

**Poliglutamin extenzióval járó trinukleotid ismétlődési
betegségek sajátosságainak vizsgálata hazai és nemzetközi
beteganyagon**

Egyetemi doktori (PhD) tézis

Dr. Balikó László Tamás

**Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Orvosi Genetikai Intézet**

Témavezető: Dr. Melegh Béla

Pécs

2008

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

8MW: 8m walk (a végrehajtási idő másodpercekben megadva)

9HPT: 9-hole peg test (a végrehajtási idő másodpercekben megadva)

FRDA: Friedreich ataxia

MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite

PATA: beszéd sebesség mérési vizsgálat, a PATA szó ismétlésének száma 10 másodperc alatt

SARA: Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

SCA: spinocerebelláris ataxia

SCAFI: SCA Composite Functional Index

SD: standard deviáció

UHDRS-IV: Unified Huntington's Disease Rating Scale functional assessment, part IV

ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale

INAS: Inventory of Non-Ataxia Symptoms

HD: Huntington's disease (Huntington chorea)

ADCA: Autoszomális domináns cerebelláris ataxia

DRPLA: Dentato-rubral-pallidoluisian atrophy

1. BEVEZETÉS

A trinukleotid repeat betegségek kutatása az 1990-es évek eleje óta a neurogenetika egyik legdinamikusabban fejlődő területét képezi, melyben számos különböző klinikai kórkép molekuláris genetikai hátterének felderítésére került sor. Munkánk első részeként a Huntington chorea klinikai jellemzőit vizsgáltuk, annak egy gyakran említett, de ritkán vizsgált specifikumát, az öngyilkos magatartás előfordulását a betegek körében.

Nemzetközi kooperáció keretében alkalmunk nyílt részt venni 2004 és 2008 között az EUROSICA nevű EU6 támogatott projektben, mely kilenc ország huszonegy munkacsoportja által szervezett konzorcium. A klinikai ág elsődleges célja a spinocerebelláris ataxiák (SCA) diagnosztizálása, kutatása, és az előrehaladás függvényében esetleges elvek és konkrét javaslatok kidolgozása.

A betegségeket okozó trinukleotid repeatek közül leggyakoribb a CAG triplet, amely a glutamin aminosavat kódolja és ismétlődése egy poliglutamin láncot eredményez. Ebbe a csoportba tartozik az általunk részletesebben vizsgált Huntington chorea, valamint a spinocerebelláris heredoataxiák többsége.

1.1. Huntington chorea

A kórképet 1872-ben George Huntington írta le. A betegség átlagosan 30-40 éves korban kezdődik. Először progresszív mozgászavar lép fel, akaratlan mozgások (chorea) jelentkeznek, majd mentális zavarok alakulnak ki, kognitív hanyatlás kíséri. A betegség előfordulását átlag 3-10/100000 főben adják meg.

Kórszövettanilag jellemző a nucleus caudatusban és a putamenben kialakuló sejtpusztulás, kisebb mértékben a globus pallidum és corticalis területek is érintettek lehetnek. Összefüggést találtak a tünetek progressziója és a sejtpusztulás mértéke között. A kóros gén által termelt huntingtin fehérje aggregátumait mutatták ki a kéregben és a striatumban.

1.2. Spinocerebelláris heredoataxiák

Az autoszomális domináns öröklődésű cerebelláris ataxiák hereditár neurodegeneratív betegségek, melyeket spinocerebelláris ataxiáknak nevezünk. Előfordulási gyakoriságukat kb. százezerből három esetre becsülik. Az eddig vizsgált populációkban gyűjtött adatok alapján az SCA3 a leggyakoribb altípus világszerte; A mai napig fenotípusos jellemzői alapján 24 autoszomális domináns ataxiát, mint az SCA1-8, 10-19, 21-23, 25 és 28, valamint a klinikai tünetek alapján ebbe a csoportba sorolható dentatorubral-pallidolusian-atrophiát (DRPLA) és a fibroblaszt növekedési faktor 14 génje (FGF14) által okozott ataxiát azonosították, mint az autoszomális domináns ataxiák jellemző képviselőit. Hat SCA-altípust (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, és SCA17), valamint a DRPLA-t a CAG trinukleotid-ismétlődések számának kóros megnövekedése okozza az adott betegség génjében. A legtöbb, a különféle gének kódoló régiójában található CAG ismétlődés expanziója által okozott SCA esetében az érintett fehérje alapvető biokémiai funkciója mindezidáig ismeretlen.

