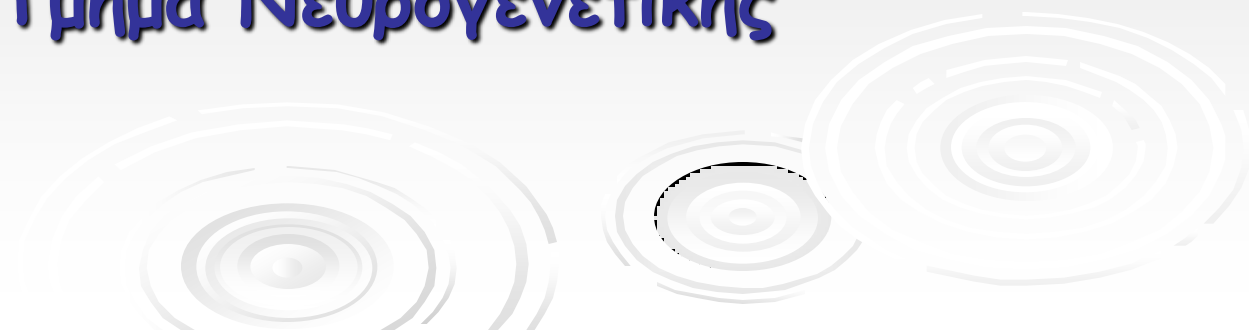


Μοριακός γενετικός χαρακτηρισμός νευρογενετικών παθήσεων στην Κύπρο

Κυπρούλα Χριστοδούλου

Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου
Τμήμα Νευρογενετικής



Νευρογενετικές παθήσεις - Κύπρος

➤ Οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια	40	40
➤ Κληρονομικές αταξίες	8	0,4
➤ Μυϊκή δυστροφία	6	0,7
➤ Νόσος των Charcot-Marie-Tooth	5	0,2
➤ Χορεία του Huntington	5	0,4
➤ Νωτιαία μυϊκή ατροφία	2	0,2
➤ Μυοτονική δυστροφία	2	-
➤ Πρωτοπαθής πλαγία σκλήρυνση		
➤ +++		

Αταξία Friedreich - FRDA

*1988 Dean G, Chamberlain S, Middleton L.
Friedreich's ataxia in Kathikas-Arodhes, Cyprus.
Lancet 1:587*

- Επιδημιολογική μελέτη για τη σκλήρυνση κατά πλάκας στην Κύπρο
- Εντοπίστηκαν 13 ασθενείς με FRDA σε 7 οικογένειες στα χωριά Κάθηκας και Αρόδες της επαρχίας Πάφου
- Η συχνότητα της μεταλλαγής πρέπει να αποτελεί την πιο ψηλή παγκόσμια [υπολογίστηκε ότι 1-στους-6 με 1-στους-7 κατοίκους είναι φορέας]

Τι είναι η αταξία Friedreich;

- Είναι μια κληρονομική πάθηση που επηρεάζει κυρίως τον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και τα περιφερικά νεύρα. Την έχει περιγράψει πρώτος γύρω στο 1860 ο Γερμανός Nikolaus Friedreich.
- Κύρια χαρακτηριστικά:
 - Ηλικία έναρξης (12-25 ετών)
 - Αστάθεια / Αταξία στη βάδιση
 - Προοδευτική εξέλιξη της πάθησης σε όλα τα άκρα
 - Δυσαρθρία
 - Διαταραχή της εν τω βάθει αισθητικότητας
 - Κατάργηση των τενοντίων αντανακλαστικών στα κάτω άκρα
- Άλλα χαρακτηριστικά:
 - Σκελετικές ανωμαλίες: Σκολίωση, Κυφοσκολίωση, Κοιλοποδία
 - Καρδιοπάθεια
 - Σακχαρώδης διαβήτης
 - Προβλήματα ακοής και όρασης

FRDA

- Είναι η πιο συχνή από τις κληρονομικές αταξίες
 - Ευρώπη, Μέση Ανατολή, Νότια Ασία και Βόρειο Αφρική
 - Συχνότητα: 2/100,000-4/100,000
 - Κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο
 - Συχνότητα φορέων: 1/90 - 1/100
- 1988 - 1990
 - Χαρτογράφηση του γονιδίου στο χρωμόσωμα 9q13-21.1, από ομάδες Ευρωπαίων ερευνητών [+ κυπριακές οικογένειες]

Κληρονομικές αταξίες στον ΚΥΠΡΙΑΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

1988 *Dean G, Chamberlain S, Middleton L. Friedreich's ataxia in Kathikas-Arodhes, Cyprus. Lancet 1:587*

1989-1995 *Κ. Χριστοδούλου, Διδακτορική διατριβή, Παν. Λονδίνου
Μοριακή γενετική των ΑΥ παρεγκεφαλιδικών αταξιών*

- 8 κυπριακές οικογένειες με FRDA:
 - Σύνδεση με την FRDA περιοχή στο χρωμόσωμα 9q13
 - Εντοπισμός δύο απλοτύπων με κοινό αλληλίο στη γονιδιακή θέση FR2
 - 6/8 απλότυπος A
 - 1/8 απλότυπος B
 - 1/8 απλότυπος A + απλότυπος B
- 4 κυπριακές οικογένειες με διαφοροποιημένου τύπου ΑΥ παρεγκεφαλιδική αταξία
 - Αποκλεισμός σύνδεσης με την FRDA περιοχή στο χρωμόσωμα 9q13
 - Ανάλυση σύνδεσης σε όλο το γονιδίωμα -> απόδειξη γενετικής ετερογένειας

Κληρονομικές αταξίες στον ΚΥΠΡΙΑΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

1996 Χαρακτηρισμός του γονιδίου και των μεταλλαγών της FRDA
-> ανάλυση Κυπρίων ασθενών

- Γονίδιο: FXN (FRDA, X25)
- ~ 96% των ατόμων με FRDA είναι ομόζυγοι και παρουσιάζουν αύξηση του αριθμού επαναλήψεων του τρινουκλεοτιδίου GAA στο εσόνιο 1 του γονιδίου FXN
- ~ 4% των ατόμων με FRDA είναι ετεροζυγώτες για την αύξηση των GAA που εκτείνεται στο ένα παθολόγο γονίδιο FXN και στο άλλο αλληλίο του FXN φέρουν σημειακή μεταλλαγή
- Μέχρι σήμερα δεν έχουν βρεθεί ασθενείς με σημειακές μεταλλαγές και στα δύο FXN αλληλία
- Όλοι οι Κύπριοι ασθενείς έχουν ελεγχθεί και είναι ομόζυγοι για την αύξηση των GAA στο εσόνιο 1 του γονιδίου FXN

Κληρονομικές αταξίες στον ΚΥΠΡΙΑΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

