

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra biologických a lékařských věd



KANÁLOPATIE NERVOVÉHO A SVALOVÉHO SYSTÉMU

Diplomová práce

Monika Šrámková

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

Hradec Králové 2012

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Katedra: biologických a lékařských věd

Na akademický rok: 2011/2012

Jméno a příjmení: Bc. Monika Šrámková

Studijní program: zdravotnická bioanalytika- navazující magisterské st.

Vedoucí diplomové práce: doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

Název diplomové práce: Kanálopatie nervového a svalového systému

Název diplomové práce v angličtině: Channelopathies of the nervous and musculoskeletal system

Zásady pro vypracování:

Abstrakt

1. Úvod a cíl práce
2. Stručný přehled rozdělení a fyziologické funkce iontových kanálů
3. Kanálopatie nervového systému
 - Na⁺ kanálopatie
 - K⁺ kanálopatie
 - Ca⁺⁺ kanálopatie
 - ostatní kanálopatie
4. Přehled kanálopatií kosterního svalstva
5. Závěr (význam pro zdravotnickou praxi)
6. Seznam doporučené literatury

Seznam odborné literatury:

Celesia G.G.: Disorders of membrane channels or channelopathies. Clin. Neurophysiol. 112, 2001, 2-18.

Cleland J.C., Logigian, E.L.: Clinical evaluation of membrane excitability in muscle channel disorders: Potential applications in clinical trials. J. Am. Soc. Exp. NeuroTher., 4, 2007, 205-215.

Gardiner M.: Molecular genetics of infantile nervous system channelopathies. Early Human Develop., 82, 2006, 775-779.

Gargus J.J.: Ion channel functional candidate genes in multigenic neuropsychiatric disease. Biol. Psychiatry, 60, 2006, 177-185.

Hirose S. et al.: Are some idiopathic epilepsies disorders of ion channels? A working hypothesis. *Epilepsy Res.*, 41, 2000, 191-204.

Jen J.: Calcium channelopathies in the central nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 9, 1999, 274-280.

Krishnan A.V. et al.: Axonal ion channels from bench to bedside: A translational neuroscience perspective. *Progr. Neurobiol.*, 89, 2009, 288-313.

Lehotský J., Kaplán P.: "Kanálopatie" - staronový typ ľudských ochorení. *Neurol pro praxi*, 4, 2005, 192-196.

McConville J.M., Vincent A.: Diseases of the neuromuscular junction. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2, 2002, 296-301.

Rogawski, M.A.: KCNQ2/KCNQ3 K⁺ channels and the molecular pathogenesis of epilepsy: Implications for therapy. *TINS*, 23, 2000, 393-398.

Takamori M. et al.: Lambert-Eaton myasthenic syndrome as an autoimmune calcium-channelopathy. *Neurosci. Res.*, 36, 2000, 183-191.

Vincent A. et al.: Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. *Neuron*, 52, 2006, 123-138.

Waxman S.G. et al.: Sodium channels and their genes: dynamic expression in the normal nervous system, dysregulation in disease states. *Brain Res.*, 886, 2000. 5-14.

Wood J.N., Baker M.: Voltage-gated sodium channels. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 1, 2001, 17-21.

PharmDr. Petr Jílek, CSc.

Prof. PharmDr. Alexandr Hrabálek,
Csc.

.....

.....

Vedoucí katedry

děkan fakulty

V Hradci králové dne: 11. 11. 2010

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Praze dne 25. 7. 2012.

Podpis:

.....

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych chtěla poděkovat všem, kteří mi nějakým způsobem pomáhali či mě podporovali při tvorbě této práce. Zejména pak svému školiteli Doc. MUDr. Josefu Herinkovi, DrSc. za poskytnutí odborné literatury, vstřícnost, trpělivost, cenné rady, připomínky a odborné vedení, díky kterému mohla být tato práce dokončena. V neposlední řadě také děkuji mé rodině a přátelům, kteří mě celou dobu různými způsoby podporovali.

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Kandidát: Bc. Monika Šrámková

Školitel: Doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

Název diplomové práce: Kanálopatie nervového a svalového systému

Kanálopatie jsou vzácnou skupinou povětšinou dědičných onemocnění, jež mají společný rys – patologicky fungující iontové kanály. Iontové kanály jsou póry v cytoplazmatické membráně, jejichž hlavní funkcí je transport iontů. Jsou také základem nervové a svalové vzrušivosti. Díky moderním molekulárním metodám jsou známy mutace řady genů pro proteiny jednotlivých iontových kanálů, které způsobují narušení jejich hlavních funkcí a to mechanismy jejich ztráty, zisku nebo změny. Vzhledem k nespočetným hypotetickým mutacím se nabízí, že budou nalézány další formy těchto onemocnění. Kanálopatie mohou postihnout jakoukoliv tkáň v těle, ale z největší části zasahují nervový a svalový systém. Klinické projevy odrážejí postižení funkcí iontových kanálů. U svalové tkáně vede porušení kontrakčně-relaxačního cyklu svalu například k paralýzám či myotoniím; v nervové tkáni příkladem k episodickým atakům, myokymii, migrénám a dalším projevům. Kanálopatie se vyznačují fenotypovou a genotypovou heterogenitou, která je určitým úskalím při jejich diagnostice a vybízí k prohloubení jejich poznání. Kanálopatie klasifikujeme buď na základě afektované tkáně, nebo podle typu defektního iontového kanálu. Nejčtenější jsou poruchy draslíkových, vápenatých a sodíkových kanálů. Mezi svalové kanálopatie patří například hyperkalemická periodická paralýza, kongenitální paramyotonie, maligní hypertermie či kongenitální myastenické syndromy. Mezi kanálopatie nervového systému řadíme episodické ataxie, familiární hemiplegickou migrénu či juvenilní myoklonickou epilepsii.

ABSTRACT

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biological and Medical Sciences

Candidate: Bc. Monika Šrámková

Supervisor: Doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

Title of diploma thesis: Channelopathies of the nervous and musculoskeletal system

Channelopathies are rare group of mostly hereditary diseases that have one common trait – pathologically working ion channels. Ion channels are pores in plasmic membrane whose main function is ion transportation. They are also basis of nerve and muscle excitability. According to modern molecular methods there are known mutations of many genes of proteins of respective ion channels causing disruptions of their main functions via mechanisms of their loss, gain or change. Considering uncountable hypothetic mutations we can presume that other forms of this disease will be found. Channelopathies can affect any type of tissue but the most often they afflict nerve and muscle system. Clinical manifestation reflects impairment of functions of ion channels. In muscle tissue it leads to defect of contractile-relaxing cycle of muscles e.g. to paralyses or myotonias. In nerve tissue it leads e.g. to episodic attacks, myokymias, migraines and to other symptoms. Channelopathies are characterized by phenotypic and genotypic heterogeneity that may cause difficulty during diagnostics and invite to improvement in their knowledge. We can classify channelopathies according to affected tissue or in respect to type of defected ion channel. The most common are defects of potassium, calcium and sodium channels. To a group of muscle channelopathies belong e.g. hypercalemic periodic paralysis, congenital paramyotonia, malignant hyperthermia or congenital myastemic syndroms. To a group of nerve channelopathies belong episodic ataxia, familiar hemiplegic migraine or juvenile myoclonic epilepsy.

OBSAH

1. ÚVOD A ZADÁNÍ PRÁCE.....	9
2. IONTOVÉ KANÁLY.....	10
3. ÚVOD KE KANÁLOPATIÍM.....	17
4. PŘEHLED KANÁLOPATIÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU.....	22
4.1 Ca ²⁺ kanálopatie.....	23
4.2 K ⁺ kanálopatie.....	24
4.3 Na ⁺ kanálopatie.....	26
4.4 Ostatní kanálopatie.....	27
4.5 Potenciální kanálopatie.....	30
5. PŘEHLED KANÁLOPATIÍ KOSTERNÍHO SVALSTVA.....	31
5.1 Ca ²⁺ kanálopatie.....	32
5.2 Cl ⁻ kanálopatie.....	33
5.3 Na ⁺ kanálopatie.....	34
5.4 K ⁺ kanálopatie.....	35
5.5 Acetylcholinové kanálopatie.....	36
6. ZÁVĚR.....	39
7. SEZNAM ZKRATEK.....	40
8. SEZNAM OBRÁZKŮ.....	41
9. SEZNAM TABULEK.....	41
10. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	42

1. ÚVOD A ZADÁNÍ PRÁCE

Mohutný rozvoj molekulární biologie významně přispěl k prohloubení našich znalostí o struktuře a funkci iontových kanálů buněčných membrán. Od devadesátých let minulého století pak dochází k prudkému nárůstu informací o souvislosti poruch struktury a funkce iontových kanálů některých typů buněk a tkání s konkrétními klinickými syndromy. Kanálopatie jsou poměrně nedávno vymezenou skupinou vcelku vzácných onemocnění, které mají společné geneticky předurčené poruchy funkcí iontových kanálů. Je pro ně charakteristická prominentní genotypová a fenotypová heterogenita, proto jsou náročnou výzvou k jejich lepšímu poznání. Mezi obecně nejznámější kanálopatie patří Bartterův syndrom, syndrom prodlouženého intervalu QT (Romanův-Wardův syndrom) či myotonie. Zadáním a cílem této rešeršní práce je shromáždit a porovnat informace týkající se kanálopatií a to s ohledem na jejich problematiku, se zaměřením na ty, které postihují svalový a nervový systém. Pro tuto práci byla použita odborná literatura především z internetových informačních databází Web of KnowledgeSM, Science Direct[®], Springer Link, Wiley InterScience[®] a PubMed.

2. IONTOVÉ KANÁLY

Iontové kanály (IK) jsou póry v cytoplazmatické membráně buněk, které jsou produktem jedné skupiny integrálních transmembránových proteinů, jedná se o transmembránové proteiny schopné vytvářet vnitřní kanál. Díky IK je umožněno propouštění a regulace iontů, případně i hydrofilních molekul, z a do buňky (tedy exfluxním či influxním způsobem). Proteiny tvořící IK jsou kódovány více jak 400 lidskými geny z celkového počtu čítajícího kolem 25000 genů (Camerino *et. al.*, 2007).

Funkce IK je značně rozmanitá, mezi nejznámější patří tvorba a řízení elektrických signálů v buňkách, především svalového a nervového systému. Uplatňují se i v mnoha dalších procesech – podílejí se na sekreci hormonů; kostním metabolismu; transmembránovém transportu; regulují objem buňky, cytoplazmatické a vesikulární pH, koncentraci vápenatých iontů, které jsou důležité pro proces intracelulární komunikace; jak je dobře známo udržují vodní a solnou rovnováhu. Jejich dokonalé fungování je nevyhnutelné pro udržení hemostázy jak vlastních buněk, tak celého organismu. Díky biofyzikálním technikám, jako je například patch-clamp technika (metoda „terčíkovitého zámku“), která byla revoluční ve studiu buněčné fyziologie (zejména některých iontových kanálů), je jejich struktura a funkce dobře známa (Planells-Cases & Jentsch, 2009). Patch-clamp technika je přístup díky kterému je možné měřit aktivitu jednotlivých iontů a zaznamenávat jejich proudící tok skrz otevřený kanál (Neher & Sakmann, 1976; Owens & Kullberg, 1989). Některé neurotoxiny selektivně inaktivují odlišné strany iontových kanálů a to umožňuje upřesnit jejich identifikaci a funkci (Hille & Catterall, 1999). Proteiny tvořící kanály jsou kódovány mnoha různými geny, mnohé z nich jsou dnes známy (Fontaine *et al.*, 1997; Mody, 1998; Barchi, 1999; Hille & Catterall, 1999).

IK jsou obvykle vysoce selektivní pro určité typy iontů, zejména pro Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Na^+/K^+ a Cl^- . Selektivita vychází z faktu, že zmíněná ionty neprojdou jednoduše přes jakýkoliv pór, ale interagují s řadou mechanických a napěťových mechanismů, které zde fungují jako molekulární imigrační kontrola. Překonání těchto mechanismů je závislé na náboji (kation nebo anion) a

velikosti (minimální a maximální průměr) procházejícího iontu. Charakter těchto parametrů (náboj, velikost) je diktován strukturou kanálů (Prince, 2004).

Iontové kanály můžeme dělit podle různých hledisek. Jednoduché dělení je na základě zmíněné selektivnosti pro jednotlivé ionty na Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , jejich generalizace v membráně je znázorněna v obrázku 1. Otevírání a zavírání kanálů, tzv. gating, je velmi úspěšně kontrolováno několika mechanismy, viz obrázek 2. Nejčastěji je gating IK regulován v závislosti na změně membránového potenciálu nebo navázáním ligandu, jakým je například neurotransmitter. Některé IK zůstávají trvale otevřené. Z tohoto hlediska lze rozlišit dvě velké superrodiny IK a to IK řízené („gating“, „vrátkové“) a neřízené („stále otevřené“, „průsakové“ IK).