A spinocerebelláris ataxiák klinikai tünetei széles spektrumot ölelnek fel. A pontos diagnózis felállítását rendkívüli mértékben megnehezítheti az egyes típusok közti átfedés és a különféle genetikai típusokon belül a klinikai tünetek változékonysága.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. A Huntington choreás betegek körében végzett vizsgálatainknál célkitűzésünk volt a betegek demográfiai, pszichés tüneteinek vizsgálata különös tekintettel a suicidumra.
2. A genetikai vizsgálattal alátámasztott Huntington choreás betegek esetében a módosító gének szerepének feltárása volt további célunk: S18Y polimorfizmus az UCHL1 génben, valamint a GRIK2, TBP, BDNF, HIP1 és ZDHHC17 gének polimorfizmusának vizsgálata.
3. A már korábban kidolgozott ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) skála klinikai használhatóságának, illetve validitásának vizsgálata egy SCA-s betegcsoporton, azt kutatva, hogy más tényező (funkcionalitás) bevonása miként befolyásolja a vizsgálati eredményt.
4. Új vizsgálati rendszer SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) kidolgozása az ataxia vizsgálatára és értékelésére.
5. Vizsgáltuk a nem ataxiához kapcsolódó tüneteket, azok megoszlását, illetve más, a betegség lefolyását befolyásoló faktorokkal fennálló kapcsolatát.
6. SCA Functional Index: új mérési módszer kidolgozása a funkcionális teljesítőképesség vizsgálatára.

3. MÓDSZEREK ÉS BETEGEK

3.1. Suicidum vizsgálata magyar Huntington choreás betegek körében

A betegeket házi orvosok, neurológusok és pszichiáterek segítségével gyűjtöttük össze. Legtöbbjük Baranya, Tolna, Somogy, Zala, Veszprém, Győr-Moson-Sopron és Vas megyében éltek. A betegeket a klinikai vizsgálat, az orvosi feljegyzések és halotti bizonyítványok átvizsgálása, valamint hozzátartozók által gyűjtött anyag alapján vizsgáltuk. Az 1920 és 1997 közötti haláleseteket vontuk be a vizsgálatba.

3.2. Módosító gének vizsgálata Huntington choreás betegek körében

Felvilágosítás és beleegyező nyilatkozat aláírása után 98 betegről történt mintavétel. A repeat szám meghatározásokra, valamint az allélpolimorfizmusok vizsgálatára a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Orvosi Genetikai Intézetében és a Tübingeni Egyetem Orvosi Genetikai Intézetében került sor.

3.3. Az S18Y polimorfizmus vizsgálata az UCHL1 génben

946 Huntington choreás beteg DNS mintáját vizsgálták. Az S18 polymorphismus és a CAG repeat expansionnak a Huntington-kór kezdeti életkorára kifejtett hatását vizsgálták.

3.4. Spinocerebellaris heredoataxiás betegek vizsgálata ICARS skálával

Az SCA betegek kezelésére jelenleg hatékony terápia nem létezik. Azért, hogy a potenciálisan új terápiák klinikai hatását mérni lehessen, korábban kialakítottak egy klinikai vizsgálati skálát, az International Cooperative Ataxia Rating Scale-t.

A skála felhasználhatóságát 156 SCA-s betegen és 8 egészséges kontrollon vizsgálták 13 európai centrumban.

3.5. Új ataxia beosztás, a SARA használata heredoataxiás betegeken

A SARA végső formájában 8 tünetet vizsgál, amelyeket összesen 0-40-ig egy pontszámmal értékel (ataxia hiányától a legsúlyosabb ataxiáig). Az egyes tünetek: járás (0-8), állás (0-6), ülés (0-4), beszédzavar (0-6), ujjmozgás (0-4), ujj-orr kísérlet (0-4), kéz gyors alternáló mozgása (0-4), térd-sarok kísérlet (0-4). A végtag kísérleteket mindkét oldali végtagon vizsgálják és a számtani középértéket adják meg.

Az első vizsgálatban 167 SCA-s beteg, a másodikban 119 beteg vett részt. Az első kísérletben a SARA értéket a betegség stádiumával, az ICARS értékkel és a Barthel-indexszel hasonlították össze, míg a második kísérletben a betegség stádiumával, a Barthel-indexszel és az UHDRS-IV-el vetették össze. A betegség stádiumokat Klockgether és munkatársai által kidolgozott skála alapján használták. Harmadikként a második kísérletben készült videofelvételeket egy vizuális analóg skálán értékelték a vizsgálók 0-tól 100-ig (0: nincs ataxia, 100: legsúlyosabb fokú ataxia).