1989-2000 διαγνώστηκαν μοριακά 13 νέοι ασθενείς με FRDA

- 11 από αυτούς με καταγωγή από επαρχία Πάφου (επίπτωση ~1 ανά έτος ανά ~50,000 πληθυσμό) [ΚΑ: 0,4/100,000]
- 10/11 με καταγωγή εκτός Κάθηκα ή Αρόδες
- διαγνώστηκαν κλινικά 23 σποραδικοί ασθενείς με αταξία (SCA)

2001-2002 ερευνητικό πρόγραμμα για υπολογισμό της συχνότητας των φορέων στην επαρχία Πάφου (UNOPS)

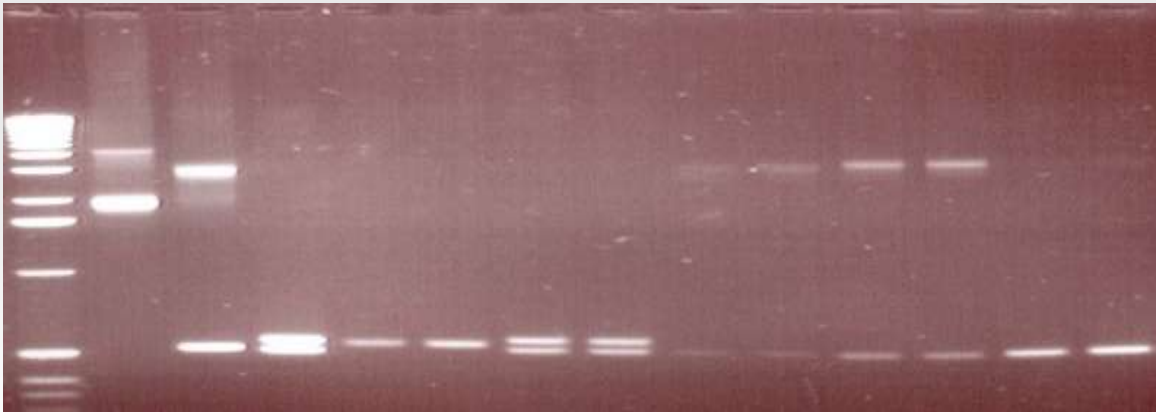
2002-2010 διαγνώστηκαν μοριακά 7 νέοι ασθενείς με FRDA [1 ΤΚ]
1 οικογένεια με ΑΕ SCA
επιπρόσθετες οικογένειες με ΑΥ SCA
[σύνολο 14; 2/14 ? ΑΕ; 2/14 ΤΚ]
Επιπρόσθετοι σποραδικοί SCA ασθενείς [Σύνολο 38]

Υπολογισμός της συχνότητας των φορέων στην επαρχία Πάφου (UNOPS)

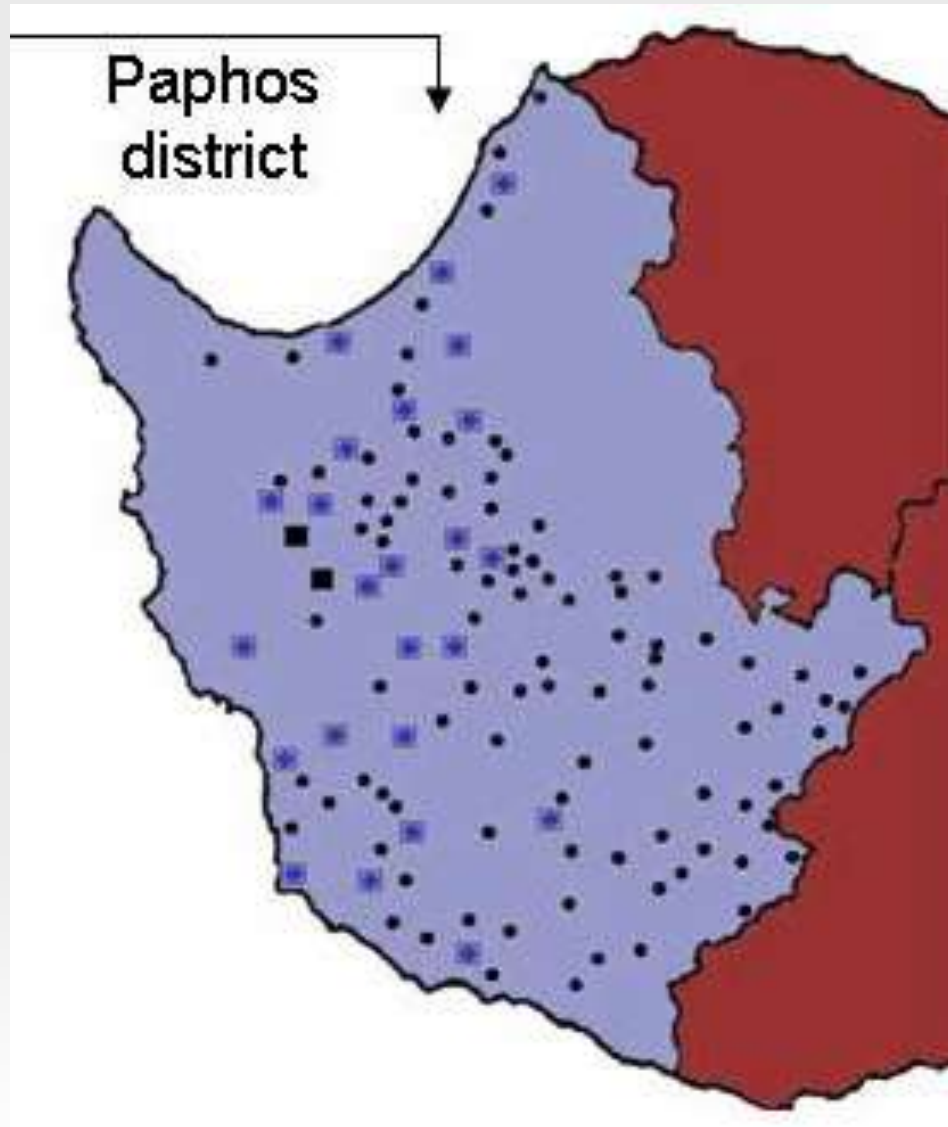
- Διάρκεια 18 μηνών [2001-2002]; χρηματοδότης UNOPS (ΕΥ: ΚΧ)
- Στόχοι του προγράμματος:
 - 1) να ενημερωθεί ο πληθυσμός για την πάθηση, την κληρονομικότητα και τις υπάρχουσες διαγνωστικές και θεραπευτικές επιλογές,
 - 2) να γίνει συλλογή δειγμάτων [μετά από ενυπόγραφη συγκατάθεση], ώστε να γίνει μοριακή γενετική διάγνωση και υπολογισμός της συχνότητας των φορέων στην ευρύτερη περιοχή της Πάφου, και
 - 3) να προσφερθεί γενετική συμβουλευτική στους φορείς
- Ετοιμάστηκε ενημερωτικό φυλλάδιο και αποστάληκε στους κατοίκους της επαρχίας Πάφου μέσω των νοσοκομείων και των τοπικών εφημερίδων
- Διοργανώθηκαν πολλές διαλέξεις για το θέμα στη Πάφο και σε πολλά κοινοτικά κέντρα των χωριών της Πάφου σε συνεργασία με τους δημάρχους και κοινοτάρχες. Μετά από κάθε διάλεξη γινόταν συλλογή δειγμάτων.
- Διοργανώθηκαν επισκέψεις στα τοπικά νοσοκομεία για να δοθεί γενετική συμβουλευτική στους φορείς.