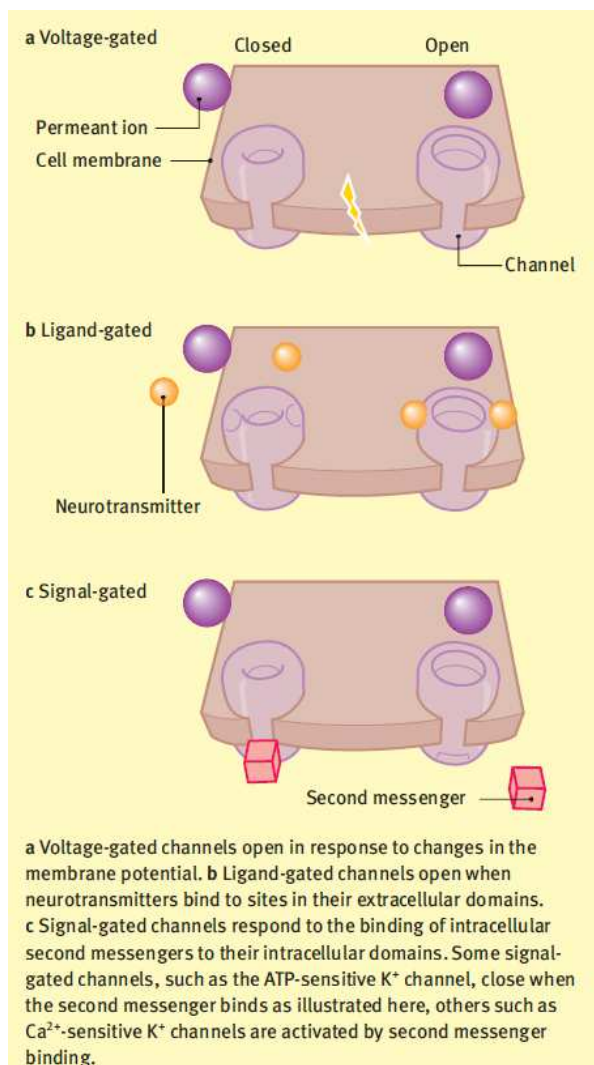
Intracellular environment	Cell membrane	Extracellular environment	Change in membrane potential
Na^+ 12 mM		Na^+ 145 mM	Depolarization
K^+ 140 mM		K^+ 4 mM	Hyperpolarization
Na^+/K^+ selective		Na^+ in, K^+ out	Depolarization
Cl^- 4 mM		Cl^- 120 mM	Hyperpolarization
Ca^{2+} 0.1 mM (free)		Ca^{2+} 2.5 mM	Diverse

The major inorganic ions are asymmetrically distributed across the membrane of a typical excitable cell and move down their electrochemical gradient (arrows) when permeable channels are opened. The movement of Na^+ , K^+ and Cl^- ions produces characteristic changes in membrane potential: either depolarization (becomes more positive) or hyperpolarization (becomes more negative), but influx of Ca^{2+} has complex effects because Ca^{2+} functions as an intracellular second messenger and can activate other types of ion channel

Obrázek 1. Distribuce organických iontů přes cytoplazmatickou membránu. Převzato z Prince (2004).

IK řízené lze dále rozdělit na dvě velké skupiny – napětově řízené a ligandem řízené kanály.

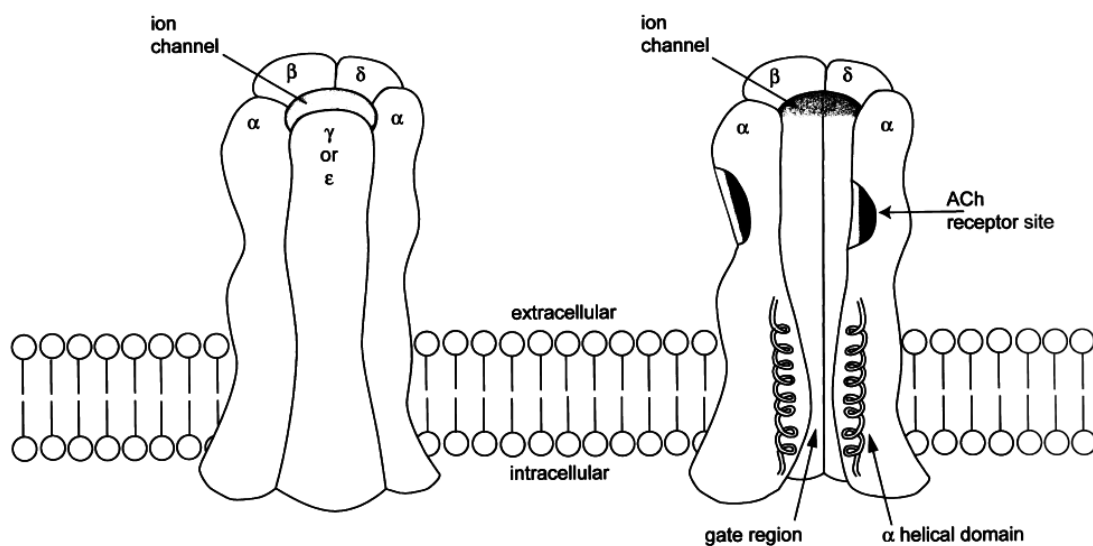
Na základě iontové selektivnosti byly identifikovány čtyři rodiny napětově řízených IK a to Ca^{2+} , K^+ , Cl^- a Na^+ . Známe deset typů Na^+ a tři typy Ca^{2+} kanálů, a v neuronech byly popsány nejméně čtyři varianty K^+ kanálů (Koester, 2000a). Předpokládá se, že mají společný původ a sdílí tak mnoho společných rysů. Tyto IK jsou tvořeny z alfa podjednotek a přídatných pomocných podjednotek, které modifikují funkci anebo expresi alfa podjednotek. Až na výjimky se většina napětově řízených kanálů otevírá, pokud se membrána depolarizuje. Po otevření se některé kanály spontánně otevřou a zavřou nebo inaktivují. Mnoho Na^+ a Ca^{2+} kanálů se inaktivuje rychle, ale některé K^+ kanály



Obrázek 2. Přehled mechanismů kontrolujících otevírání iontových kanálů. Převzato z Prince (2004).

vůbec nebo velmi pomalu (rektifikační K^+ kanály). Vznik akčního potenciálu (u excitabilních tkání) závisí na vzájemné souhře napěťově řízených Na^+ a K^+ kanálů (Hodgkin & Huxley, 1952), když se membrána depolarizuje, což se děje při hodnotách nižších jak -55 mV (tzv. „thresholdová“, prahová hodnota). To způsobí přechodný vzestup Na^+ iontů a depolarizaci až k hodnotě okolo $+30$ mV díky rychlé aktivaci a inaktivaci Na^+ kanálů. Současně trvalý vzestup K^+ iontů otevírá K^+ kanály, to repolarizuje membránu ke zbytkovému potenciálu okolo hodnoty -65 mV. Ca^{2+} napěťově řízené kanály jsou důležité pro intracelulární signalizaci, uvolňování neurotransmiteru a nervovou plasticitu a pro stimulaci svalové kontrakce.

Ligandem řízené kanály jsou rozděleny do dvou hlavních skupin, na rodinu nikotinových receptorů a ionotropních glutamátových receptorů (na rozdíl od nikotinových totiž existují i metabotropní glutamátové receptory). Tyto proteinové rodiny nemají evolučně nic společného, ale mají podobné funkční vlastnosti. Oba typy kanálů se otevírají v závislosti na navázání transmiteru na vazebné místo, které je lokalizováno, které je lokalizováno v extracelulární části kanálu. Rozmanitost a konečný počet ligandem řízených IK není kompletně prozkoumán. K nejlépe prostudovaným IK patří nikotinová rodina. Byly identifikovány čtyři podrodiny, dvě z nich jsou kation selektivní (acetylcholinové [ACh] a serotoninové [5-HT₃] receptory) a na dva Cl⁻ selektivní (receptory γ -aminomáselné kyseliny typu A [GABA_A] a inhibiční glycinové receptory). Všechny nikotinové receptory jsou pentamerické proteiny složené z homologních či heterologních podjednotek, přičemž každá má četné isoformy (viz obrázek 3). Rozsáhlá různorodost podjednotek je základem pro funkční rozmanitost kanálů.



Obrázek 3. Třídídimenzionální model svalového nikotinového ACh receptoru. Vlevo kanál v kompletní podobě. Vpravo průřez kanálem (podjednotky γ a ϵ odstraněny). Převzato z Celesia (2001).

Nejdůležitější funkcí ligandem řízených IK je rychlá synaptická transmise. Excitační přenos v nervosvalových synapsích je zprostředkován nikotinovými acetylcholinovými receptory umístěnými na postsynaptické svalové membráně,

zatímco v centrální nervové soustavě je podobná funkce zajišťována ionotropními glutamátovými receptory. Naproti tomu za rychlou inhibiční synapsi jsou zodpovědné GABA_A a glycinové receptory. GABA receptory jsou rozděleny do dvou tříd na GABA_A a GABA_B, přičemž o funkci GABA_B není doposud příliš známo. Zatímco o GABA_A receptorech se ví, že se skládají z 5 podjednotek, mezi kterými dochází k různým kombinacím, vyúsťujícím v různé typy v jednotlivých oblastech mozku. Ligandem těchto receptorů mohou být i jiné látky jako jsou například cyklické nukleotidy. Tyto kanály se pak nazývají cyklickými-nukleotidy-řízené kanály (CNG) a jsou aktivovány jejich přímým navázáním. cGMP a cAMP kanály byly lokalizovány v sítnici a čichové bulvě. V sítnici jsou cGMP aktivovány světlem, což způsobí zavření kanálu a hyperpolarizaci fotoreceptorů. Tma naopak kanály otvírá pro influx sodných iontů a to fotoreceptory depolarizuje (Dzeja *et al.*, 1999). V čichovém epitelu aktivují cGMP kanály tři molekuly cAMP, ty se otevírají a influx Na⁺ a Ca²⁺ do neuronu vede k depolarizaci buňky (Komatsu *et al.*, 1999).

Neřízené IK buněčné membrány existují především pro draslík, je jich přibližně dvojnásobek ve srovnání s chloridovými IK a nejméně deseti násobek poměru k sodíkovým IK. Neřízené IK zřejmě napomáhají udržování klidového membránového potenciálu a facilitují fázi repolarizace akčního potenciálu.

Protonem řízené kanály se otvírají v závislosti na změně pH, konkrétně je aktivuje nízké pH. V nervové soustavě se široce nachází DRASIC (dorsal root acidic sensing channel), ASIC (acidic sensing ion channel) a MDEG-1 (mammalian degenerin homologue). Při nízkých hodnotách pH se otvírají pro sodné ionty a DRASIC také pro vápenaté (Meyer *et al.*, 2000; Babinsky *et al.*, 1999). ASIC má dvě formy a to alfa a beta, alfa jsou exprimovány výhradně v senzoričích neuronech (Chen *et al.*, 1998). Jejich funkce zatím není jasná, zdá se, že jejich převládající exprese může hrát roli v transdukci a nocicepci. Poměrně nedávno byl objeven vanilloidem aktivovaný IK, pojmenovaný jako kapsaicinový receptor. Nachází se v senzoričích gangliích, ovšem jeho vztah k protonově řízeným IK není jasný (Caterina *et al.*, 2000).

Mechanicky řízené IK jsou ty, které jsou aktivovány tlakem či tahem, jsou citlivé na změny cytoskeletu. Byly nalezeny v senzoričích a motorických neuronech (Walker *et al.*, 2000).

Posledním zmíněným typem budou IK řízené druhým poslem. Jejich „gating“ je řízen intracelulární činností druhých poslů, vedle cAMP/GMP je to často inositol-tri-fosfát. Například muskarinový Ach receptor aktivuje membránový G-proteinový receptor. Poté se uzavře kanál pro K⁺ ionty. Proces se tedy skládá z dvou kroků. Nejprve se naváže ligand, který iniciuje transdukční proces vedoucí ke kontrole gatingu. Druhým krokem je cesta fosforylace, cAMP nebo cGMP se aktivují IK (Bevans *et al.*, 1998). Příkladem těchto IK je již zmíněný muskarinový Ach receptor, dále serotoninový a adrenergní receptor viz tabulka 1.

Tabulka 1. Kanály nervového systému. Převzato z Celesia (2001).