3.6. Nem ataxiás tünetek vizsgálata SCA-s betegeken

Összesen 526 SCA1, SCA2, SCA3 és SCA6 típusba tartozó beteget vizsgáltak 17 európai centrumban az INAS skála segítségével (Inventory of Non-Ataxia Symptoms), mely 16 tünetet vizsgál 30 pontban.

Az 526 betegből 450-nél volt a DNS vizsgálat megismételhető, mely a Tübingeni Egyetem Humángenetikai Intézetében készült el. A repeatszámokat 53 beteg esetében az orvosi dokumentációból vették, míg 23-nál hiányoztak a repeatszámok. Emellett a betegeknél vizsgálták az ataxia tüneteket is, a SARA vizsgálati módszerrel.

3.7. SCAFI – új funkcionális index a teljesítmény mérésére ataxiás betegeken

A 15 európai centrumban 412 SCA-s (SCA1, SCA2, SCA3 vagy SCA6) beteget vizsgáltak a SARA, UHDRS-IV, 9HPT, 8MW és PATA tesztekkel. A kognitív hanyatlást a vizsgálók becslése alapján mérték, mint enyhe, közepes és súlyos. A kísérleteket (9HPT, 8MW, PATA) egy alkalommal megismételtük. A két oldal (jobb és bal) eredményeit átlagolták. Az egyes teszteredményekből (PATA, a HPT és 8MW reciproka) egy-egy Z értéket alkottak ($Z = \frac{\text{egyéni átlag} - \text{populáció átlag}}{\text{populáció SD}}$). A három Z érték számtani középértéke adja meg a funkcionális indexet (SCAFI). A magasabb Z érték mindhárom kísérletben jobb teljesítményt jelentett. A statisztikai analízishez SPSS 14.0 Windows (SPSS Inc. 2005) programot használtak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Suicidum vizsgálata magyar Huntington choreás betegek körében

1920 és 1997 között a vizsgált 96 Huntington choreás családban 396 haláleset történt. Negyven suicid eset történt összesen 27 családban, a suicidum gyakoribb volt a nagyobb családokban. Közeli rokonok között öngyilkosságot összesen 9 esetben találtunk 4 családban.

A negyven öngyilkos esetből 34 volt férfi és 6 nő; ez nem különbözik szignifikánsan a magyar populáció adataitól. A 396 Huntington choreás halálesetből 98 történt kórházban vagy pszichiátriai otthonokban. A betegség kezdeti életkora a Huntingtonos betegek esetében 40,4 év volt, míg a suicidált betegeknél 37,8 év volt. Az öngyilkosság módszerei különböztek az átlag populációban szokásostól, ugyanis míg a magyaroknál 70 %-ban az önakasztás a vezető módszer, addig ez a Huntington choreásoknál a vízbefulladás volt. A férfiaknál gyakran fordult elő a lőfegyver használata, vagy a jármű elé ugrás. A mérgezésnél vegyszereket használtak inkább nem pedig gyógyszereket, mint a magyar átlag populációban. (1. táblázat)

1. táblázat

Az öngyilkosság módszerei a HD-s betegeknél

	Férfi	Nő	Összes (%)
Fulladás	9	2	11 (27)
Önakasztás	7	2	9 (23)
Mérgezés	8	1	9 (23)
Ebből: Gyógyszer	2	1	
Gáz	2	—	
Vegyszerek	4	—	
Ablakon kiugrás	4	1	5 (12)
Jármű elé ugrás	4	—	4 (10)
Lőfegyver	2	—	2 (5)
Összes (%)	34 (85)	6 (15)	40 (100)

4.2. Módosító gének vizsgálata Huntington choreás betegek körében

Az egyes polimorfizmusoknak a betegség kialakulásának időpontjára gyakorolt hatását vizsgáltuk a ZDHHC17 (N384S, g.-886A>C és g.-844G>T genotípusok), a GRIK2 (TAA repeat polimorfizmus), a TBP (CAG repeat polimorfizmus), a BDNF (V66M) valamint a HIP1 géneknél, 980 beteg esetében. A vizsgált polimorfizmusok közül egyik sem mutatott significans összefüggést a betegség kezdetével.