Υπολογισμός της συχνότητας των φορέων στην επαρχία Πάφου (UNOPS)

- Η μελέτη άρχισε αφού πρώτα πήρε την έγκριση της Επιτροπής Ηθικής του Ινστιτούτου Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου
- Η συμμετοχή ήταν εθελοντική και η δειγματοληψία γινόταν μετά από ενυπόγραφη συγκατάθεση του ατόμου
- Συμμετείχαν 1050 άτομα ηλικίας πάνω από 18 χρόνων με καταγωγή από την επαρχία Πάφου
- Έγινε απομόνωση του DNA από το κάθε δείγμα
- Η ανάλυση έγινε εις διπλούν με τη μέθοδο long-PCR και ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα αγαρόζης [Filla et al., 1996].



Ανίχνευση φορέων στην επαρχία Πάφου



Αποτελέσματα με βάση τη διαμονή

Κατοικία	Φορείς (%)	Μη-φορείς (%)	Σύνολο
Κάθηκας-Αρόδες	5 (10.87%)	41 (89.13%)	46
Πάφος - εκτός Κ/Α	78 (9.09%)	780 (90.91%)	858
Άλλες επαρχίες	15 (10.27%)	131 (89.73%)	146
	98 (9.33%)	952 (90.67%)	1050

→ Η συχνότητα των φορέων στο πληθυσμό της επαρχίας Πάφου, εκτός των χωριών Κάθηκα και Αρόδες είναι ~1 στα 11 άτομα

Αποτελέσματα με βάση την καταγωγή

Καταγωγή	Φορείς (%)	Μη-Φορείς (%)	Σύνολο
Κάθηκας-Αρόδες	30 (14,7%) ή <u>1-στους-7</u>	174 (85.3%)	204
Πάφος- εκτός Κ/Α	68 (8.04%) ή <u>1-στους-12</u>	778 (91.96%)	846
	98 (9.33%)	952 (90.67%)	1050

2009 Zamba-Papanicolaou E et al. High frequency of Friedreich's ataxia carriers in the Paphos district of Cyprus. *Acta Myologica* 18:24-26.

Συμπεράσματα

- Μεγάλο μέρος του πληθυσμού έχει ενημερωθεί για τη ψηλη συχνότητα φορέων της FRDA στην επαρχία Πάφου => **επιτυχία του προγράμματος**
- Οι φορείς έχουν λάβει γενετική συμβουλευτική => **γνωρίζουν τα σχετικά ρίσκα και τις επιλογές τους**
- Είναι εμφανές από τα αποτελέσματα του προγράμματος ότι:
 - Οι φορείς της μεταλλαγής δεν εντοπίζονται πλέον στην εστία των χωριών Κάθηκα-Αρόδες, αλλά στην ευρύτερη περιοχή της Πάφου
 - Η συχνότητα των φορέων είναι πολύ πιο ψηλή από τη συχνότητα που έχει υπολογιστεί για το γενικό Ευρωπαϊκό πληθυσμό [**~1-στους-100**]
- Με βάση αυτά τα αποτελέσματα είναι αναγκαίο να εφαρμοστεί πρόγραμμα πρόληψης για την FRDA για τα άτομα που κατάγονται από την Πάφο
- Το Υπουργείο Υγείας ενημερώθηκε τον Ιανουάριο του 2003 με σύσταση για την εφαρμογή προγράμματος πρόληψης

Εθνικό Πρόγραμμα Πρόληψης της αταξίας Friedreich

- Πιλοτική εφαρμογή για 1 χρόνο
- Έναρξη: **Μάρτιος 2010**
- Δωρεάν εξέταση σε άτομα:
 - Με καταγωγή από την επαρχία Πάφου
 - Που πρόκειται να συνάψουν γάμο ή να αποκτήσουν παιδί
- Ένα άτομο από κάθε ζευγάρι θα εξετάζεται αρχικά και μόνο αν αυτό είναι φορέας θα εξετάζεται και το άλλο άτομο
- Διανομή σε ιατρούς και νοσοκομειακά κέντρα
 - Ενημερωτικό φυλλάδιο
 - Παραπεμπτικό έντυπο
 - Έντυπο συγκατάθεσης

Μοριακή γενετική μελέτη των Κυπριακών οικογενειών με ΑΥ SCA

Ανάλυση του ασθενή δείκτη κάθε οικογένειας:

