1 zistený identickú prítomnosť dvoch patogénnych variantov (class 5) v géne *SPG7* v heterozygotnom stave (zložený heterozygot pre varianty c.1529C>T a c.1552+1G>T). Uvedený nález potvrdil ochorenie spastická paraparéza typ 7.

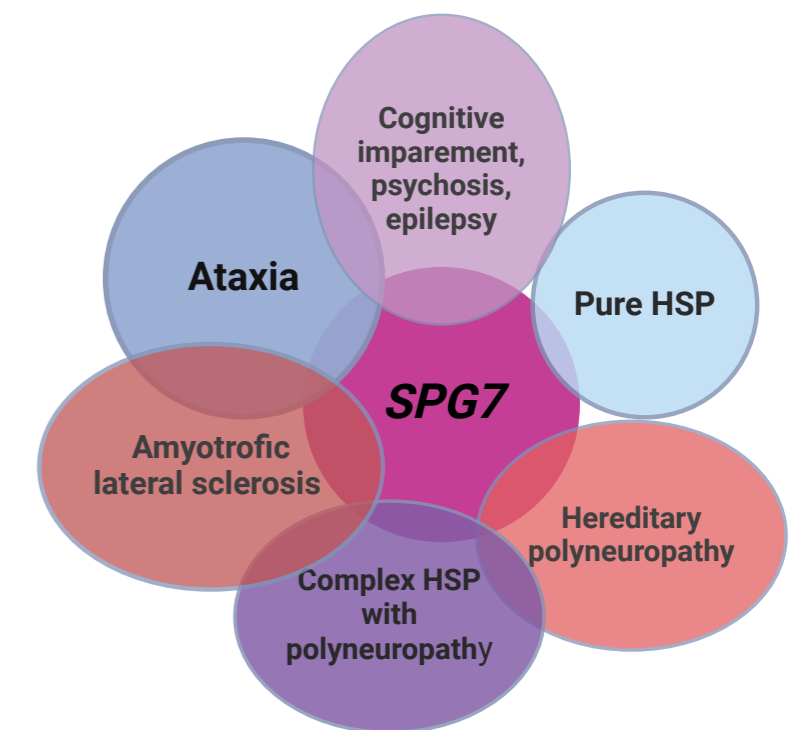
U pacienta č.3 vyšetřovaného metódou klinického exómu (CES) bol identifikovaný pravdepodobný patogénny variant (class 4) c.1045G>A v heterozygotnom stave v géne *SPG7*. Patogénne a pravdepodobne patogénne varianty boli opakovane popísané aj pri sporadickej ALS s typom dedičnosti **AD**- autozomovo dominantná. Nález bol u pacienta vzhľadom na klinický nález záverovaný ako kauzálny.

U pacienta č.4 vyšetřovaného metódou klinického exómu (CES) bol zistený pravdepodobný patogénny variant (class 4) c.2062C>T v heterozygotnom stave v géne *SPG7*, typ dedičnosti **AD**. Nález bol u pacienta vzhľadom na klinický nález záverovaný ako kauzálny.



ZÁVER

- gén *SPG7*, kóduje paraplegín, mitochondriálnu metaloproteázu, podieľajúcu sa na kontrole kvality proteínov a mitochondriálnej funkcii
- varianty v géne *SPG7* v homozygotnom alebo zloženom heterozygotnom stave sa spájajú s hereditárnou spastickou paraparézou. Varianty v heterozygotnom stave sa naopak spájajú s amyotrofickou laterálnou sklerózou. Napriek odlišným klinickým fenotypom HSP a ALS sa objavujú dôkazy, ktoré naznačujú genetické a patologické prekryvanie týchto dvoch neurodegeneratívnych porúch- prostredníctvom účasti *SPG7* génu
- molekulárne genetický prienik poukazuje na jeho kľúčovú úlohu pri udržiavaní integrity a funkcie neurónov
- na začiatku ochorenia môže byť klinický obraz nejednoznačný
- chceme zdôrazniť dôležitosť genetickej konzultácie a testovania u pacientov s nejednoznačnými klinickými prejavmi u neurodegeneratívnych ochorení.
- genetické testovanie a pochopenie genetických väzieb medzi HSP a ALS sprostredkovaných *SPG7* je nevyhnutné pre budúce objasnenie spoločných molekulárnych mechanizmov a identifikáciu potenciálnych terapeutických cieľov pre obe ochorenia.



POĎAKOVANIE

Táto práca vznikla vďaka multidisciplinárnej spolupráci klinických genetikov, neurológov a molekulárnych biológov naprieč slovenskými pracoviskami.