4.3. Az S18Y polimorfizmus vizsgálata az UCHL1 génben

Az UCHL1 gén korábbi vizsgálatok eredménye szerint befolyásolja a betegség kialakulásának időpontját a HD-ben. Összesen 946 HD-s beteg esetében tanulmányoztuk a CAG repeat és az S18Y polimorfizmus összefüggését. Vizsgáltuk az S18Y genotípus hatását expandált CAG repeat-tel együtt a HD kialakulásának időpontjára. Ez az analízis szignifikáns volt az S18Y ($p=0,008$) és a CAG repeat-tel való interakciójára ($p=0,007$). Amikor különböző korcsoportokat állítottunk fel, egy küszöbértéket találtunk az 50-es CAG repeat számnál. Az S18Y polimorfizmus szignifikáns hatást mutatott a HD-s betegek betegségének kialakulásának kezdetére ($p=0,001$), ha a repeatszámokat két alcsoportba osztottuk, mint 50-nél hosszabb és 50-nél rövidebb repeatszámok. A kezdeti életkoroknak az egyes altípusokkal való korrelációját vizsgálva azt találtuk, hogy az SS és SY genotípusok protektív hatásúak a hosszabb, 50-nél nagyobb CAG repeat-ek jelenlétében. (2. táblázat)

2. táblázat

Átlagos kezdeti életkor a különböző HD-s alcsoportokban

	Betegszám (db fő)	Átlagos kezdeti életkor \pm SD
<50 CAG ismétlődés		
Genotípus SS	524	47,6 \pm 12,0
Genotípus SY	241	48,6 \pm 12,2
Genotípus YY	45	48,0 \pm 11,1
>50 CAG ismétlődés		
Genotípus SS	91	28,8 \pm 8,2
Genotípus SY	39	29,3 \pm 9,9
Genotípus YY	6	20,3 \pm 11,5

S normál allél, Y mutáns allél

4.4. Spinocerebellaris heredoataxiás betegek vizsgálata ICARS skálával

A vizsgált 156 betegből 72 volt nő és 84 férfi. Az átlagos kezdeti életkor $49,2 \pm 14,1$ (tartomány: 13-80) év. A betegség tartama $10,6 \pm 6,9$ (tartomány: 0-37) év. Az ICARS értéket a Barthel-index-szel ($r=-0,70$; $p<0,0001$) és a betegség időtartamával korreláltattuk. A 156 személyből 94 volt az ataxia első, 36 a második és 26 a harmadik stádiumában. A kontrollok ataxia értéke 0 volt.

Az ICARS skála vizsgálatának elvégzése átlagban $21,3 \pm 7,10$ percet vett igénybe. Az

ICARS érték nőtt a betegség stádiumával ($p=0,001$). Az ICARS értékek az 1, 2 és a 3-as stádiumban $28,8 \pm 11,7$ (tartomány: 7-57), $45,8 \pm 15,6$ (tartomány: 17-81), és $66,0 \pm 9,9$ (tartomány: 49-87) voltak. Kontrollokban ez az érték $2,1 \pm 1,4$ volt.

4.5. SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia): egy új vizsgálóskála kidolgozása

Az első kísérlet eredménye azt mutatta, hogy nagyfokban megbízható a különböző személyek által végzett vizsgálati eredmények azonossága a járás, állás, ülés, gyors alternáló kézmozgások, térd-sarok kísérlet esetében; ezzel ellentétben a fennmaradó pontoknál ez az érték alacsonyabb volt ($<0,8$). A második kísérlet eredménye azt mutatta, hogy az átlagos SARA érték $15,9 \pm 8,5$ (tartomány: 1,5-től - 40-ig). Az átlagos SARA érték a kontroll csoportban $0,4 \pm 1,1$ volt (tartomány: 0-7,5). A kontrollok 79%-ánál ez az érték 0 volt.

A videofelvételek értékelése regressziós analízissel egy lineáris modellt mutatott (SARA: $p<0,0001$, $r^2=0,98$; a különbség: $p<0,0001$; $r^2=0,72$). A SARA érték szoros korrelációt mutatott a Barthel-indexszel ($r=-0,89$; $p<0,0001$), míg csak egy gyengébb összefüggést a betegség időtartamával ($r=0,34$; $p<0,0002$). A korreláció a betegség időtartama és a SARA érték között szorosabb volt, ha csak az SCA1-es ($r=0,74$; $p<0,003$), vagy az SCA3-as ($r=0,59$; $p<0,002$) betegeket vizsgáltuk. Ettől eltérő volt az összefüggés az SCA2 ($r=0,08$; $p>0,68$) és az SCA6-os ($r=0,26$; $p>0,28$) betegek esetében.

4.6. Nem ataxiás tünetek vizsgálata SCA-s betegeken

A betegek demográfiai adatait, SARA és INAS értékeket a **3. táblázat** tartalmazza. A kezdeti életkor az SCA1, SCA2 és SCA3 esetében hasonló, míg az SCA6 esetében lényegesen magasabb volt (54,5 év).