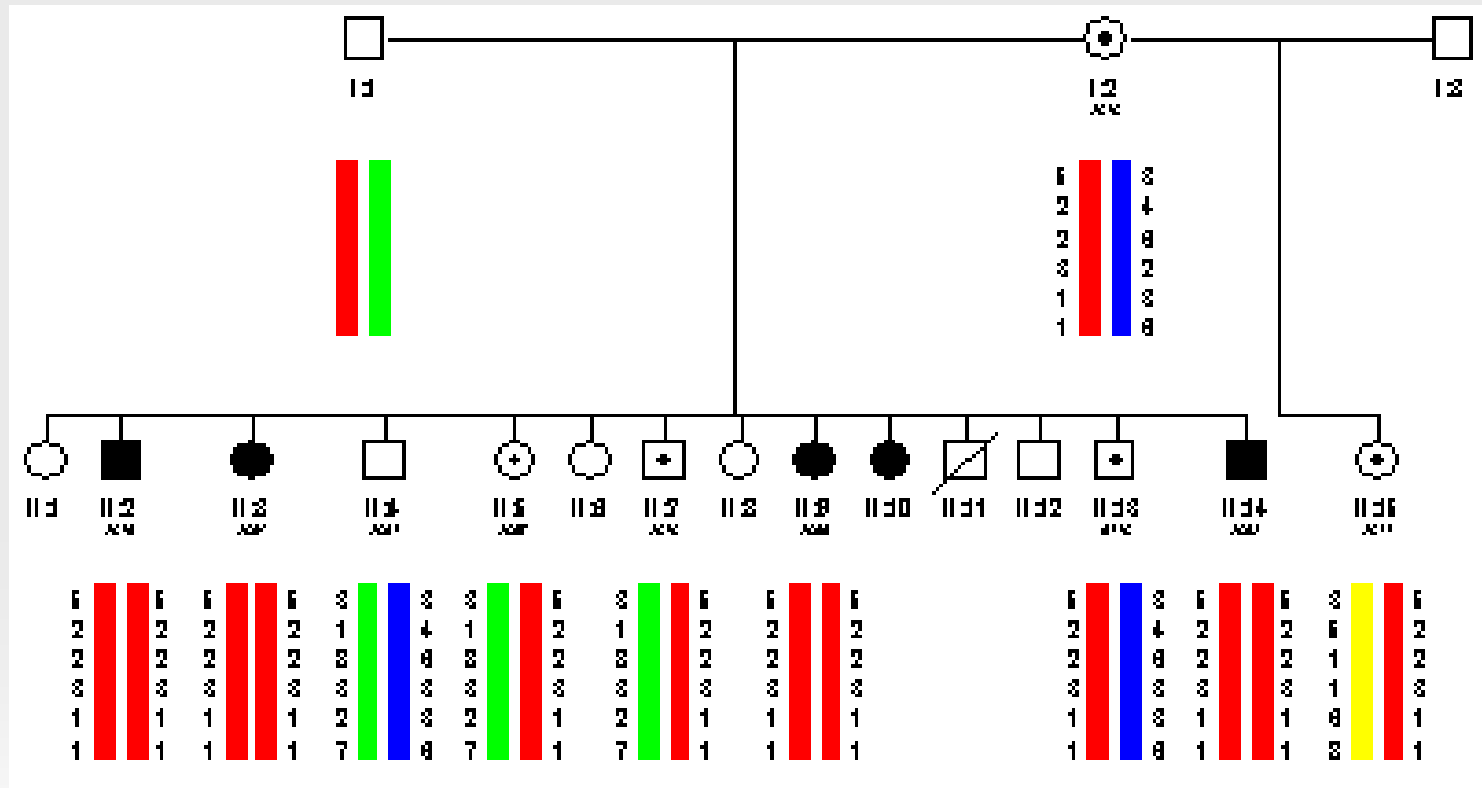
- Μεταλλαγή της FRDA → **όλοι ήταν αρνητικοί**
- Μεταλλαγή SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA10, SCA12, SCA17 και DRPLA → **όλοι ήταν αρνητικοί**
- Ανάλυση σύνδεσης στους γνωστούς γονιδιακούς τόπους ΑΥ SCA
 - **Η οικογένεια 909 συνδέθηκε με ένα από αυτούς**

Οικογένεια 909

ΘΕΣΗ	Mb	0.0	Τιμές LOD στο θ				
			0.01	0.05	0.1	0.2	
D6S274	16854	-inf.	-6.82	-3.44	-2.08	-0.89	} Γονίδιο ΗΛΟΑ
D6S1665	21096	-inf.	-5.12	-2.46	-1.42	-0.56	
D6S1660	23422	-inf.	-2.02	-0.74	-0.29	0.01	
D6S1571	25072	-inf.	-6.82	-3.44	-2.08	-0.89	
D6S265	30694	-inf.	-2.90	-1.52	-0.94	-0.41	
D8S1696	64008	-inf.	-1.26	-0.58	-0.31	-0.09	→ Γονίδιο ΤΤΡΑ
D8S544	65754	-inf.	-1.74	-0.51	-0.11	0.12	
D9S115	131288	2.31	2.26	2.06	1.81	1.29	→ Γονίδιο ΣΕΤΧ
D9S1831	131461	2.31	2.26	2.06	1.81	1.29	
D9S179	134081	2.31	2.26	2.06	1.81	1.29	
D9S1830	134705	2.18	2.14	1.96	1.73	1.24	
D9S164	135245	2.31	2.26	2.06	1.81	1.29	
D13S232	22805	-inf.	-2.81	-1.45	-0.89	-0.39	} Γονίδιο SACS
D13S292	23083	-inf.	-2.81	-1.45	-0.89	-0.39	

Οικογένεια 909

Ανάλυση απλοτύπων στη περιοχή του γονιδίου SETX



6ο Συνέδριο
Συνδέσμος Βιολόγων -
Φυσιογνωστών ΟΕΛΜΕΚ

Οικογένεια 909

Ανάλυση προσδιορισμού της αλληλουχίας του DNA του γονιδίου SETX:
26 εξόνια, κωδικοποιούν πρωτεΐνη 2677 αμινοξέων

➤ Εντοπίστηκε έλλειψη στο εξόνιο 11



c.[=] + [=]



c.[5308_5311delGAGA] + [5308_5311delGAGA]



c.[5308_5311delGAGA] + [=]

Η έλλειψη αυτή οδηγεί σε πλαισιοτροπική μεταλλαγή στο κωδικόνιο Glu 1770 και πρόωρο τερματισμό της πρωτεΐνης στο κωδικόνιο 1784, p.[Glu1770IlefsX15] + [Glu1770IlefsX15]

2008 Nicolaou P et al. A novel c.5308_5311delGAGA mutation in Senataxin in a Cypriot family with an autosomal recessive cerebellar ataxia. BMC Med Genet 9:28

6ο Συνέδριο

Συνδέσμος Βιολόγων -
Φυσιογνωστών ΟΕΛΜΕΚ

Μελέτη σποραδικών ασθενών με SCA

38 ασθενείς - χωρίς γεωγραφικές εστίες

Στόχος η διερεύνηση της πιθανότητας AY και AE SCA

- Μεταλλαγή FRDA → **όλοι αρνητικοί**
- Μεταλλαγή SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA10, SCA12, SCA17 και DRPLA → **όλοι αρνητικοί**
- Μεταλλαγή FXTAS → **όλοι αρνητικοί**
- Μεταλλαγή της οικογένειας 909 στο γονίδιο SETX → **όλοι αρνητικοί**
- Άλλες μεταλλαγές που πιθανόν να εντοπιστούν στον κυπριακό πληθυσμό στις AY οικογένειες → **υπό μελέτη**

Συμπεράσματα για τις αταξίες στον Κυπριακό πληθυσμό

- Η μεταλλαγή στο γονίδιο της FRDA είναι η πιο συχνή μεταλλαγή στους Κύπριους ασθενείς με κληρονομική αταξία
- Εφαρμογή του Εθνικού Προγράμματος Πρόληψης της αταξίας Friedreich
- Μια νέα μεταλλαγή στο γονίδιο SETX έχει εντοπιστεί σε Κύπριους ασθενείς
- Οι οικογένειες με AY SCA πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω ώστε να χαρακτηριστούν οι μεταλλαγές
- Οι AE SCA είναι σπάνιες στον πληθυσμό μας σε σχέση με άλλους πληθυσμούς [έχει εντοπιστεί μόνο 1 οικογένεια]
- Οι μεταλλαγές AE SCA μέχρι σήμερα απουσιάζουν από τον πληθυσμό μας, και στη μια οικογένεια και στους σποραδικούς ασθενείς
- Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού μας όσον αφορά τις αταξίες διαφοροποιούνται από αυτά των άλλων πληθυσμών και χρειάζεται περισσότερη μελέτη για να εντοπισθούν
- **Διδακτορική διατριβή της Χριστίνας Βότση (ΑΠΘ+ΙΝΓΚ)**