Channel type	Ions involved	Effector mechanism
Non-gated channels		
Na ⁺	Na ⁺	Concentration gradient ^a
K ⁺	K ⁺	Concentration gradient ^a
Cl ⁻	Cl ⁻	Concentration gradient
Directly gated channels		
<i>Voltage-gated</i>		
Na ⁺	Na ⁺	Membrane electrical fields
K ⁺	K ⁺	Membrane electrical fields
Ca ²⁺	Ca ²⁺	Membrane electrical fields
Cl ⁻	Cl ⁻	Membrane electrical fields
<i>Ligand-gated</i>		
ACh		Transmitter binding
Nicotinic	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺	Nicotinic ACh binding
Glutamate		Transmitter binding
NMDA	Na ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺	Glutamate bindings
AMPA	Na ⁺ , Ca ²⁺	Glutamate bindings
KA	?	Glutamate bindings
GABA		Transmitter binding
GABA _A	Cl ⁻	GABA binding
GABA _B	Cl ⁻	GABA binding
Glycine		Transmitter binding
GLRA1	Cl ⁻	Glycine binding
GLRA2	Cl ⁻	Glycine binding
GLRA3	Cl ⁻	Glycine binding
Cyclic nucleotide-gated		Cyclic nucleotide binding
cGMP (retinal)	Na ⁺ , K ⁺	Light activated the cGMP that directly affect the Na ⁺ channel
cGMP, cAMP	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺	Direct activation of channel by cGMP or cAMP
<i>Proton-gated</i>		
ASIC alpha	Na ⁺	Low pH
ASIC beta	Na ⁺	Low pH
DRASIC	Na ⁺ , Ca ²⁺	Low pH
MDEG-1	?	Low pH
Capsaicin	?	Heat, low pH
<i>Mechanically-gated</i>	Na ⁺ , Cl ⁻	Mechanical pressure or stretch
Second messenger gated		Transmitter bindings and secondary ion channel activation by phosphorylation, or via cAMP, cGMP
<i>G-protein receptor</i>		
Muscarinic Ach receptor ^b	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺	Via GTP proteins regulates K ⁺ channels
Serotonin receptor	K ⁺	Via cAMP, protein kinase, phosphorylation, followed by closure K ⁺ channel
Alpha1D adrenergic receptor	Ca ²⁺	?

^a Sodium potassium pump balances the passive flux of Na⁺ and K⁺ by active transport against the gradient via ATP.

^b Most muscarinic receptors are activated via the interaction of the receptor with a G-protein with either inhibition of adenylyl cyclase or stimulation of phospholipase C, and less frequently via regulation of potassium channels.

Iontové kanály jsou tedy základem pro vznik akčního nebo spojitě stupňovitého („graded“, „generátorového“) potenciálu. Klidový a stejně tak akční

potenciál záleží na typu iontového kanálu a membránovém transportéru (Siegelbaum & Koester, 2000). Počet a typ kanálů se liší podle povahy buněčného typu a lokalizace v těle (Hille & Catterall, 1999). Kanály se široce nachází v nervovém systému (jejich přehled je znázorněn v tabulce 1), a to jak na těle nervové buňky, tak na dendritech, axonech a synapsích (Koester, 2000b). Ve svalové tkáni se nalézají v nervosvalových spojení a v sarkolemě (Aidley & Stanfield, 1996).

V poslední dekádě se zjistilo, že kanálopatie jsou způsobeny mutacemi ve více jak 60 genech kódující IK. Fenotyp onemocnění reflektuje různorodost funkcí IK. Mutace poškozují jejich aktivaci, iontovou selektivitu nebo inaktivaci. Není překvapující, že jsou velmi důležitým cílem terapeutické intervence. Jejich funkce může být ovlivněna řadou exogenních ligandů z říše rostlin a zvířat.

3. ÚVOD KE KANÁLOPATIÍM

Kanálopatie (KP) jsou onemocnění, které jsou způsobeny poškozením funkce iontových kanálů (Fontaine *et al.*, 1997; Ptacek, 1998; Mody, 1998; Ashcroft, 1999; Gargus, 2006). KP jsou z velké části vzácné a jsou způsobeny zděděnými mutacemi IK. Dědičnost je zpravidla autozomálně dominantní. Funkce IK může být alterována různými patologickými procesy (například autoimunita, toxicita, environmentální podmínky atd.). Z toho vyplývá, že KP můžeme dělit na vrozené a získané. Mezi KP můžeme řadit autoimunitní KP, které tvoří velkou skupinu a jsou známy od sedmdesátých let. Jejich modelem je známá myastenia gravis, která je způsobena vlastními protilátkami, které jsou cílené proti nikotinovým Ach receptorům (Patrik & Lindstrom, 1973); dále Rassmussenova encefalitida, kde jsou protilátky namířeny proti glutamátovým receptorům (Gibbs *et al.*, 1998; Palmer *et al.*, 1999); a Isaakův syndrom, kde se nalézají protilátky proti periferním nervovým draselným kanálům (Hart *et al.*, 1997).

Funkci IK mohou také ovlivňovat některé toxiny jako například hadí jed alfabungarotoxin, který blokuje nikotinové Ach receptory. Jed škorpióna zase blokuje napěťově řízené sodíkové kanály.

Jinými autory jsou kanálopatie chápány jako onemocnění způsobená mutacemi genů pro IK (Surtess, 2000; Bernard & Shecell, 2008; Kullmann, 2010; Burge & Hanna, 2012), z tohoto pojetí KP budu dále v práci vycházet.

Pro KP jsou důležité dva společné koncepty. Prvním je genotypová heterogenita, kdy funkce IK mohou být ovládány jedním či více geny. Proto odlišné genetické mutace vedou v tu samou zjevnou fenotypovou nemoc. Příkladem je například kongenitální myastenický syndrom, který je způsoben nejméně 56 mutacemi. Dysfunkce IK může mít odlišné mechanismy vzniku, které však vyúsťují ve stejnou finální (klinicky manifestní) poruchu. Některé příklady genotypové heterogenity mohou souviset s různými isoformami proteinových podjednotek. Ví se, že rozličné geny kódují odlišné isoformy alfa podjednotky Na⁺ kanálu. Ve většině případů má nicméně heterogenita souvislost s alelickými formami. Druhým konceptem je fenotypová heterogenita, kdy obdobné mutace ve stejném genu vedou k odlišným nemocem, například

mutace v sodném kanálu kosterního svalstva vede k hyperkalemické periodické paralýze, hypokalemické periodické paralýze, k draselné zhoršené myotonii nebo ke kongenitální paramyotonii.

Poškozeny mohou být různé typy tkání (tabulka 2), nejvíce však bývají postiženy nervová a svalová.

Tabulka 2. Přehled kanálopatí napěťově řízených kanálů. Převzato z Surtees (2000).

Tissue	Channel type	Disease	Inheritance	Gene	Chromosome	References
Epithelium	Cl ⁻	Cystic fibrosis, CBAVD	AR	CFTR	7q31.3-q32	[2]
Epithelium	^a Na ⁺	Liddle syndrome	AR	SCNN1A	12p13	[23]
Epithelium	^a Na ⁺	Liddle syndrome	AR	SCNN1B	16p	[23]
Epithelium	^a Na ⁺	Liddle syndrome	AR	SCNN1G	16p	[23]
Pancreas	K ⁺	FPHHI	AR	SUR1	11p15.1	[9, 29]
Kidney	Cl ⁻	Dent disease, XHPR	X	CLCN5	Xp11.22	[23]
Kidney	K ⁺	Bartter syndrome	AR	ROMK	11q	[23]
Heart	K ⁺	Long QT syndrome	AD	KVLQT1	11p15.5	[1]
Heart	K ⁺	Long QT syndrome	AD	HERG	7q35-q36	[1]
Heart	Na ⁺	Long QT syndrome	AD	SCN5A	3p21-p24	[1]
Skeletal muscle	Na ⁺	HyperPP, PMC, PAM	AD	SCN4A	17q23-q25	[7, 11]
Skeletal muscle	Ca ⁺⁺ (entry)	HypoPP, MH	AD	CACNL1A3	1q31-q32	[11, 21]
Skeletal muscle	^a Ca ⁺⁺ (release)	CCD, MH	AD	RYR1	19q13.1	[11, 22]
Skeletal muscle	Cl ⁻	MH, Thomsen disease	AD	CLCN1	7q35	[11, 16]
Skeletal muscle	Cl ⁻	Becker myotonia	AR	CLCN1	7q35	[11, 16]
Nerve	K ⁺	Myokymia of EA1	AD	KCNA1	12p13	[11]
Auditory hair cell	K ⁺	ND2	AD	KCNQ4	1p34	[17]
Retina	Ca ⁺⁺	CSNB	X	CACNA1F	Xp11.23	[4]
CNS	K ⁺	EA1	AD	KCNA1	12p13	[6, 11]
CNS	K ⁺	BFNC	AD	KCNQ2	20q13.3	[5, 25]
CNS	K ⁺	BFNC	AD	KCNQ3	8q24	[8]
CNS	Na ⁺	GEFS+	AD	SCNB1	19q13.1	[31]
CNS	Ca ⁺⁺	EA2, FHM, SCA6	AD	CACNA1A	19p13	[11, 28]

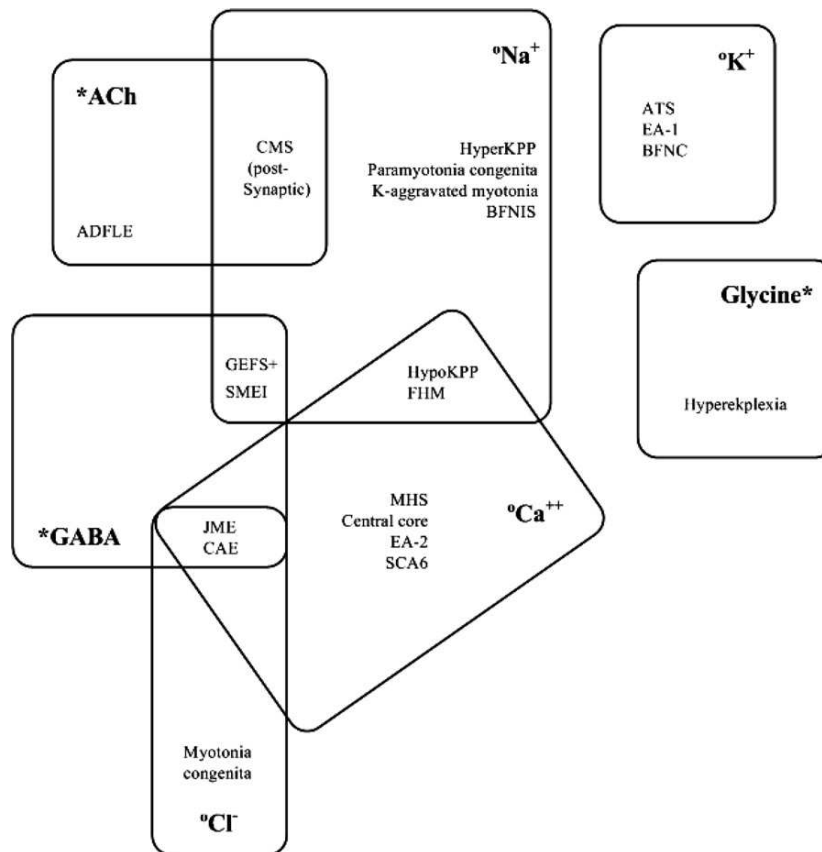
^a Non-voltage gated

Mutace tedy zapříčiňují produkci defektních proteinů a ty jsou příčinnou jejich dysfunkcí. U špatně fungujících IK byly popsány tři fyziologické mechanismy (Lehmann-Horn, 1999): (1) zisk funkce, kdy se například zvýší odpověď IK k mediátoru díky mutacím oproti normálnímu stavu; (2) ztráta funkce, například se redukuje schopnost otevírání kanálu díky tvorbě alterovaného proteinu; (3) dominující negativní efekt, kdy poškozený protein interferuje s aktivitou normálního proteinu. Obecný mechanismus patogeneze KP je znázorněn v obrázku 5.

Kanálopatie můžeme klasifikovat na základě poškozeného IK (obrázek 4) nebo podle postiženého orgánu (tabulka 3).

Charakteristickým rysem KP je jejich fenotypové překrývání v klinické prezentaci, patofyziologii a léčbě. Pro ilustraci: pacient trpící episodickou ataxií typu 2, trpí epizody ataxie, ale zároveň má i migrény a epilepsii. Překrytí sledované v patofyziologii je zprostředkováno hyperexcitabilitou neuronů a svalových buněk, která vede ke klinickým symptomům, jako jsou záchvaty nebo

myotonie. Elektrofyzilogické vyšetřovací metody (elektromyogram, elektroencefalogram a elektrokardiogram) jsou u těchto onemocnění velmi užitečné, mohou prokázat poruchy buněčné excitability a přesně určují konkrétní diagnózu (Bernard & Shevell, 2008).