3. táblázat

A nem ataxiás tünetek vizsgálatában résztvevő betegek adatai (átlag ± SD).

	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6
Betegszám	117	163	139	107
Férfi/nő	71/46	75/88	73/66	58/49
Kor (év)	46,3 ± 12,2	46,3 ± 13,3	48,8 ± 11,8	64,9 ± 11,0
Tünetek megjelenésének kezdete (év)	37,0 ± 10,6	34,9 ± 12,7	37,1 ± 11,4	54,5 ± 10,2
Betegség időtartama (év)	9,5 ± 5,5	11,3 ± 6,5	11,6 ± 5,9	10,4 ± 6,4
SARA érték	15,6 ± 9,1	15,8 ± 8,0	15,1 ± 8,6	15,0 ± 6,7
INAS érték	5,0 ± 2,1	4,6 ± 2,1	5,2 ± 2,5	2,0 ± 1,7

A betegség súlyossága hasonló értékeket mutatott, valamennyi betegcsoportban. A SARA érték, valamint a repeatszámok közötti összefüggéseket, az életkorral, a betegség kialakulásának idejével, a betegség időtartamával való összefüggéseket a **4. táblázat** mutatja.

4. táblázat

A SARA érték és a repeatszám, életkor, betegség kialakulásának kezdete (tünetek megjelenése), betegség időtartama közti összefüggés

	SCA1		SCA2		SCA3		SCA6	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Expandált allél hossza	0,02	0,815	0,38	<0,001	0,35	<0,001	-0,20	0,043
Normál allél hossza	-0,15	0,117	-0,04	0,580	0,17	0,056	0,00	0,993
Kor (év)	0,28	0,002	-0,09	0,252	0,08	0,334	0,38	<0,001
A betegség kialakulásának kezdete (év)	-0,03	0,773	-0,28	<0,001	-0,16	0,054	0,08	0,400
Betegség időtartama (év)	0,65	<0,001	0,39	<0,001	0,49	<0,001	0,53	<0,001

A nem ataxiás tünetek megoszlását az **5. táblázat** mutatja. A pyramis jelek előfordulása az SCA1-ben, míg a motoros tünetek illetve perifériás idegkárosodás az SCA2-ben volt gyakori. Myoclonus, rigiditás, chorea, dyskinesis, nyugalmi tremor valamennyi csoportban ritkák voltak, kivéve a dystoniát, ami az SCA3-as betegek 23,9 %-ában volt jelen.

5. táblázat

A nem ataxia tünetek megoszlása az SCA-s betegek körében

	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6
Hyperreflexia	67,5%	13,2%	40,1%	21,9%
Areflexia	17,9%	64,4%	57,8%	23,8%
Pyramis jel	50,5%	31,0%	41,9%	2,0%
Spasticitás	59,3%	8,9%	44,4%	13,6%
Paresis	22,4%	14,4%	24,8%	5,7%
Izomatropia	29,1%	22,5%	39,0%	10,7%
Fasciculatio	39,1%	38,3%	37,0%	2,8%
Myoclonus	4,3%	13,7%	4,4%	0,0%
Rigiditás	1,7%	7,4%	10,3%	5,7%
Chorea/Dyskinesia	6,8%	6,8%	10,1%	1,9%
Dystonia	12,8%	14,2%	23,9%	4,7%
Nyugalmi tremor	6,8%	14,9%	3,6%	1,9%
Sensoros zavar	62,4%	68,4%	65,6%	48,0%
Vizelettartási problémák	35,0%	40,4%	45,6%	31,1%
Kognitív zavarok	21,5%	25,9%	19,3%	10,5%
Agytörzsi szemmozgászavar	75,9%	90,7%	80,6%	60,2%

A nem ataxiás tünetek, az expandált allélhossz, a betegség kialakulásának ideje, a betegség időtartama, és a SARA értékek közötti összefüggés vizsgálatára regressziós analízist végeztünk. SCA1 esetében a magasabb életkor vizelettartási problémával és kognitív funkciózavarral szövődött. SCA2-nél a hosszabb repeatszámok és a betegség korábbi kezdete megnövelték az agytörzsi szemmozgászavarok, illetve az izomatropia előfordulását. A hosszabb repeatszámok choreával/dyskinesiaival és dystoniával is kapcsolódtak. Az SCA3 esetében a nagyobb repeatszámok spasticitással és hyperreflexiával kapcsolódtak. SCA6 esetében a magasabb életkorral, későbbi kezdettel és hosszabb betegségtartammal több tünet szövődött. Az INAS érték az SCA1, SCA2, SCA3 csoportokban egyformának bizonyult, míg az SCA6 esetében jelentősen alacsonyabb volt. Az INAS érték pozitív korrelációt mutatott a betegség időtartamával valamennyi betegcsoportban.