Επιπρόσθετες δημοσιεύσεις μελετών που έγιναν στο ΙΝΓΚ με θέμα τις αταξίες

1. *Belal S, Panayides K, Sirugo G, Ben Hamida C, Ioannou P, Hentati F, Beckmann J, Koenig M, Mandel JL, Ben Hamida M, Middleton LT. Study of large inbred Friedreich ataxia families reveals a recombination between D9S15 and the disease locus. Am J Hum Genet 1992 51:1372-6. PMID: 1463017 (IF: 9.076)*
2. *Ben Hamida M, Belal S, Sirugo G, Ben Hamida C, Panayides K, Ioannou P, Beckmann J, Mandel JL, Hentati F, Koenig M, Middleton LT. Friedreich's ataxia phenotype not linked to chromosome 9 and associated with selective autosomal recessive vitamin E deficiency in two inbred Tunisian families. Neurology 1993 43:2179-83. PMID: 8232925 (IF: 3.990)*
3. *Christodoulou K, Deymeer F, Serdaroglu P, Ozdemir C, Poda M, Georgiou DM, Ioannou P, Tsingis M, Zamba E, Middleton LT. Mapping of the second Friedreich's ataxia (FRDA2) locus to chromosome 9p23-p11: evidence for further locus heterogeneity. Neurogenetics 2001 3:127-132. PMID: 11523563 (IF: 3.069)*
4. *Yoon G, Westmacott R, MacMillan L, Quercia N, Koutsou P, Georghiou A, Christodoulou K, Banwell B. Complete deletion of the aprataxin gene: Ataxia with oculomotor apraxia type 1 with severe phenotype and cognitive deficit. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 79:234-6. PMID: 18202221 (IF: 4.622)*

Νευροπάθεια των Charcot-Marie-Tooth

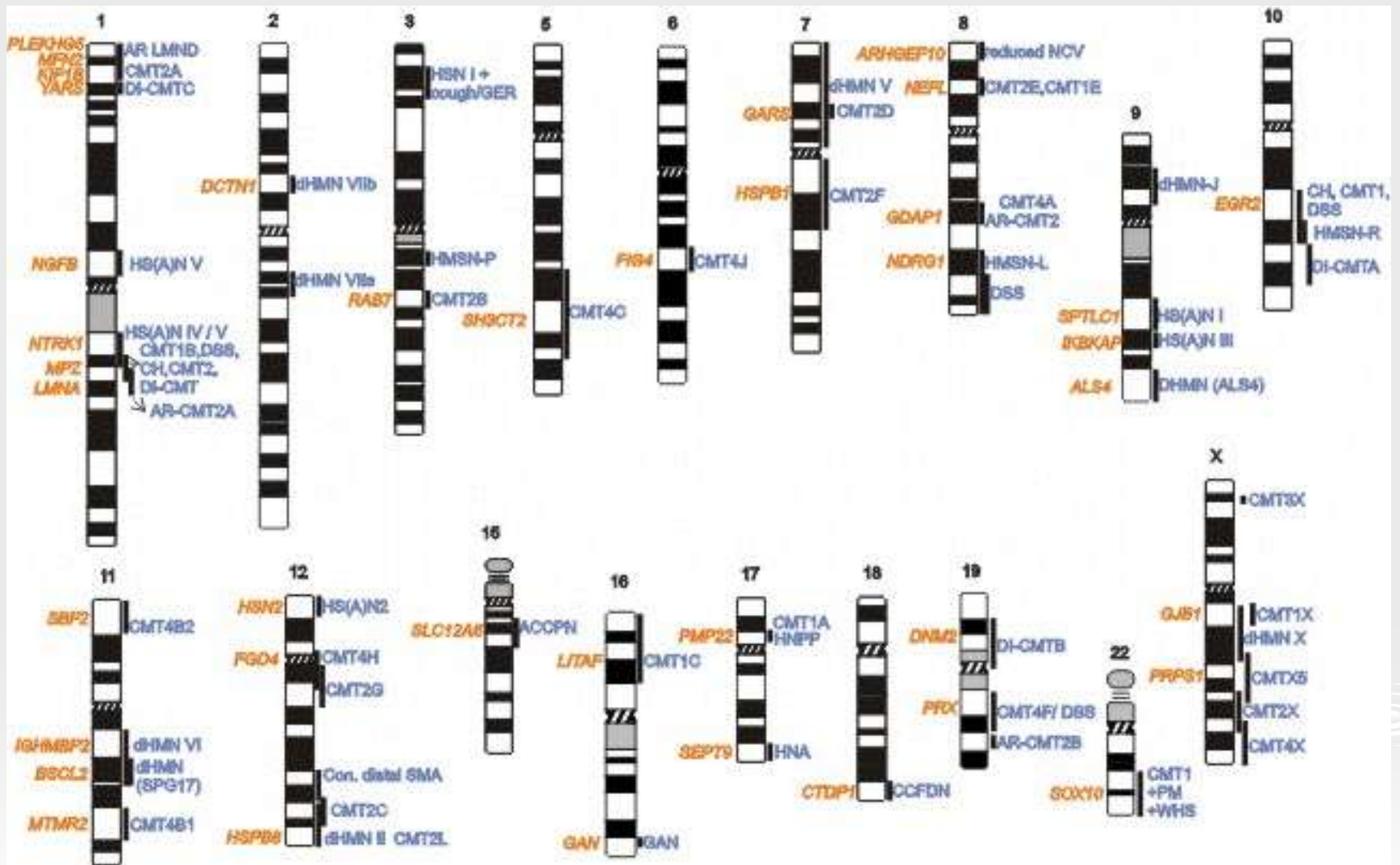
Η νευροπάθεια των Charcot-Marie-Tooth είναι η πιο συχνή κληρονομική νευροπάθεια με επιπολασμό 1/2,500 άτομα

Charcot and Marie (1886) και Tooth (1886)

Κλινικά χαρακτηριστικά:

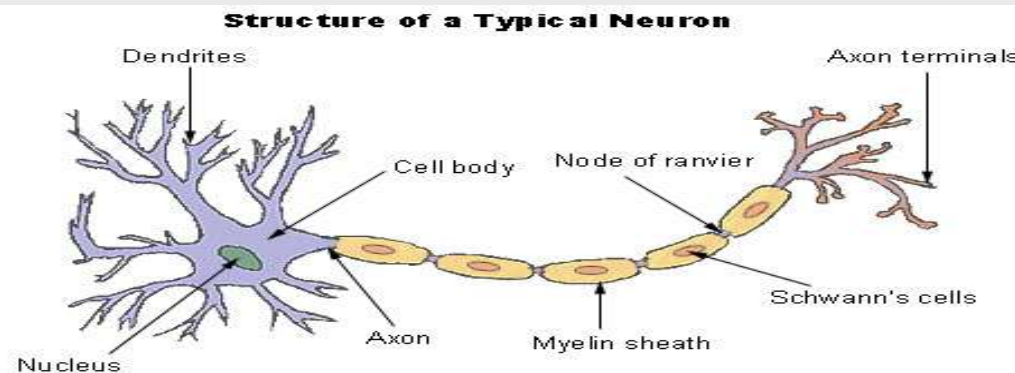
- μεταβλητή ηλικία έναρξης
- βραδεία προοδευτική συμμετρική αδυναμία και ατροφία των περωναίων μυών [κάτω άκρα]
- Κοιλοποδία - ποδική καμάρα (pes cavus)
- Τα άνω άκρα επηρεάζονται σε επόμενο στάδιο
- μεταβλητού βαθμού αισθητικές διαταραχές