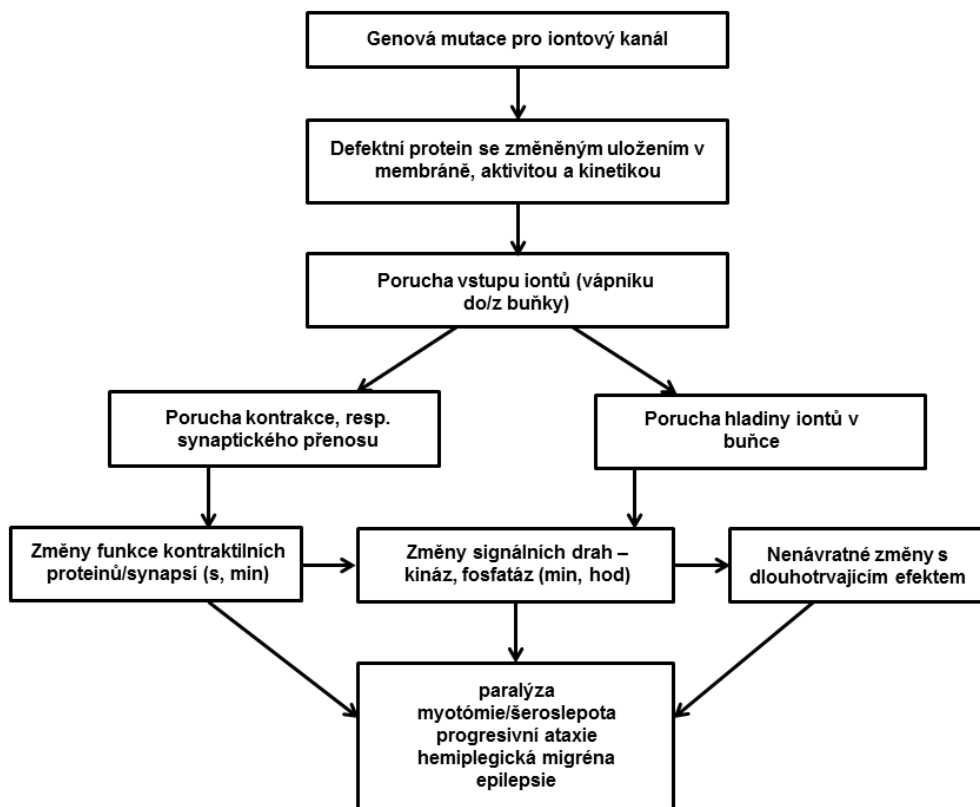
Obrázek 4. Klasifikace kanálopatí podle postiženého kanálu. Převzato z Bernard & Shevell (2008).

Tabulka 3. Dělení kanálopatíí podle postiženého orgánu. Převzato z Bernard & Shevell (2008).

Muscle Diseases	Diseases of the Brain
Periodic paralysis and nondystrophic myotonias	Familial hemiplegic migraine
Hypokalemic periodic paralysis	Episodic ataxias
Hyperkalemic periodic paralysis	Spinocerebellar ataxia type 6
Paramyotonia congenita	Hereditary hyperekplexia
Myotonia congenita	Epilepsies
Potassium-aggravated myotonia	ADFLE
Andersen-Tawil syndrome	BFNC
Malignant hyperthermia susceptibility	BFNIS
Central core disease	GEFS+
Congenital myasthenic syndromes	SMEI
	JME
	BAFME
	CAE
	Paroxysmal dyskinesias
	Kinesiogenic
	Nonkinesogenic

Abbreviations:

- ADFLE = Autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy
 BAFME = Benign adult familial myoclonic epilepsy
 BFNC = Benign familial neonatal convulsions
 BFNIS = Benign familial neonatal-infantile seizures
 CAE = Childhood absence epilepsy
 GEFS+ = Generalized epilepsy with febrile seizures-plus
 JME = Juvenile myoclonic epilepsy
 SMEI = Severe myoclonic epilepsy of infancy



Obrázek 5. Předpokládaný mechanismus patogeneze svalových a nervových onemocnění způsobených mutacemi genů pro iontové kanály. Upraveno podle Lehotský & Kaplán (2005).

4. PŘEHLED KANÁLOPATÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU

Mezi KP patří významná skupina neurologických onemocnění. Velkou skupinou jsou jednotlivé typy epilepsie, které postihují až dvě procenta populace na celém světě. Zahrnují různorodé neurologické problémy se záchvaty. Nyní je již známa genetická etiologie (Hirose *et al.*, 2000). Příčiny jistých forem epilepsie byly odkryty během devadesátých let. Jako první byly identifikovány mutované geny u epilepsií (tabulka 4) přidružených u metabolických nebo neurodegenera-

Tabulka 4. Přehled lidských epileptických onemocnění s identifikovanými genetickými abnormalitami. DRPLA = Dentatorubral-pallidoluysian atrophy, MERRF = Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers, ADNFLE = ADFLE. Převzato z Hirose *et al.* (2000).

Epilepsy syndromes with neurodegenerative characteristics	
Disease	Responsible gene
Gaucher disease	Glucocerebrosidase gene (Beutler and Grabowski, 1995)
Neuronal ceroid lipofuscinosis	Palmitoyl-protein thioesterase gene (<i>PPT</i> ; Vesa <i>et al.</i> , 1995)
MERRF	Mitochondrial DNA (Shoffner <i>et al.</i> , 1990)
DRPLA	DRPLA gene (Koide <i>et al.</i> , 1994; Nagafuchi <i>et al.</i> , 1994)
Underricht and Lundborg disease	Cystatin B gene (Pennacchio <i>et al.</i> , 1996; Lafreniere <i>et al.</i> , 1997; Virtaneva <i>et al.</i> , 1997).
Lafora disease	Protein tyrosine phosphatase gene (<i>PTP</i> ; Minassian <i>et al.</i> , 1998)
Familial epilepsy	
ADNFLE	CHRNA4 gene (Steinlein <i>et al.</i> , 1995, 1997; Hirose <i>et al.</i> , 1999)
BFNC1	KCNQ2 gene (Biervert <i>et al.</i> , 1998; Singh <i>et al.</i> , 1998; Biervert and Steinlein, 1999; Lerche <i>et al.</i> , 1999)
BFNC2	KCNQ3 gene (Charlier <i>et al.</i> , 1998; Hirose <i>et al.</i> , 2000)
GEFS ⁺¹	SCN1B gene (Wallace <i>et al.</i> , 1998)
GEFS ⁺²	SCN1A gene (Escayg <i>et al.</i> , 2000)
Episodic ataxia with partial epilepsy	KCN1 gene (Zuberi <i>et al.</i> , 1999)

tivních chorob (příkladem je progresivní myoklonický epileptický syndrom [Schoffner *et al.*, 1990; Minassian *et al.*, 1998]). Genetické analýzy vedly k zařazení epilepsií ke KP. Dále mezi KP nervového systému patří onemocnění způsobující migrény, ataxie, přehnané reakce na sensorické stimuly, další viz níže. KP, které jsou způsobeny více typy IK jsem zařadila do ostatních KP (kapitola 5.4). Pacienti s podezřením na familiární epilepsii by měli být odesláni ke konzultaci ke klinickému genetikovi. V České republice je v současné době možno provést DNA diagnostiku GEFS+ (aktuálně genu SCN1A, v nejbližší budoucnosti i SCN2A, SCN1B i GABRG2).

4.1 Ca²⁺ kanálopatie

Episodická ataxie typu 2 (EA2), familiární hemiplegická migréna (FHM), spinocerebelární ataxie typu 6 (SCA6): tyto onemocnění jsou způsobeny mutacemi genu, který kóduje alfa1 podjednotku mozkového P/Q-typu kalciového IK, který se široce nachází v mozku, zejména v Purkyňových a granulárních buňkách mozečku. Jsou důležité pro regulaci uvolňování neurotransmiterů (dopamin, glutamin, serotonin). Molekulárně u FHM dochází k „missence“ mutaci, u EA2 vzniká stop-kodón a tím se zkracuje výsledný protein a u SCA6 jde o expanzi trinukleotidových sekvencí CAG (glutamin). U některých případů FHM byl nalezen mutovaný gen ATP1A2 (typ 2) (De Fusco *et al.*, 2003) a SCN1A (typ 3) (Dichgans *et al.*, 2005). Klinickými symptomy se tyto nemoci částečně překrývají (Hanna *et al.*, 1998; Hans *et al.*, 1999; Ishikawa *et al.*, 1999).

EA2 je poměrně vzácná autozomálně dominantně dědičná porucha, u které se potvrdila mutace genu pro alfa 1A podjednotku kalciového IK, který se nachází na chromosomu 19 (Ophoff *et al.*, 1996). Pro EA2 jsou charakteristické paroxysmy (záchvaty) bolestí hlavy, mozečkové poruchy s ataxiemi, závratě, nestabilitu trupu, dysartrie a interiktální nystagmus (rytmický kmitavý pohyb očních bulbů). Věková hranice pro vypuknutí ataků se různí, zpravidla ale začínají v rané dospělosti. Záchvaty mohou být urychleny stresem, emocemi, dietními chybami nebo únavou a trvají v délce několika hodin až dní. Co se týká četnosti, jsou známy případy od dvou ataků ročně po tři až čtyři týdně. U některých nemocných se časem může vyvinout atrofie mozečkového vermisu (konkrétně vermis anterior). Klinické symptomy se postupně začínají projevovat

i v mezidobí záchvatů a to především v podobě migrenózních záchvatů (Jurkat *et al.*, 1999).

FHM je autozomálně dominantní porucha, která je charakterizována ataky migrény s aurou. Vyskytují se jednostranné bolesti hlavy, kterým předchází aura. Ta se projevuje slabostí, hemiplegií (obrna jedné poloviny těla), afázií [narušení již vyvinuté schopnosti porozumění a produkce řeči], hemianopsií [jednostranný výpadek zorných polí obou očí] až paralýzou. Tyto neurologické stavy nastupují v dětském věku a jsou buď transitorní, nebo trvají až několik dní. Větší část nemocných se ze záchvatů plně zotaví. U ostatních postupně dochází k progresivní ataxii (Tournier-Laserrve, 1999) a cerebrální atrofii a u některých se objevuje i nystagmus (Terwindt *et al.*, 1998).

SCA6 je autozomálně dominantní neurodegenerativní choroba, která se vyznačuje pozvolna progredující mozečkovou ataxií všech končetin a atrofií (hlavně ve vermis superior). Nemocní mívají problémy s udržením rovnováhy, koordinací pohybů a končí upoutání na invalidní vozík, nicméně duševní funkce nejsou narušeny a délka dožití nebývá zkrácena (Zhuchenko *et al.*, 1997). Míra klinických obtíží odpovídá míře pomnožení polyglutaminu v proteinu IK (Lehotský & Kaplan, 2005).

X-vázaná inkompletní stacionární noční slepota je způsobena mutací genu pro alfa1F podjednotku kalciového IK (Boycott *et al.*, 1998), který se nachází v buňkách sítnice. Mutace způsobuje ztrátu influxu Ca^{2+} do buňky, nutného k uvolnění glutamátu z presynaptického zakončení. V důsledku toho je porušena transmise mezi fotoreceptorem a bipolárními sítnicovými neurony. Jsou postiženy jak čípky, tak tyčinky. Klinicky postižení trpí poruchou adaptace zraku na tmou nebo nedostatečné osvětlení, ve dne mají narušenou zrakovou ostrost i sníženou schopnost vidění v různé míře. Doprovázejícím jevem je myopie (krátkozrakost), nystagmus a strabismus (šilhání). Vedle X-vázané formy mohou existovat i varianty autozomálně dominantní či recesivní.

4.2 K⁺ kanálopatie

Episodická ataxie typu 1 (EA1) je autosomálně dominantní onemocnění způsobené mutací genu kódujícího alfa 1 podjednotku draslíkového IK (KCNA1) nacházejícího se na chromosomu 12 (Browne *et al.*, 1994). Tento typ iontového kanálu se hojně nalézá v mozečku (košíčkové buňky) a v periferních nervech.

EA1 se projevuje krátkými záchvaty (sekundy až minuty) mozečkové ataxie, postupně se vyvíjí myokymie (Lubbers *et al.*, 1995), která postihuje svaly obličeje, ruky a paže. Záchvaty začínají v raném dětství a mohou se objevit spontánně nebo mohou být vyvolány stresem, změnou polohy těla, polekáním, únavou, fyzickou zátěží nebo jiným onemocněním. Může jich být několik denně. Episodických ataxií je popsáno celkem 6 (1–6), všechny jsou stručně shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5. Přehled episodických ataxií. Převzato z Bernard & Shevell (2008).