4.7. SCAFI – új funkcionális index a teljesítmény mérésére ataxiás betegekben

Az SCA6-os betegek idősebbek voltak (65,2 év SCA6, míg csupán 47,0 év SCA1-SCA3 esetében). Több mint a betegek fele segédeszköz nélkül hajtotta végre a 8 m-es sétát (58 %). A 9HPT teszt a domináns kézzel gyorsabban volt kivitelezhető. Valamennyi Z érték negatív korrelációt mutatott a SARA értékkel, amely a legszorosabb a SCAFI, míg legalacsonyabb a PATA tesztérték esetén volt. A SCAFI érték 412-ből 383 esetben, azaz a betegek 93 %-ában volt kiszámítható. Vizsgáltuk a kor, a nem, a kognitív hanyatlás hatását a teszteredményekre. A kornak a SCAFI és a 8MW eredményekre mérsékelt hatása volt, azonban csak az SCA1 és SCA6 típusokban volt ez szignifikáns (Pearson r -0,328 ill. -0,446). A beteggel folytatott beszélgetésen alapuló UHDRS-IV, amely a funkcionális önállóság mérésére szolgál, párhuzamosan pozitív korrelációt mutatott, vagyis a funkcionális függetlenség mindhárom mérés esetében jobb teljesítménnyel párosult. A három Z érték számtani középértéke adja a SCAFI funkcionális indexet.

5. AZ EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE

5.1. Suicidum vizsgálata magyar Huntington choreás betegek körében

A suicidum a Huntington choreás betegeknel sokkal gyakoribb, mint a magyar populációban, ahol ez 45/100000 fő/év. Az öngyilkosság a halálesetek 10%-ért felelős Huntington choreás betegekben. A betegek Magyarország nyugati részéről származtak, ezzel szemben az ország keleti részéről magasabb suicid ráta ismert. A magasabb suicid ráta a férfiak által alkalmazott hatékonyabb módszereknek tudható be.

5.2. A módosító gének vizsgálata Huntington choreás betegek körében

A vizsgált polimorfizmusok közül egyik sem mutatott szignifikáns összefüggést a betegség megjelenésének kezdetével. Transzgénikus egerekkel végzett kísérletek környezeti faktorok hatását mutatták a betegség kialakulásának kezdetére.

5.3. Az S18Y polimorfizmus vizsgálata az UCHL1 génben

Az S18Y polimorfizmus szignifikáns hatását mutattuk ki a betegség megjelenésére a HD-s betegeknel. Az SS és SY genotípusok protektív hatását találtuk az 50-nél nagyobb CAG ismétlődéseknél. A tünetek megjelenésének kezdete 28,8 (SD 8,2) és 29,3 (SD 9,9) év volt az SS illetve az SY genotípusok esetében, ezzel szemben 20,3 (SD 11,5) év volt az YY típusnál. A polimorfizmus az 50-nél hosszabb repeatszámoknál mutat effektív hatást a betegség megjelenésének kezdetére, az YY genotípussal rendelkezők első tüneteiket 8 évvel korábban mutatják, mint a más genotípusba tartozók.

5.4. Spinocerebelláris heredoataxiás betegek vizsgálata ICARS skálával

Egy korábbi tanulmány az ICARS skála előnyeit vizsgálta kisebb betegszámon. Az analízis során a vizsgálók közötti megismételhetőség felméréséhez videó felvételeket használtak. Ezzel összevetve a mi analízisünk sokkal összetettebb volt, vizsgálva egyéb tényezőket is, amelyek a mindennapi életbeni funkcionális mérték (Barthel-index). Ideális esetben egy vizsgáló skála rövid, könnyen használható és nem ad lehetőséget jelentős tévedésre. Az ICARS skálában talált több átfedés -az egyes alskálákon belül és között is-, megelőlegezi a tévedés lehetőségét, bár ezt gyakorlással lehet csökkenteni, ugyanúgy, mint az elvégzéséhez szükséges időt. Ideális esetben az ICARS értéket 4 faktor határozza meg, amelyek a 4 alskálához tartoznak. Az általunk végzett analízis azonban azt mutatta, hogy a vizsgálati eredményeket 4 különböző faktor határozta meg, amelyek nem estek egybe az ICARS alskálákkal, ami egészében az egész skála validitását kérdőjelezi meg.