Κατηγορίες CMT και κληρονομικότητα

Όνομα	Παθολογία	Κληρονομικότητα	Ποσοστό CMT
CMT1	Απομυελινωτική	ΑΕ	~50%
CMT2	Αξονική	ΑΕ	~20%-40%
Μεικτή	Συνδυασμός απομυελινωτικής και αξονικής νευροπάθειας	ΑΕ	σπάνια
CMT4	Είτε απομυελινωτική ή αξονική	ΑΥ	σπάνια
CMTX	Αξονική με δευτερεύουσες αλλαγές στη μυελίνη	φυλοσύνδετη	~10%-20%



CMT στον κυπριακό πληθυσμό [33 + 8]

Επιπολασμός: 16/100,000

CMT1: 52% των ασθενών [18 οικ. + 1 σποραδικός]

- ΑΕ: 44 διπλασιασμός του γονιδίου PMP22
12 μεταλλαγή S22F στο γονίδιο PMP22
3 μεταλλαγή D90E στο γονίδιο MPZ
6 μεταλλαγή L143P στο γονίδιο GJB1

CMT2: 33% των ασθενών [11 οικ. + 7 σποραδικοί]

- ΑΕ: 11 μεταλλαγή E308K στο γονίδιο MFN2
1 μεταλλαγή R94W στο γονίδιο MFN2
3 μεταλλαγή P70L στο γονίδιο MPZ

Μεικτού τύπου: 15% των ασθενών [4 οικ.]

- ΦΣ: 14 μεταλλαγή V140E στο γονίδιο GJB1
3 μεταλλαγή I127L στο γονίδιο GJB1

Συνέχεια της μελέτης σε 9 οικογένειες [8 CMT2, 3 ΑΕ και 5 ΑΥ και 1 ΑΥ μεικτού τύπου] και 8 σποραδικοί ασθενείς [7 CMT2 και 1 CMT1]

Κυπριακές CMT μεταλλάξεις

PMP22 S22F (Kleopa et al 2004)	-	5 οικογένειες
Cx32 L143P (Kleopa et al 2006)	-	1 οικογένεια
V140E (Kleopa et al 2006)	-	1 οικογένεια
MFN2 E308K (paper in preparation)	-	1 οικογένεια
MPZ P70L (Nicolaou et al, submitted)	-	1 οικογένεια

Διδακτορική διατριβή της Δρ Δόμνας-Μαρίας Γεωργίου [2003]

Διδακτορική διατριβή του Πασχάλη Νικολάου [ΠΘ+ΙΝΓΚ]

Δημοσιεύσεις για την CMT από το ΙΝΓΚ

1. Bolino A, Levy ER, Muglia M, Conforti FL, LeGuern E, Salih MA, Georgiou DM, Christodoulou RK, Hausmanowa-Petrusewicz I, Mandich P, Gambardella A, Quattrone A, Devoto M, Monaco AP. **Genetic Refinement and Physical Mapping of the CMT4B Gene on Chromosome 11q22.** Genomics 2000 63:271-278. PMID: 10673338 (IF: 3.425)
2. Bolino A, Muglia M, Conforti FL, LeGuern E, Salih MA, Georgiou DM, Christodoulou K, Hausmanowa-Petrusewicz I, Mandich P, Schenone A, Gambardella A, Bono F, Quattrone A, Devoto M, Monaco AP. **Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2.** Nat Genet 2000 25:17-19. PMID: 10802647 (IF: 30.910)
3. Georgiou DM, Jedrzejowska H, Ryniewicz B, Hausmanowa-Petrusewicz I, Zamba E, Kyriakides T, Christodoulou K, Middleton LT. **Molecular genetic studies in axonal AR-CMT.** ACTA Myologica 2001 May; Vol. XX:35-38
4. Georgiou DM, Zidar J, Korosec M, Middleton LT, Kyriakides T, Christodoulou K. **A novel NF-L mutation Pro22Ser is associated with CMT2 in a large Slovenian family.** Neurogenetics 2002 4:93-96. PMID: 12481988 (IF: 3.361)
5. Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N, Puls I, Abel A, Lee-Lin SQ, Jordanova A, Kremensky I, Christodoulou K, Middleton LT, Sivakumar K, Ionasescu V, Vance JM, Goldfarb LG, Fischbeck KH, Green ED. **Glycyl tRNA Synthetase Mutations in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2D and Distal Spinal Muscular Atrophy Type V.** Am J Hum Genet 2003 72:1293-1299. PMID: 12690580 (IF: 11.602)

Δημοσιεύσεις για την CMT από το ΙΝΓΚ

6. Kleopa AK, Georgiou DM, Nicolaou P, Koutsou P, Papathanasiou E, Kyriakides T, Christodoulou K. **A novel PMP22 mutation Ser22Phe in a family with HNPP and CMT1A phenotypes.** Neurogenetics 2004 5:171-175. PMID: 15205993 (IF: 3.115)
7. Sivakumar K, Kyriakides T, Puls I, Nicholson GA, Funalot B, Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N, Christodoulou K, Beggs JL, Zamba-Papanicolaou E, Ionasescu V, Dalakas MC, Green ED, Fischbeck KH, Goldfarb LG. **Phenotypic spectrum of disorders associated with glycyI-tRNA synthetase mutations.** Brain 2005 128:2304-2314. PMID: 16014653 (IF: 7.535)
8. Kleopa K, Zamba-Papanicolaou E, Nicolaou P, Georgiou DM, Kyriakides T, Christodoulou K. **Phenotypic and cellular expression of two novel Connexin32 mutations causing CMTX.** Neurology 2006 66:396-402. PMID: 16476939 (IF: 5.690)
9. Georgiou DM, Nicolaou P, Chitayat D, Koutsou P, Babul-Hirji R, Vajar J, Murphy J, Christodoulou K. **A novel GDAP1 mutation 439delA is associated with autosomal recessive CMT disease.** Can J Neurol Sci 2006 33:311-316. PMID: 17001820 (IF: 1.180)
10. Butinar D, Starr A, Zidar J, Koutsou P, Christodoulou K. **Auditory nerve is affected in one of two different point mutations of the neurofilament light (NF-L) gene.** Clin Neurophysiol 2008 119:367-75. PMID: 18023247 (IF: 2.972)

Οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια [FAP]

Κλινικά και γενετικά ετερογενής ομάδα νευροπαθειών

Έναρξη κατά τη 3^η έως 5^η δεκαετία της ζωής [ΑΕ]

Κλινικά χαρακτηριστικά:

- παρουσία επώδυνων παραισθήσεων στα κάτω άκρα, με πρώιμη απώλεια της αίσθησης του πόνου και της θερμοκρασίας
 - διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος (πχ ανικανότητα, διάρροια, κυστικές διαταραχές)
 - αργότερα προσβάλλονται όλα τα είδη της αισθητικότητας
 - μυϊκή αδυναμία και ατροφία των κάτω άκρων
 - εξελικτική επιδείνωση με εμφάνιση επιπλοκών
- Μεταλλάξεις στα γονίδια *TTR*, *APOA1*, *GSN*

FAΡ στον κυπριακό πληθυσμό

Εντοπισμός ΕΚ ασθενών/οικογενειών με καταγωγή από την επαρχία Κερύνειας [1990]

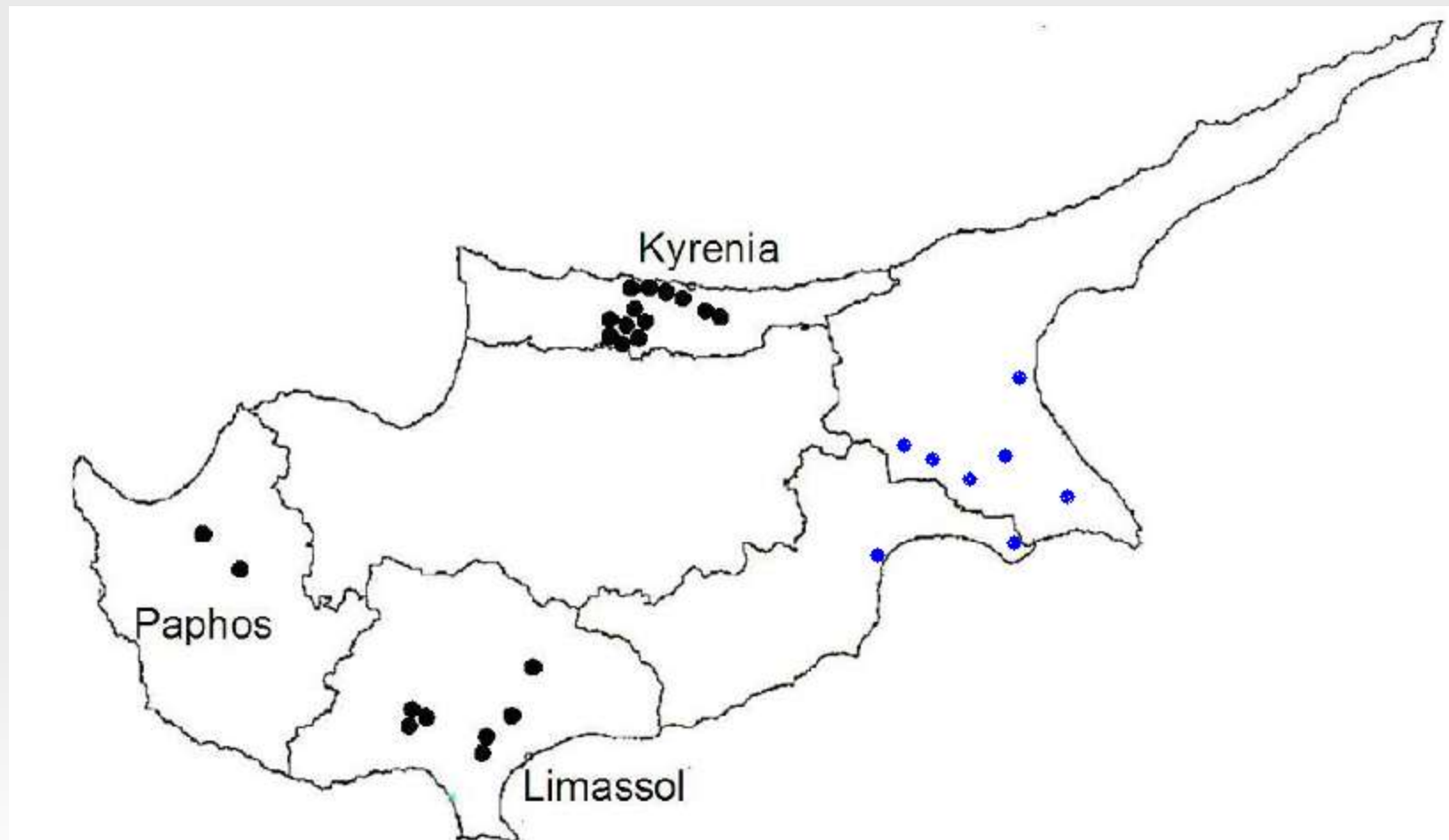
Εντοπισμός ασθενών και στην επαρχία Λεμεσού και Πάφου

Μελέτη και εντοπισμός της μεταλλαγής Val30Met στο γονίδιο *TTR* σε όλους τους Κύπριους ασθενείς

2009 Dardiotis E, Koutsou P, Papanicolaou EZ, Vonta I, Kladi A, Vassilopoulos D, Hadjigeorgiou G, Christodoulou K, Kyriakides T. Epidemiological, clinical and genetic study of familial amyloidotic polyneuropathy in Cyprus. *Amyloid* 16:32-37.

2009 Dardiotis E, Koutsou P, Zamba-Papanicolaou E, Vonta I, Hadjivassiliou M, Hadjigeorgiou G, Cariolou M, Christodoulou K, Kyriakides T. Complement C1Q polymorphisms modulate onset in familial amyloidotic polyneuropathy TTR Val30Met. *J Neurol Sci* 284:158-62.