	Type 1	Type 2
OMIM	160120	108500
Inheritance	AD	AD
Gene	<i>KCNA1</i>	<i>CACNA1A</i>
Locus	12p13	19p13
Onset	Late childhood to early adolescence	Childhood or early adolescence
Characteristics of attacks	Brief attacks of ataxia and dysarthria	Longer attacks (hours to days) of ataxia, vertigo, nausea
Interictal symptoms	Myokymia (face, arms, legs)	About 50% have migraines With time, nystagmus and ataxia
EMG/NCS	Myokymia	
Imaging	Normal MRI	Atrophy of cerebellar vermis
Treatment	Phenytoin Acetazolamide	Acetazolamide
Prognosis	Resolution in second decade	Development of cerebellar symptoms

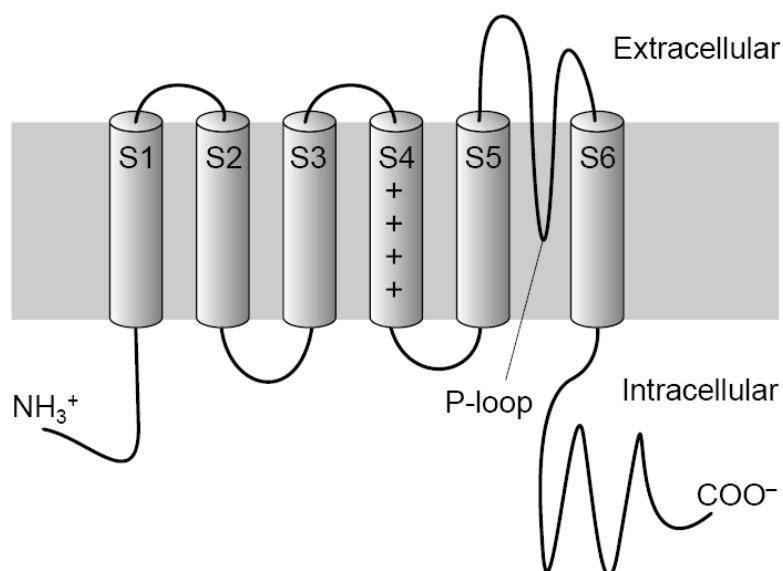
Not mentioned: Type 3 (OMIM 606554), AD; linked to 1q42; variable age of onset; brief attacks of vestibular ataxia, vertigo, tinnitus; interictal myokymia; treated with acetazolamide. Type 4 (OMIM 606552), AD; onset, early adulthood; attacks of vertigo, diplopia, tinnitus, ataxia; no interictal myokymia; no response to acetazolamide; development of slowly progressive cerebellar ataxia in some patients. Type 5, *CACNB4* mutation; locus, 2q22-q23. Type 6, *SLC1A3* mutation; locus, 5p13.

Abbreviations:

AD = Autosomal-dominant
EMG/NCS = Electromyography and nerve conduction studies
MRI = Magnetic resonance imaging

Benigní familiární novorozenecké křeče (BFNC) jsou způsobeny mutacemi genu napětově-řízeného draselného kanálu (*KCNQ2*), který se nachází na chromozomu 20q. Mutace tohoto genu jsou spojeny s většinou

případů BFNC (Berkovic *et al.*, 1994). Dále je známa mutace genu kódujícího napěťově řízený draselný kanál (KCNQ3), který se nachází na chromosomu 8q (Lewis *et al.*, 1993), který je za BFNC také zodpovědný. KCNQ2 a KCNQ3 kódují podjednotky kanálu, které jsou typické šesti transmembránovými doménami (obrázek 6) (Bievart *et al.*, 1998). Poprvé byla BFNC popsána v roce 1964, kdy se u jinak zdravých novorozenců objevily typické klonické křeče bez zjevného vyvolávajícího stimulu (Rett & Teubel, 1964). Křeče, které se objevují u novorozenců od 3. dne života, jsou časté, ale netrvalí dlouho. Ve věku šesti měsíců většinou dochází k jejich vymizení, nicméně později může dojít k rozvoji epilepsie (u 10–15 % pacientů) (Surtess, 2000).



Obrázek 6. Typická struktura podjednotky tvořící KCNQ K⁺ napěťově závislý kanál. Převzato z Rogawski (2000).

4.3 Na⁺ kanálopatie

Syndrom generalizované epilepsie s febrilními záchvaty plus (GEFS+) je skupina pěti autozomálně dominantních onemocnění, která jsou způsobena mutací genu: (1) SCN1A, který je na chromosomu 2 a kóduje alfa 1 podjednotku napěťově-řízeného sodíkového IK (Baulac *et al.*, 1999; Wallace *et al.*, 2001); (2) SCN1B, který se nalézá na chromosomu 19, kóduje beta 1 podjednotku toho samého IK (Wallace *et al.*, 1998); (3) GABRG2, který je na chromosomu 5 (způsobuje 2 typy GEFS+) (Baulac *et al.*, 2001); (4) a GABRD,

který je na chromosomu 1 (Harkin *et al.*, 2002; Dibbensen *et al.*, 2004). Poslední dva zmíněné geny kódují podjednotku GABA_A receptoru. Jedná se o poměrně nový syndrom, poprvé byl popsán v roce 1997. Klinické projevy GEFS+ mohou nabývat různé podoby. Jsou zde charakteristické febrilní záchvaty, ale doprovázejí je i afebrilní tonicko-klonické křeče nebo jiné febrilní křeče s jinými klinickými projevy (absence, myoklonie, atonie) (Wallace *et al.*, 1998). Onemocnění se projevuje zpravidla po šestém roce života. GEFS+ je relativně častá, ale s velkým spektrem fenotypových projevů, které se odlišují i mezi postiženými v jedné rodině (Procházka, 2003).

Benigní familiární infantilní křeče jsou autozomálně dominantním onemocněním, které se vyvíjí během prvního roku života. Klinicky se projevuje afebrilními záchvaty, které se objevují typicky ve shlucích. Záchvaty jsou krátké, parciální (záraz v činnosti, deviace hlavy a očí, hypertonus s cyanózou). Onemocnění je způsobeno mutací SCN2A genu sodíkového IK, který je lokalizován na chromosomu 2 (Heron *et al.*, 2002; Berkovic *et al.*, 2004).

Paroxysmální extrémně bolestivá porucha (dříve známá jako familiární rektální bolestivost) je mimořádně vzácné neuropatické onemocnění. Je spojeno s mutací genu SCN9A, který kóduje alfa podjednotku napěťově řízeného sodného IK, Na_v1.7. Ty se nachází pouze v periferních neuronech, sympatických neuronech a dorsálních kořenových gangliích a mají funkci nocireceptorů (Djouhri *et al.*, 2003). Klinickými projevy je episodická palčivá bolest nejprve v oblasti pánevní, posléze progredující do okulární a mandibulární oblasti. Doprovodným znakem je autonomní červenání kůže (Gardiner, 2006).

4.4 Ostatní kanálopatie

Hereditární hyperekplexie (choroba s úlekovými reakcemi, startle disease, stiff baby syndrom) je vzácné dědičné onemocnění, které je způsobené mutací genu kódujícího alfa 1 podjednotku glycinového receptoru lokalizovaném na chromosomu 5 (Shiang *et al.*, 1993). Onemocnění má typické klinické sluchové (zapřičiňují pády) a značná svalová ztuhlost se zachovalým vědomým (Zhou *et al.*, 2002, Fernandes *et al.*, 2008). Onemocnění se může manifestovat již v prvních dnech či týdnech života (Shahar & Raviv, 2004). Toto onemocnění je

spojováno u některých nemocných se spastickou paraparézou (Saul *et al.*, 1999).

Autosomálně dominantní noční frontální epilepsie (ADFLE) je autosomálně dominantní onemocnění jak vyplývá z názvu. Projevuje se epileptickými záchvaty výhradně v ospalosti nebo spánku a to většinou v NREM fázi spánku krátce po usnutí nebo naopak před probuzením (Scheffer *et al.*, 1995). ADFLE zapříčiňují mutace tří genů: (1) CHRNA4, na chromosomu 20, kódujícího alfa 4 podjednotku; (2) CHRNB2 na chromosomu 1, kódujícího beta 2 podjednotka a (3) CHRNA2 na chromosomu 8, kódujícího alfa 2 podjednotku Ach receptor (Aridon *et al.*, 2006). Pomocí EEG se ukázalo, že záchvaty mají původ ve frontálním laloku. Záchvaty obvykle propukají do 20. roku života a perzistují pak celý dospělý život. Záchvaty trvají krátce a projevují se hyperkinetickými pohyby, sténáním, křičením a dalšími psychomotorickými stavy (Oldani *et al.*, 1998). Někteří postižení trpí enurézou (nočním pomočováním), násilným chováním ve spánku a dalšími znaky typickými pro parasomnii. Tato dvě odlišná onemocnění jsou rozlišena pomocí EEG monitorování.

Závažná myoklonická epilepsie v časném dětském věku (SMEI), neboli syndrom Dravetové, je nejzávažnější forma generalizované epilepsie s febrilními záchvaty. SMEI vzniká mutací genu SCN1A (Claes *et al.*, 2001), ale může být způsobena i mutací GABRG2 (Harkin *et al.*, 2002). SMEI se začíná projevovat během prvního roku života generalizovanými klonickými, tonickými nebo klonicko-tonickými křečemi s horečkou s následnými myoklonickými záchvaty a občasně jen parciálními záchvaty. SMEI je odolná vůči medikamentózní léčbě. Většinou se přidružují neurologická zhoršení zahrnující ataxii, pyramidové znaky a vývojová opoždění (Sugawara *et al.*, 2002).

Juvenilní myoklonická epilepsie (JME) byla popsána poprvé již v roce 1867 Herpinem. Je to nejlépe prostudovaná epilepsie (Ianz & Durner, 1997). Je způsobená mutací genu: (1) GABRA1, který kóduje alfa 1 podjednotku GABA receptoru a je lokalizován na chromosomu 5 (Cossette *et al.*, 2002); (2) CACNB4 kódujícího vápenatý IK, který je na chromosomu 2 (Escayg *et al.*, 2000); (3) CLCN2 chloridového kanálu (Haug *et al.*, 2003), lokalizován na chromosomu 3; a (4) GABRD (Dibbens *et al.*, 2004) na chromosomu 1, kódující GABA_A receptor. Je vidno, že JME je geneticky heterogenní, nicméně přesný

způsob dědičnosti je stále předmětem diskuze (Cossette *et al.*, 2002). JME propuká během dospívání nejčastěji ve věku 12–14 let, ale obecně má široké věkové rozmezí 8–26 let. Projevuje se myoklonickými záchvaty. Dvě třetiny nemocných trpí generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty a někteří trpí i absencemi. Záchvaty myoklonií často zůstávají nepoznány a onemocnění tak bývá diagnostikováno a správně syndromologicky zařazeno až v dospělosti. JME má typický EEG vzorec, kterým jsou generalizované výboje tzv. „polyspikes-wave“ (obrázek 7). Nemocní dobře odpovídají na odpovídající medikamentózní léčbu.



Obrázek 7. Episoda generalizovaných výbojů „polyspikes-wave“ u JME. Převzato z Procházka (2003).

Paroxysmální nonkinesiogenní dyskineze je autozomálně dominantní hyperkinetická choroba. Byl nalezen mutovaný gen, který reguluje myofibrilogenezi (MR1) a nachází se na chromosomu 2 a ten je za onemocnění podle dosavadních informací zodpovědný (Chen *et al.*, 2005). Klinicky se projevuje ataky choreji, balismu (stav podobný choreji, prudké, házivé pohyby větší amplitudy většinou na proximálních končetinách), atetózou (pomalé kroutivé pohyby končetin a trupu) se zachovalým stupněm vědomí (Bhatia , 1999). Ataky začínají v dětství, ale mohou se objevit až kolem 50. roku života.

Ataky trvají od několika minut po hodiny, často jim předchází aura a jsou buď spontánní, nebo jsou spuštěny a urychleny požitím kávy, čaje, čokolády či stresem a únavou (Hempelmann *et al.*, 2006).