5.5. Új ataxia beosztás, a SARA használata heredoataxiás betegeken

Összevetve korábbi vizsgálati eredményeinkkel (ICARS), a SARA könnyen használható, és rövid idő alatt (kevesebb, mint 15 perc) elvégezhető vizsgálati módszernek bizonyult. Legfontosabb, hogy a SARA értéket egy faktor határozza meg, ami arra utal, hogy SARA a cerebelláris ataxia mérésére szolgál. Az egyes genotípusok szeparált analízise azt mutatta, hogy a korreláció a betegség kezdete és a SARA érték között jobb volt, hogyha csak az SCA1-es és SCA3-as betegek között vizsgáltuk, míg ez nem volt elmondható az SCA2-es és SCA6-os betegeknél.

5.6. Nem ataxiás tünetek vizsgálata SCA-s betegeken

A betegség kialakulásának időpontja más, korábbi tanulmányokkal azonos értéket mutatott. Ezen vizsgálat célja volt, hogy olyan tényezőket azonosítsa, melyek meghatározzák a betegség súlyosságát az egyes SCA típusokban. Ehhez a korábban kifejlesztett SARA skálát is használtuk, aminek alkalmasságát már nagy beteganyagban vizsgálták. A betegség időtartama a SARA érték fontos meghatározójának bizonyult valamennyi SCA típus esetében. A regressziós analízis azt mutatta, hogy a betegség progressziója SCA1 esetében a leggyorsabb, ennél valamivel lassabb az SCA2, SCA3 és SCA6 esetében. Az SCA6 esetében, a betegség kialakulásának időpontja volt az egyetlen faktor, ami szerepet játszott a SARA értékben. A többi típus esetében legfontosabb szerepe az expandált allél hosszúságának volt. Korábbi tanulmányok ennek csupán a kialakulás időpontjával és a betegség progressziójával való összefüggését vizsgálták.

Eredményeink szerint az SCA1, SCA2, SCA3 típusok ugyanazokat a biológiai sajátosságokat hordozzák, míg az SCA6 nem csupán a későbbi kezdet és kevesebb nem-ataxiás tünet okán tér el tőlük, de abban is, hogy fenotípusát az életkor s nem a betegséghez köthető tényezők határozzák meg.

5.7. SCAFI – új funkcionális index a teljesítmény mérésére ataxiás betegekben

Adataink szerint, az általunk kidolgozott paraméter (SCAFI) szorosabb korrelációt mutat a betegség progressziójával, mint az egyes vizsgálati módszerek önmagukban. Az index lineáris csökkenést mutat a betegség súlyosságának fokozódásával, így egy sokat ígérő eszköznek tűnik az SCA-kban bekövetkező funkcionális hanyatlás követésére.

6. ÖSSZEFOGLALÁS-ÚJ EREDMÉNYEK

1. Megállapíthatjuk, hogy a Huntington choreás betegek tíz százaléka lett öngyilkos; a férfiak között nagyobb arányban fordult elő a jelenség. Az öngyilkosság módszerei jelentősen eltérnek a normál populációban szokásostól.

2. Az általunk vizsgált GRIK2, TBP, HIP1, ZDHHC17 gének esetében nem sikerült korrelációt kimutatni a Huntington betegség kialakulásának kezdete és a génekben korábban leírt variánsok előfordulása között. Ezzel szemben az S18Y polimorfizmus szignifikáns hatását mutattuk ki a betegség kialakulásának kezdetére az 50-nél magasabb CAG ismétlődést hordozó Huntington choreás betegeknél.

3. Az ICARS skála használata során annak validitása kérdőjeleződött meg, felvetve egy új klinikai vizsgálati módszer kidolgozásának szükségességét.

4. Az általunk kidolgozott SARA skála könnyen használható, a cerebelláris tünetek vizsgálatára kiválóan megfelelő módszernek bizonyult.

5. A nem ataxiás tünetek és a betegség súlyossága közötti összefüggés vizsgálata alapján azt mondhatjuk, hogy a betegség progressziója az SCA1 típus esetében a leggyorsabb. A SARA érték alakulásában SCA6 esetében a betegség kialakulása kezdetének, míg a többi vizsgált típus esetében az expandált allél hosszúságának volt szerepe. Az SCA1, SCA2 és SCA3 esetében a SARA érték és a betegség időtartama voltak a legfontosabb faktorok az INAS érték alakulásában, míg SCA6 esetében csupán a betegség időtartama. Az INAS érték, miután a SARA skálától eltérő aspektusait vizsgálja a betegségnek, használható lesz a jövőben elvégzendő klinikai vizsgálatokban.