Γεωγραφική κατανομή της FAP



Πρωτοπαθής πλαγία σκλήρυνση

A novel *ALS2* splice-site mutation in a Cypriot juvenile-onset primary lateral sclerosis family

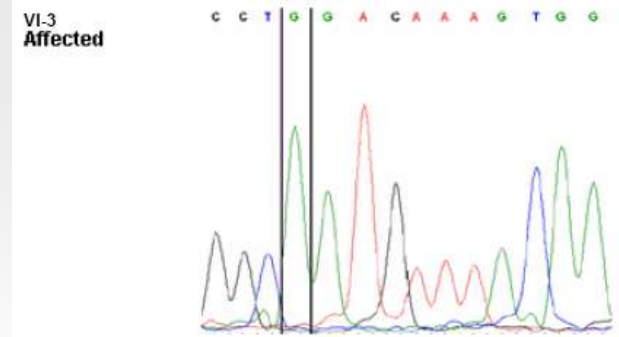
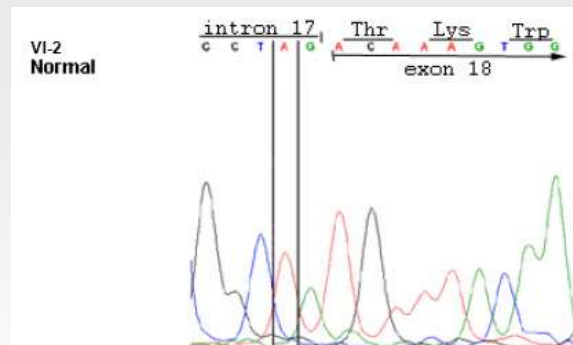
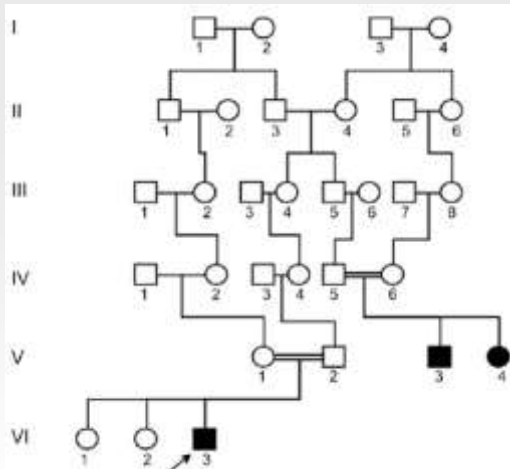
Neurology® 2009;72:28-32

Nikolay Mintchev, MSc
Eleni Zamba-
Papanicolaou, MD
Kleopas A. Kleopa, MD
Kyproula Christodoulou,
PhD

ABSTRACT

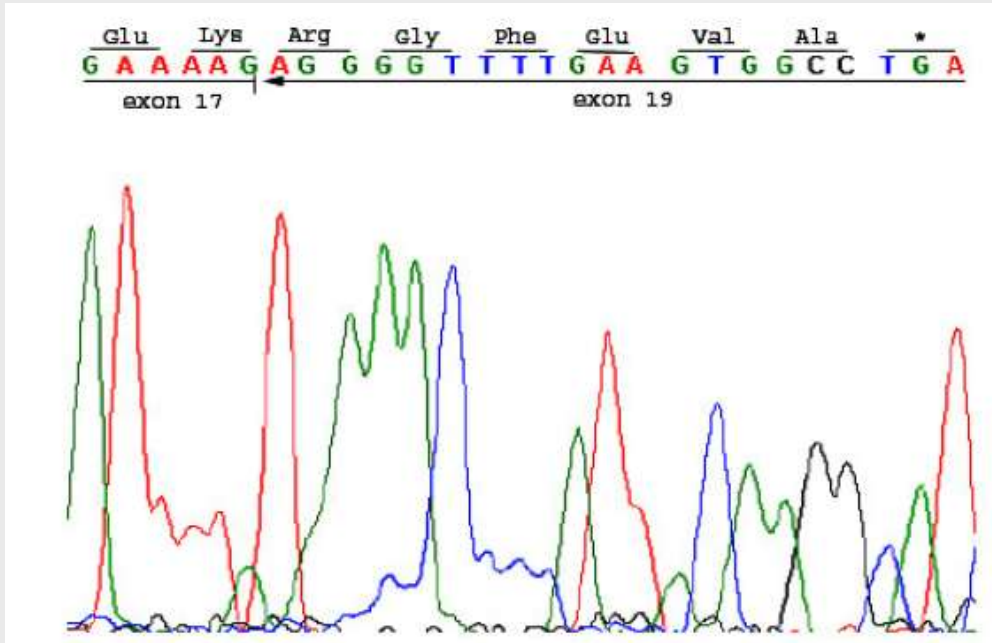
Background: Primary lateral sclerosis (PLS) is a rare neurodegenerative disease that affects the upper motor neurons of the CNS. Juvenile-onset PLS (JPLS) is inherited in an autosomal recessive mode and is also found in sporadic cases. A consanguineous Cypriot family with three affected individuals presenting with JPLS was identified and studied.

Methods: Patients were clinically evaluated and samples were taken from consenting family mem-



6ο Συνέδριο
Συνδέσμος Βιολόγων -
Φυσιογνωστών ΟΕΛΜΕΚ

Πρωτοπαθής πλαγία σκλήρυνση



Επιβεβαίωση στο επίπεδο RNA

Η ομόζυγη μεταλλαγή c.2980-2A>G στην αναγνωριστική περιοχή ματίσματος στο τέλος του εσονίου 17

1. προκαλεί απώλεια του εξονίου 18 και πλαισιοτροπική μεταγραφή μετά το εξόνιο 17
2. καταλήγει σε πρώιμο τερματισμό εντός του εξονίου 19 και μετάφραση σε κολοβή πρωτεΐνη [~ μισή στο μέγεθος]

Ευχαριστίες

- Νευρολόγοι του ΙΝΓΚ
 - Ζαμπά-Παπανικολάου Ελένη
 - Κλεόπα Κλεόπας
 - Κυριακίδης Θεόδωρος
 - Μίττλετον Λεύκος
 - Παντζαλής Μάριος
 - Παπακώστας Σάββας
- Παραϊατρικό προσωπικό του ΙΝΓΚ
- Ιατροί και παραιατρικό προσωπικό των Νοσ. Πάφου και Πόλις Χρυσοχού [UNOPS]
- Όλους τους ασθενείς
- Muscular Dystrophy Association (USA)
- UNOPS [FRDA screening]
- AFM (France)
- Ίδρυμα Προώθησης Έρευνας (ΙΠΕ)
- Τμήμα Νευρογενετικής του ΙΝΓΚ
 - Ανθή Γεωργίου
 - Παντελίτσα Κουτσού
 - Πασχάλη Νικολάου
 - Χριστίνα Βότση
 - Δρ Δόμνα-Μαρία Γεωργίου
 - Πάτερ Μάριος Τσιγκης
 - Νάσια Χαννίδου
 - Ελεάνα Παπαδοπούλου
 - Δρ Βάσος Νεοκλέους
 - Χρύσα Ντάϊου
 - Χαρίτα Χρίστου
 - Ανδρέας Νεοφύτου
 - Nikolay Mintchev
 - Παναγιώτα Κίμωνος

6ο Συνέδριο

Συνδέσμος Βιολόγων -
Φυσιογνωστών ΟΕΛΜΕΚ



- Από την παρουσίαση στο 6ο συνέδριο του Συνδέσμου Βιολόγων Φυσιογνωστών (ΟΕΛΜΕΚ)
- Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου
20 Μαρτίου 2010
 - Δρ. Κυπρούλα Χριστοδούλου,
Καθηγήτρια Μοριακής Ιολογίας
Διευθύντρια Τμήμα Νευρογενετικής