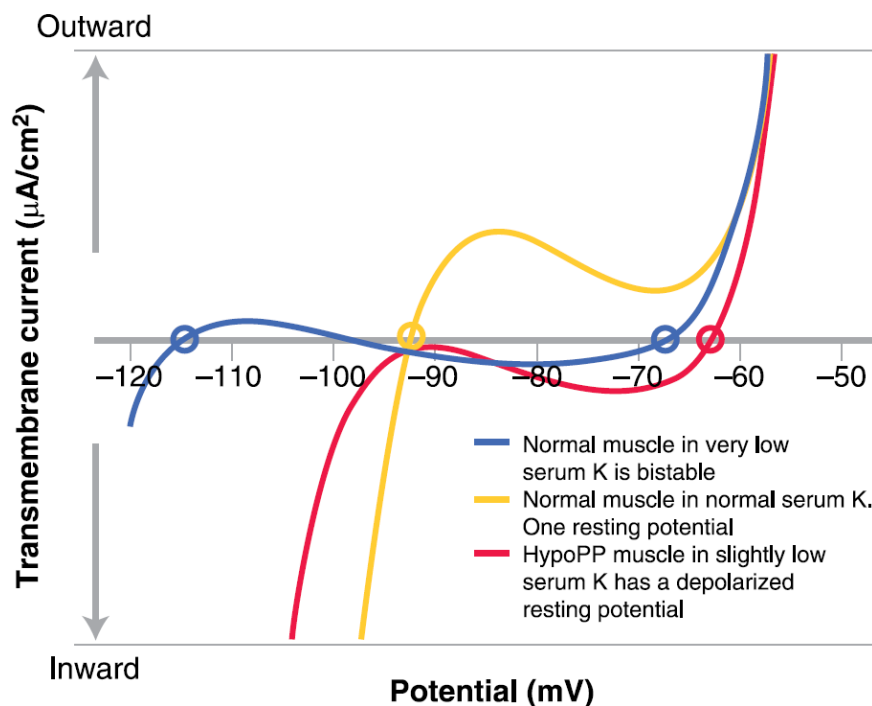
Dětská epilepsie s absencí (CAE) je další velmi dobře popsaná autosomálně dominantní epilepsie dětského věku, která představuje 5–15 % všech dětských generalizovaných epilepsií. Propuká ve věku 5–9 let záchvaty absencí, tj. náhlým zastavením aktivity a strnulým zíráním. Ataky jsou časté, ale trvají velmi krátce, 9–12 sekund a jsou bez zjevné ztráty svalového tonu. Zpravidla bývají spontánní, ale mohou být aktivovány hypoventilací či světelnými podněty. U necelé poloviny pacientů se v dospělosti mohou vyvinout typické generalizované tonicko-klonické křeče (Hughes, 2009). CAE způsobují mutace genu pro $\gamma 2$ podjednotku GABA receptoru, GABRG2 na chromosomu 5 (Wallace *et al.*, 2001), ale i genů kódujících $\alpha 1$ podjednotku téhož receptoru, GABRA1 a $\beta 2$ (GABRB2) (Ito *et al.*, 2005). Dále je příčinou mutace genu CLCN2 na chromosomu 3 (Haug *et al.*, 2003) a ukazuje se, že i mutace genu CACNA1H na chromosomu 16 (Chen *et al.*, 2003). Drtivá většina pacientů má příznivou prognózu (Malik *et al.*, 2008).

4.5 Potenciální KP

Klasifikovaná jako potenciální KP je benigní familiární myoklonická epilepsie. Ta je charakterizována myoklonem končetin s nástupem v dospělém věku (Okino, 1997). Tento epileptický syndrom je spojován s lokusy na chromosomu 8 a 2 (Mikami *et al.*, 1999; Guerrini *et al.*, 2001), ale mutovaný gen nebyl zatím nalezen. Další potenciální KP je paroxysmální kinesiogenní dyskineze, autozomálně dominantní choroba. Doprovází ji časté ataky choreji, balismu a atetózy se zachovalým vědomím trvajících sekundy až minuty. Mutovaný gen nebyl stejně jako v předchozím případě ještě nalezen, ale předpokládá se, že se nalézá na lokusu na chromosomu 6 (Tomita *et al.*, 1999).

5. PŘEHLED KANÁLOPATÍ SVALOVÉHO SYSTÉMU

Mezi svalové KP se řadí periodické paralýzy a nondystrofické myotonie, jmenovitě viz další text. Tato vzácná onemocnění se dědí ve většině případů autozomálně dominantně, některé pak autozomálně recesivně. Jsou zapříčiněny defekty IK v sarkolemě (cytoplasmatická membrána svalových buněk) a T-tubulů (transverzální invaginace sarkolemy). Nondystrofické myotonie jsou obecně charakterizovány častou vyřazující svalovou strnulostí (myotonie). U některých pacientů se navíc přidává svalová slabost. Je to dáno autonomním akčním potenciálem, který trvá několik sekund po skončení svalové kontrakce a tím je zpožděná relaxace svalu (Freygang *et al.*, 1974). Periodické paralýzy jsou typické pro episodickou svalovou slabost. Ataky slabosti se objevují v případě hypoexcitability svalových vláken. Spouštěči bývá relaxace po nadměrném usilovném cvičení, chlad, změny sérové hladiny draslíku, jídla bohatá na karbohydráty a emoční stres. Patofyziologicky je z obou typů onemocnění důležitá abnormální membránová depolarizace (obrázek 8) (Burge & Hanna, 2012).



Obrázek 8. Vztahy transmembránového proudu a napětí u normální a hypoPP svaloviny v závislosti na sérové hladině draslíku. Převzato z Burge & Hanna (2012).

5.1 Ca²⁺ kanálopatie

Hypokalemická periodická paralýza (hypoPP) je nejčastěji se vyskytující periodickou paralýzou. Její prevalence v populaci je 1:100000. Vyskytuje se více u mužské části populace (Fontaine, 1994). Stav ochablosti (ztráta svalového tonusu) se začínají objevovat do 20. roku života. Nebývají postiženy dýchací a obličejové svaly. Ataky se objevují většinou těsně po probuzení nebo v poslední fázi spánku. Spouštěči ataků krom výše zmíněných jsou vyšší příjem soli a některé typy léčiv (beta agonisté, kortikosteroidy nebo insulin). Ataky se, co se týče četnosti, délky a závažnosti se mezi pacienty velmi liší, ale zpravidla se objevují jednou týdně a mohou trvat od pár minut až po několik hodin. Mezi jednotlivými atakami dochází k fyzickému zotavení, plnému navrácení svalové síly. Nerozvíjí se u nich myopatie. Pacienti někdy mívají den předem prodromální příznaky skládající se z únavy, parestezie (nepříjemný pocit brnění, pálení, svědění kůže) a změn chování. Většina hypoPP je asociována s mutací CACNA1S (hypoPP typu 1). Gen se nachází na chromosomu 1 a kóduje alfa podjednotku napětově-řízeného vápenatého kanálu Ca_v1.1, známého taky jako L-typ svalového vápenatého IK, nebo dihydropiridinový receptor (Burge & Hanna, 2012). Okolo 10 % onemocnění hypoPP je spojeno s mutací genu SCN4A (hypoPP typu 2), který kóduje alfa podjednotku sodného IK Na_v1.4 a nalézá se na chromosomu 17. Je známo již pět mutací tohoto genu a ukazuje se, že zřejmě mohou za mírné fenotypové odlišnosti (Sternberg *et al.*, 2001).

Maligní hypertermie je také způsobena mutací genu pro alfa 1 podjednotku T-tubulu kalciového kanálu. Dále ji může způsobovat mutace ryanodinového receptoru, RYR1 (většina případů), který reguluje uvolňování vápníku ze sarkoplazmatického retikula (McCarthy *et al.*, 2000; Doležel *et al.*, 2002). Celkem je známo šest typů (tabulka 6.). Defekt tohoto kanálu způsobuje trvalé zvýšení koncentrace vápníku ve svalech, což je příčinou rozvoje maligní hypertermie (Nelson, 2002). Vyvolávajícím faktorem je expozice pacienta inhalačním anestetikům (typickým induktorem je halotan) nebo periferním myorelaxanciím (sukcynylcholin). Klinicky se projevuje obrazem hypermetabolické reakce, vzestupem tělesné teploty nad 41 stupňů, svalovou rigiditou, tachykardií, acidózou, tachypnoí, nestabilním krevním tlakem, hyperkapnií, rabdomyolýzou, šokem a diseminovaným intravaskulárním srážením. Vyvolaný stav může být potenciálně letální.

Tabulka 6. Přehled maligních hypertermií. Převzato z Bernard & Shevell (2008).

Type	OMIM	Gene	Loci	Protein	Detection
MHS1	145600	<i>RYR1</i>	19q13.1	Ryanodine receptor type 1	25-70%
MHS2	154275	Unknown	17q11.2-q24	Unknown	Unknown
MHS3	154276	<i>CACNA2D1</i>	7q21-q22	Dihydropyridine-sensitive L-type calcium channel alpha-2/delta subunits	Very few
MHS4	600467	Unknown	3q13.1	Unknown	Unknown
MHS5	601887	<i>CACNA1S</i>	1q32	L-type calcium channel alpha-1S subunit	1%
MHS6	601888	Unknown	5p	Unknown	Unknown

Abbreviation:
MHS = Malignant hyperthermia susceptibility

Myopatie s centrálně uloženými jádry (CCD) je neprogresivní kongenitální myopatie, která se manifestuje v dětském věku, někdy již v kojeneckém věku. Název choroby se odvíjí od histologického nálezu, který je zároveň i diagnostickým prvkem. Svalová vlákna neobsahují myofibrily ani organely a nachází se v nich pouze amorfni granulární cytoplazma. Onemocnění je spojeno s mutací RYR1 (Brandt *et al.*, 1999). Klinickým obrazem je hypotonie, svalová slabost hlavně v dolních končetinách, sekundárně jsou přítomny vrozená kyčelní dislokace, deformity chodidla a skolióza (Sewry *et al.*, 2002). U CCD byla u některých nemocných zjištěna autozomálně recesivní dědičnost (Jungbluth *et al.*, 2002).

5.2 Cl⁻ kanálopatie

Kongenitální myotonie (KM) je způsobena mutacemi genu *CLCN1* lokalizovaného na chromosomu 7. Je jich známo přes 80, z toho 15 jich je přisuzováno autozomálně dominantní formě (Papponen *et al.*, 1999; Push, 2002). *CLCN1* kóduje chloridový IK, ClC-1. Tento kanál limituje stav po depolarizaci, za který je odpovědná akumulace draslíku v T-tubulech svalového vlákna, tedy odpočinkový membránový potenciál (Burge & Hanna, 2012). Autosomálně dominantní forma je známa jako KM Thomsenova (objevitel KM, který ji sám trpěl) typu a autosomálně recesivní jako KM Beckerova typu. Onemocnění jsou vzácná a navzájem si podobná. Jejich prevalence je 1:100000 (Emery, 1991). KM začíná v raném dětství okolo 2. až 3. roku života atakami svalové ztuhlosti. Poté postupně dochází ke generalizované svalové hypertrofii, přičemž je většina svalů velmi slabá. U KM se vyskytuje tzv. „zahřívací fenomén“, což znamená, že po opakované kontrakci svalová ztuhlost

mizí. Nicméně mechanismus tohoto fenoménu není znám (Celesia, 2000; Planells-Cases & Jentsch, 2009).

5.3 Na⁺ kanálopatie

Mezi Na⁺ KP patří hyperkalemická periodická paralýza (hyperPP), kongenitální paramyotonie (PMC) a draslíkem se zhoršující myotonie (PAM). Jedná se o choroby, které jsou způsobeny alelickými variantami genu SCN4A lokalizovaného na chromosomu 17 (Fontaine *et al.*, 1990), který kóduje alfa podjednotku sodného IK kosterní svaloviny, Na_v1.4. Mutace zapříčiňují hyperpolarizační posun v křivce akčního potenciálu a poruchu v inaktivaci. Tyto změny jsou zodpovědné za zvýšené a prodloužené otevírání většího počtu sodíkových IK a po, což vede ke zvýšené depolarizaci a následné myotonii. Navzájem se tyto nosologické jednotky špatně odlišují, neboť se klinickými symptomy překrývají. Pomocným diagnostickým znakem může být hladina sérového draslíku, která liší (Hisama, 2005). Nově se k tomuto typu KP řadí i závažné neonatální episodické laryngospasmy (Lion-Francois *et al.*, 2010; Matthews *et al.*, 2011)

HyperPP se začíná projevovat v předškolním věku. Pacienti trpí opakujícími se ataky svalové slabosti, které jsou v jejich počátku doprovázeny zvýšenou hladinou draslíku (ta sval depolarizuje a ten se stává neaktivní až paralyzovaný). Ataky mohou trvat i několik hodin, po nich vždy následuje úzdrava. Mezi ataky se u nemocných variabilně vyskytuje myotonie očních víček a údů. Paroxysmy mohou být vyvolány odpočinkem po náročném cvičení a změnami hladiny draslíku. S délkou trvání hyperPP koreluje rozvoj progresivní myopatie (Cannon, 1996; Doležel *et al.*, 2002).

PMC se začíná projevovat v dětství, jsou známy případy již u kojenců. Projevuje se mytonií a svalovou slabostí. Vyvolávači ataků jsou nadměrná svalová zátěž a expozice chladu. Mohou být vyvolány jednoduchým provokačním testem, kdy je pacient požádán, aby opakovaně a usilovně zavřely oči. Postižení mají obtíže s uvolněním očních víček. Mezi ataky se objevuje myotonie očních víček, svalů tváře a laryngu. Příznaky jsou mírné a né příliš časté. Léčba není většinou potřeba (Surtees, 2000; Bernard & Shewell, 2008).