6. Az általunk kidolgozott, a teljesítmény mérésére szolgáló új funkcionális index (SCAFI) szorosabb korrelációt mutat a betegség progressziójával, mint az egyes vizsgálati módszerek önmagukban.

7. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

1. **Baliko L**, Csala B, Czopf J. Suicide in Hungarian Huntington's disease patients. *Neuroepidemiology* 2004;23(5):258-260. IF: 1,758

2. Metzger S, Bauer P, Tomiuk J, Laccone F, Didonato S, Gellera C, Soliveri P, Lange HW, Weirich-Schwaiger H, Wenning GK, Melegh B, Havasi V, **Baliko L**, Wiczorek S, Arning L, Zaremba J, Sulek A, Hoffman-Zacharska D, Basak AN, Ersoy N, Zidovska J, Kebrdlova V, Pandolfo M, Ribai P, Kadasi L, Kvasnicova M, Weber BH, Kreuz F, Dose M, Stuhmann M, Riess O. The S18Y polymorphism in the UCHL1 gene is a genetic modifier in Huntington's disease. *Neurogenetics* 2006;7(1):27-30. IF: 4,250

3. Schmitz-Hubsch T, Tezenas du Montcel S, **Baliko L**, Boesch S, Bonato S, Fancellu R, Giunti P, Globas C, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Rakowicz M, Rola R, Romano S, Schols L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Zdzienicka E, Durr A, Klockgether T. Reliability and validity of the International Cooperative Ataxia Rating Scale: a study in 156 spinocerebellar ataxia patients. *Mov Disord* 2006;21(5):699-704. IF: 3,323
4. Schmitz-Hubsch T, du Montcel ST, **Baliko L**, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schols L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Durr A, Klockgether T, Fancellu R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66(11):1717-20. Erratum in: *Neurology*. 2006;67(2):299. IF: 5.690
5. Metzger S, Bauer P, Tomiuk J, Laccone F, Didonato S, Gellera C, Mariotti C, Lange HW, Weirich-Schwaiger H, Wenning GK, Seppi K, Melegh B, Havasi V, **Baliko L**, Wieczorek S, Zaremba J, Hoffman-Zacharska D, Sulek A, Basak AN, Soydan E, Zidovska J, Kebrdlova V, Pandolfo M, Ribai P, Kadasi L, Kvasnicova M, Weber BH, Kreuz F, Dose M, Stuhmann M, Riess O. Genetic analysis of candidate genes modifying the age-at-onset in Huntington's disease. *Hum Genet* 2006;120(2):285-292. IF: 3,662
6. Schmitz-Hübsch T, Giunti P, Stephenson DA, Globas C, **Baliko L**, Saccá F, Mariotti C, Rakowicz M, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BP, Timmann D, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdzienicka E, Kang JS, Döhlinger S, Kremer B, Melegh B, Filla A, Klockgether T. SCA Functional Index – a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia. *Neurology* 2008;71(7):486-492. IF: 6,014
7. Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Bauer P, Giunti P, Globas C, **Baliko L**, Filla A, Mariotti C, Rakowicz M, Charles P, Ribai P, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BP, Dürr A, Timmann D, Boesch S, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdzienicka E, Kang JS, Döhlinger S, Kremer B, Stephenson DA, Melegh B, Pandolfo M, di Donato S, du Montcel ST, Klockgether T. Spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6: Disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology* 2008;71(13):982-989. IF: 6,014

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények összesített impakt faktora: 30,711

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Melegh Béla professzor úrnak, aki lehetővé tette, hogy részt vegyek ebben a kutatásban, szakmai tevékenységemet mindvégig figyelemmel kísérte, kutató munkámat irányította és segítette. Hasznos útmutatásai, meglátásai tették lehetővé közleményeim megjelenését és számos kongresszuson való részvételemet.

Köszönettel tartozom hazai és külföldi együttműködő partnereinknek, külön köszönetemet szeretném kifejezni Olaf Riess és Thomas Klockgether professzor uraknak, hogy részvételemet az EUROSCA hálózatban támogatták, támogatólag járultak hozzá az ott keletkezett adatok értekezésemben történő fölhasználásához. Köszönet illeti a vizsgálatokban közreműködő szakszemélyzet, a betegek és a hozzátartozóik támogató hozzáállását.

Köszönöm családtagjaimnak megértő türelmüket, szeretetüket és bátorításukat. Különösen köszönöm feleségemnek, Koronczi Csillának azt a támogatást, amit munkám során mindvégig megkaptam.