PAM může propuknout prakticky kdykoliv, zatím nebyla nalezena věková hranice. PAM se dělí na mytonii trvalou a fluktuující (Heatwole & Moxley,

2007). Klinicky se projevuje bolestivou myotonií, která se zhoršuje po cvičení nebo příjmem většího množství draslíku. U pacientů se obvykle nevyvíjí myopatie nebo episodické záchvaty svalové slabosti.

5.4 K⁺ kanálopatie

Andersen-Tawilův syndrom (ATS) je vzácné onemocnění, jehož znakem je triáda (Tristani-Fizouri & Etheridge, 2010): (1) periodická paralýza, (2) srdeční arytmie, syndrom prodlouženého intervalu QT, a (3) dysmorfní rysy – hypertelorismus (nadměrná vzdálenost očnic, obrázek 9), nízko položené uši, malá dolní čelist, klinodaktylie (malformace prstů, kdy střední článek má klínovitý tvar, obrázek 9), syndaktylie, malá tělesná výška, široký kořen nosu a



Obrázek 9. Fenotypové projevy ATS – hypertelorismus (vlevo; převzato z <http://www.hapche.bg/meditsinski-rechnik/hypertelorismus>) a klinodaktylie (vpravo; převzato z <http://www.websters-online-dictionary.org/definitions/clinodactyly>).

rozštěp patra (Tawil *et al.*, 1994). Fenotyp ATS je velmi variabilní a různé závažnosti. Vzácně se našly i asymptomatictí jedinci. Většina pacientů nesplňuje všechny tři podmínky. Nebyl nalezen odpovídající vztah mezi fenotypem a genotypem. Byly nalezeny i genetiky potvrzené ATS, které byly spojeny s depresemi a s lézemi intrakraniální bílé mozkové hmoty (Chan *et al.*, 2010). Dvě třetiny případů ATS jsou způsobeny mutacemi genu KCNJ2, který

se nachází na chromosomu 17 a kóduje široce exprimovaný draselný IK Kir2.1. Zbylá třetina má neznámý molekulární původ. Je způsobena nejspíše *de novo* mutacemi. Některé případy jsou sporadické (Tristani-Fizouri *et al.*, 2002).

Teprve nedávno byl identifikován gen odpovědný za vzácné onemocnění, tyreotoxickou periodickou paralýzu. Oním genem je KCNJ18 (Ryan *et al.*, 2010). Ten kóduje IK Kir.2.6, který se nachází hlavně v kosterní svalovině. Pro toto onemocnění jsou typické ataky svalové paralýzy, které doprovází zvýšené hladiny hormonů štítné žlázy. Tyto hormony mimo jiné regulují expresi genu KCNJ18. Sérová hladina draslíku je u postižených nízká. Některé mutace vedou k produkci defektních proteinů, které nemohou vytvořit funkční IK a vedou ke ztrátě funkce. Jiné mutace naopak k získání funkce, například poškozením fosforylace (Burge & Hanna, 2012).

5.5 Acetylcholinové kanálopatie

Svalové nikotinové (n) Ach receptory jsou esenciální pro tvorbu nervosvalové synapse a neurotransmise mezi nervy a svaly. Mutace (je jich známo již osm) gama podjednotky n Ach receptoru vede k závažné prenatální artrogrypóze (Escobar syndrom). Postižení trpí mnohočetnými deformitami a kontrakturami kloubů, trpí i svalovou hypotrofií a pterygií (Steinlein & Bertrand, 2008). Pacienti často přežijí díky přepnutí gama podjednotky na ypsilon po narození, která nahrazuje jeho funkci.

Mezi Ach KP se řadí vzácné a heterogenní kongenitální myastenické syndromy (KMS). Jedná se o poruchy nervosvalového spojení a podle jeho alterované části se KMS dělí na: (1) presynaptické, kde se jedná o defekty v kvantitě či rychlosti uvolňování acetylcholinu; (2) synaptické, kde je deficeence acetylcholinesterázy; a (3) postsynaptické, těch je početně nejvíce a dochází u nich k defektům v kinetice Ach receptoru (abnormální reakce acetylcholin-nikotinových receptorů k acetylcholinu nebo jejich snížený počet [Engel *et al.*, 2003]). U KMS nenalzáme protilátky proti Ach receptoru, tím se odlišují od klasické myastenie gravis, kde jsou protilátky vždy přítomny. Dědičnost je buď autozomálně recesivní nebo méně často dominantní. Je známo několik mutací genů, jež způsobují KMS. Postiženy mohou být jakékoliv podjednotky či domény Ach receptoru. Spolu s mechanismy jsou znázorněny v tabulce 7. Mutace se dělí na dvě velké skupiny a to na ty, které redukuje expresi Ach

receptorů a na ty, které alterují jejich kinetické vlastnosti. Kinetické mutace se dále dělí na pomalé a rychlé vzhledem k tomu, jestli zpomalují nebo urychlují synaptickou odpověď k Ach (Engel & Sine, 2005). Klinicky se začínají projevovat již v útlém dětství. Postižení trpí generalizovanou svalovou slabostí, jež je dominujícím příznakem, opožděnými motorickými dovednostmi. Později dominují především závažné respirační, polykací a žvýkací potíže (Parr & Jaywant, 2007).

Tabulka 7. Kongenitální myastenické syndromy. Převzato z Bernard & Shevell (2008).

	Gene	Protein	Locus	Mechanism
Presynaptic	<i>CHAT</i>	Choline O-acetyltransferase	10q11.2	Deficient Ach production
Synaptic	<i>COLQ</i>	Collagenic tail subunit of acetylcholinesterase	3p25	End-plate AChE deficiency (OMIM 603034)
Postsynaptic	AChR subunit genes			Slow-channel (SCCMS) OMIM 601462
	<i>CHRNE</i>	εAChR subunit	17p13-p12	Fast-channel (FCCMS) OMIM 608930
	<i>CHRNA1</i>	αAChR subunit	2q24-q32	AChR deficiency OMIM 608931
	<i>CHRNB1</i>	βAChR subunit	17p12-p11	
	<i>CHRNA1</i>	δAChR subunit	2q33-q34	
	<i>SCN4A</i>	Voltage-gated sodium channel of skeletal muscle	17q23.1-q25.3	
	<i>RAPSN</i>	Rapsyn (receptor-associated protein of the synapse)	11p11.2-p11.1	AChR deficiency (OMIM 608931)
	<i>MUSK</i>	Muscle-specific receptor tyrosine kinase	9q31.3-q32	Reduced or absent expression, diminished stability (normal gene product plays a role in organizing postsynaptic scaffold)

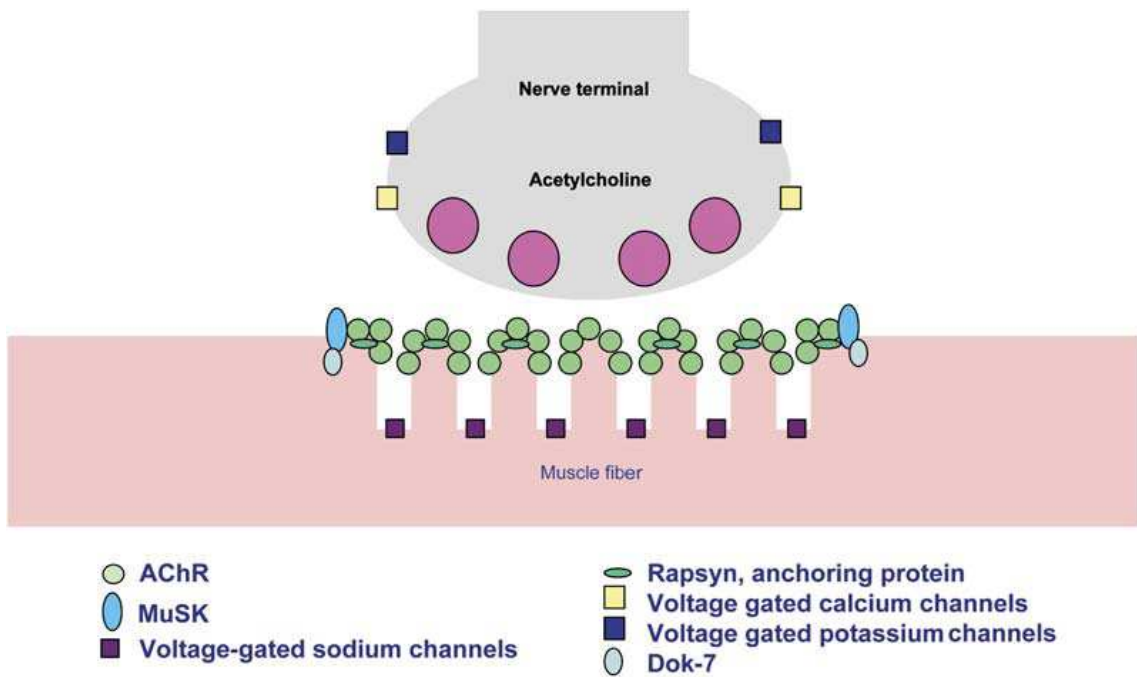
Abbreviations:

ACh = Acetylcholine

AChE = Acetylcholine esterase

AChR = Acetylcholine receptor

Mezi Ach KP se řadí autoimunitní myastenia gravis (MG) jako prototypické a nejznámější onemocnění. Patofyziologicky poškozují autoprotilátky Ach receptory v postsynaptickém úseku nervosvalové ploténky, jež je schematicky znázorněna na obrázku 10. Ačkoliv je pro MG typický počátek obtíží v pozdní adolescenci, z nejasných důvodů se dnes ve zvýšené míře objevuje toto onemocnění až po 50. roce života. Pacienti trpí svalovými slabostmi a rychlou svalovou unavitelností. Nejprve jsou zpravidla postiženy oční svaly a dochází k ptóze očních víček (pokles) a diplopii (dvojité vidění). Svalová slabost postupně generalizuje a selhání dýchacích svalů může být fatální. Příznaky se ale často individuálně velmi liší svou závažností. Často je MG asociována s patologií brzlíku. Terapeuticky je bohužel MG velmi těžko zvládnutelná. Poměrně nedávno bylo nalezeno identické poškození Ach receptoru u spinální svalové atrofie (Kato *et al.*, 2002). Nabízí se tedy, že tento patofyziologický podklad se nachází i u jiných nervosvalových postiženích.



Obrázek 10. Schematické znázornění nervosvalové ploténky. Převzato z Vincent *et al.* (2006).

6. ZÁVĚR

Je zjevné, že téma KP je velmi široké. Přestože prevalence nosologicky verifikovaných a klinicky manifestních chorob není sama o sobě velká, je vhodné v rámci složité diferenciální diagnostiky na tyto nosologické jednotky myslet. Genetické studie definovaly nové epileptické syndromy. Klinicky se hodně projevují již v dětském věku. Konečná diagnóza vyžaduje zpravidla spolupráci odborníků několika oborů a to pediatrů, genetiků, neurologů a dalších. Vystávají nevyjasněné otázky, hlavně co se týká korelace fenotypu a genotypu. Proč se nosičství té samé mutace projevuje odlišným fenotypovým obrazem. Proč trvalá exprese alterovaného proteinu vede někdy k episodickým, někdy k trvalým poruchám a proč protichůdné poškození funkcí IK vede k té samé poruše. Neví se přesně, co spouští vlastní záchvaty. Poznání mutovaných genů by mohlo tvořit základ pro možnou genovou terapii. Přes nesporné pokroky v diagnostice lze dále uvažovat i o existenci klinicky méně nápadných KP, které by mohly odpovídat za neúspěšnost či alespoň nedostatečnou efektivitu farmakologické léčby, která se stále pohybuje např. u epileptických syndromů nejméně kolem 20 %.

7. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ADFLE	= ADNFE, autozomálně dominantní frontální epilepsie
Ach	acetylcholin
ASIC	acidic sensing ion channel
ATS	Andersen-Tawilův syndrom
BFNC	benigní familiární novorozenecké křeče
CAE	dětská epilepsie s absencí
CCD	myopatie s centrálně uloženými jádry
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
cGMP	cyklický guanosinmonofosfát
CNG	cyklickými nukleotidy řízené kanály
DRASIC	dorsal root acidic sensing ion channel
DRPLA	Dentatorubral-pallidoluysian atrophy
EA1	episodická ataxie typu 1
EA2	episodická ataxie typu 2
EEG	elektroencefalograf
FHM	familiární hemiplegická migréna
GABA	gama-aminomáselná kyselina
hyperPP	hyperkalemická periodická paralýza
hypoPP	hypokalemická periodická paralýza
IK	iontový kanál
JME	juvenilní myoklonická epilepsie
KM	kongenitální myotonie
KMS	kongenitální myastenické syndromy
KP	kanálopatie
MERRF	Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers
MDEG-1	mammalian degenerin homologue-1
MG	myastenia gravis
NEFL	noční epilepsie frontálního laloku
NREM	non rapid eye movement
PAM	draslíkem se zhoršující myotonie
PMC	kongenitální paramyotonie

SCA6	spinocerebelární ataxie typu 6
SMEI	závažná myoklonická epilepsie v časném dětském věku

8. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1.	Distribuce organických iontů přes cytoplazmatickou membránu	11
Obrázek 2.	Přehled mechanismů kontrolujících otevírání iontových kanálů...	12
Obrázek 3.	Třidimenzionální model svalového nikotinového ACh receptoru	13
Obrázek 4.	Klasifikace kanálopatí podle postiženého kanálu.....	19
Obrázek 5.	Předpokládaný mechanismus patogeneze svalových a nervových onemocnění způsobených mutacemi genů pro iontové kanály.....	21
Obrázek 6.	Typická struktura podjednotky tvořící KCNQ K ⁺ napěťově závislý kanál.....	26
Obrázek 7.	Episoda generalizovaných výbojů „polyspikes-wave“ u JME.....	29
Obrázek 8.	Vztahy proudového napětí mezi normální a hypoPP postiženou svalovinou.....	31
Obrázek 9.	Fenotypové projevy ATS.....	35
Obrázek 10.	Schematické znázornění nervosvalové ploténky.....	38

9. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1.	Kanály nervového systému.....	15
Tabulka 2.	Přehled kanálopatí napěťově řízených kanálů.....	18
Tabulka 3.	Dělení kanálopatí podle postiženého orgánu.....	20
Tabulka 4.	Přehled lidských epileptických onemocnění s identifikovanými genetickými abnormalitami.....	22
Tabulka 5.	Přehled episodických ataxií.....	25
Tabulka 6.	Přehled maligních hypertermií.....	33
Tabulka 7.	Kongenitální myastenické syndromy.....	37

10. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

Aidley DJ & Stanfeld PR 1996. *Ion channels: molecules in action*. Cambridge: Cambridge University Press, 320 str.

Aridon P, Marini C, Di Resta C *et al.* 2006: Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor alpha 2 subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. *Am J Hum Genet* **79**: 342–50.

Ashcroft FM 2000: *Ion channels and disease: channelopathies*. San Diego, CA: Academic Press, 481 str.

Babinski K, Le KT, Seguela P 1999: Molecular cloning and regional distribution of a human proton receptor subunit with biphasic functional properties. *J Neurochem* **72**: 51–57.

Barchi RL 1999: Disorders of muscle excitability. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fischer SK, Uhler MD (eds.). *Basic neurochemistry*. Philadelphia, PA: Lippincott–Raven, str. 865–886.

Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F *et al.* 1999: A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet* **65**: 1078–1085.

Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I *et al.* 2001: First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: A mutation in the gamma-2-subunit gene. *Nat Genet* **28**: 46–48.

Berkovic SF, Kennerson ML, Howell RA *et al.* 1994: Phenotypic expression of benign familial neonatal convulsions linked to chromosome 20. *Arch Neurol* **51**: 1125–1128.

Bernard G, Shevell MI 2008: Channelopathies: A review. *Pediatr Neurol* **38**: 73–85.

Bevans CG, Kordel M, Rhee SK *et al.* 1998: Isoform composition of connexin channels determines selectivity among second messengers and uncharged molecules. *J Biol Chem* **273**: 2808–2816.

Bhatia KP 1999: The paroxysmal dyskinesias. *J Neurol* **246**: 149–155.

Bievert C, Schroeder BC, Kubisch C *et al.* 1998: A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* **279**: 403–406.

Boycott KM, Pearce WG, Musarella MA *et al.* 1998: Evidence for genetic heterogeneity in X-linked congenital stationary night blindness. *Am J Hum Genet* **62**: 865–875.

- Brandt A, Schleithoff L, Jurkat-Rott K *et al.* 1999: Screening of the ryanodine receptor gene in 105 malignant hyperthermia families: novel mutations and concordance with the *in vitro* contracture test. *Hum Mol Genet* **8**: 2055–2062.
- Browne DL, Gancher ST, Nutt JG *et al.* 1994: Episodic ataxia/ myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1. *Nat Genet* **8**: 136–40.
- Burge JA & Hanna MG 2012: Novel insights into the pathomechanisms of skeletal muscle channelopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* **12**: 62–69.
- Camerino DC, Tricarico D, Desaphy JF 2007: Ion channel pharmacology. *Neurotherapeutics* **4**: 184–98.
- Cannon SC 1996: Sodium channel defects in myotonia and periodic paralysis. *Annu Rev Neurosci* **19**: 141–164.
- Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB *et al.* 2000: Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* **288**: 306–313.
- Celesia GG 2001: Disorders of membrane channels or channelopathies. *Clinical Neurophysiology* **112**: 2–18.
- Chan HF, Chen ML, Su JJ *et al.* 2010: A novel neuropsychiatric phenotype of KCNJ2 mutation in one Taiwanese family with Andersen-Tawil syndrome. *J Hum Genet* **55**: 186–188.
- Chen CC, England S, Akopian AN *et al.* 1998: A sensory neuron-specific, proton-gated ion channel. *Proc Natl Acad Sci USA* **95**: 10240–10245.
- Chen Y, Lu J, Pan H, *et al.* 2003: Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. *Ann Neurol* **54**: 239–243.
- Chen DH, Matsushita M, Rainier S *et al.* 2005: Raskind, Presence of alanine-to-valine substitutions in myofibrillogenesis regulator 1 in paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia: confirmation in 2 kindreds. *Arch Neurol* **62**: 597–600.
- Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B *et al.* 2001: De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* **68**:1327–1332.
- Cossette P, Liu L, Brisebois K *et al.* 2002: Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* **31**: 184–189.
- De Fusco M, Marconi R, Silvestri L *et al.* 2003: Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* **33**: 192–196.

- Dibbens LM, Feng H-J, Richards MC *et al.* 2004: GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABA-A receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet* **13**: 1315–1319.
- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G *et al.* 2005: Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* **366**: 371–377.
- Djoughri L, Newton R, Levinson SR *et al.* 2003: Sensory and electrophysiological properties of guinea-pig sensory neurones expressing Nav1.7 (PN1) Na⁺ channel alpha-subunit protein. *J Physiol (Lond)* **546**: 565–576.
- Doležel Z, Vít P, Křenová Z 2002: Iontové kanály ve zdraví a nemoci. *Pediatric pro praxi* **4**: 162–166.
- Dzeja C, Hagen V, Kaupp UB *et al.* 1999: Ca²⁺ permeation in cyclic nucleotide-gated channels. *EMBO J* **18**: 131–144.
- Emery AE 1991: Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—A world survey. *Neuromuscul Disord* **1**: 19–29.
- Engel AG, Ohno K, Shen X-M *et al.* 2003: Congenital myasthenic syndromes: Multiple molecular targets at the neuromuscular junction. *Ann NY Acad Sci* **998**: 138–160.
- Engel AG, Sine SM 2005: Current understanding of congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Pharmacol* **5**: 308–21.
- Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH *et al.* 2000: Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS_2. *Nat Genet* **24**: 343–345.
- Fernandes J, Saudubray JM, Berghe G *et al.* 2008. *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*. Praha: Triton, 608 str.
- Fong GCY, Shah PU, Gee MN *et al.* 1998: Childhood absence epilepsy with tonic-clonic seizures and electroencephalogram 3-4-Hz spike and multispikes-slow wave complexes: Linkage to chromosome 8q24. *Am J Hum Genet* **63**: 1117–1129.
- Fontaine B 1994: Primary periodic paralysis and muscle sodium channel. *Adv Nephrol* **23**: 191–197.
- Fontaine B, Khurana TS, Hoffman EP *et al.* 1990: Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel alpha-subunit gene. *Science* **250**: 1000–1002.
- Fontaine B, Plassart-Sciess E, Nicole S. 1997: Diseases caused by voltage-gated ion channels. *Mol Aspects Med* **18**: 415–463.

- Freygang Jr WH, Goldstein DA, Hellam DC 1994: The after-Potential That Follows Trains of Impulses in Frog Muscle Fibers. *J Gen Physiol* **47**: 929–952.
- Gardiner M 2006: Molecular genetics of infantile nervous system channelopathies. *Early Hum Dev* **82**: 775–9.
- Gargus JJ 2006: Ion channel functional candidate genes in multigenic neuropsychiatric disease. *Biol Psychiatry* **60**: 177–85.
- Gibbs III JW, Morton LD, Amaker B et al. 1998: Physiological analysis of Rasmussen's encephalitis: patch clamp recordings of altered inhibitory neurotransmitter function in resected frontal cortical tissue. *Epilepsy Res* **31**: 13–27.
- Guerrini R, Bonanni P, Patrignani A et al. 2001: Autosomal dominant cortical myoclonus and epilepsy (ADCME) with complex partial and generalized seizures: A newly recognized epilepsy syndrome with linkage to chromosome 2p11.1-q12.2. *Brain* **124**: 2459–2475.
- Hanna MG, Wood NW, Kullman DM 1998: Ion channel and neurological disease: DNA based diagnosis is now possible, and ion channels may be important in common paroxysmal disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **65**: 427–431.
- Hans M, Luvisetto S, Williams ME et al. 1999: Functional consequences of mutations in the human alpha 1A calcium channel subunit linked to familial hemiplegic migraine. *J Neurosci* **19**: 1610–1619.
- Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM et al. 2002: Truncation of the GABA(A)-receptor gamma-2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* **70**: 530-536.
- Hart IK, Waters C, Vincent A et al. 1997: Autoantibodies detected to expressed K1 are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol* **41**: 238–246.
- Haug K, Warnstedt M, Alekov AK et al. 2003: Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet* **33**: 527–532.
- Heatwole CR, Moxley RT III 2007: The nondystrophic myotonias. *Neurotherapeut J Am Soc Exp Neurotherapeut* **4**: 238–257.
- Hempelmann A, Kumar S, Muralitharan S et al. 2006: Myofibrillogenesis regulátor 1 gene (MR-1) mutation in an Omani family with paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurosci Lett* **402**: 118–120.
- Heron SE, Crossland KM, Andermann E et al. 2002: Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet* **360**: 851–852.

Hille B & Catterall WA 1999: Electrical excitability and ion channels. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fischer SK, Uhler MD (eds.). *Basic neurochemistry*, Philadelphia, PA: Lippincott–Raven, str. 119–137.

Hirose S, Okada M, Kaneko S *et al.* 2000: Are some idiopathic epilepsies disorders of ion channels?: A working hypothesis. *Epilepsy Res* **41**: 191–204.

Hisama FM 2005: Familial periodic paralysis and Charcot-Marie-Tooth disease in a 7-generation family. *Arch Neurol* **62**: 135–138.

Hodgkin AL & Huxley AF 1952: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. Lond.* **117**: 500–544.

Hughes JR 2009: Absence seizures: A review of recent reports with new concepts. *Epilepsy and Behavior* **15**: 404–412.

Ianz D & Durner M 1997: Juvenile myoclonic epilepsy. In: Engel J Jr & Pedley TA (eds.). *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, str. 2389–2400.

Ishikawa K, Fujigasaki H, Saegusa H *et al.* 1999: Abundant expression and cytoplasmic aggregation of alpha-1A voltage-dependent calcium channel protein associated with neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 6. *Hum Mol Genet* **8**: 1185–1193.

Ito Y, Mizukuchi A, Kise M *et al.* 2005: Postprandial blood glucose and insulin responses to pre-germinated brown rice in healthy subjects. *J Med Invest* **52**: 159–164.

Jungbluth H, Muller CR, Halliger-Keller B *et al.* 2002: Autosomal recessive inheritance of RYR1 mutations in a congenital myopathy with cores. *Neurology* **59**: 284–287.

Jurkat RK, Lerche H, Mitrovic N *et al.* 1999: Teaching course: ion channelopathies in neurology. *J Neurol* **246**: 758–763.

Kato Z, Funato M, Orii KE *et al.* 2002: Spinal muscular atrophy type 1 with anti-acetylcholine receptor antibody. *Eur J Pediatr* **161**: 293–294.

Koester J 2000a. Propagated signaling: the action potential. In: Kandel ER, Schartz JH, Jessel TM (eds.). *Principles of neural science*. New York: McGraw–Hill, str. 150–169.

Koester J 2000b: Membrane potential. In: Kandel ER, Schartz JH, Jessel TM (eds.). *Principles of neural science*. New York: McGraw–Hill, str. 125–150.

Komatsu H, Jin YH, L'Etoile N *et al.* 1999: Functional reconstruction of a heteromeric cyclic nucleotide-gated channel of *Caenorhabditis elegans* in cultured cells. *Brain Res* **821**: 160–168.

Kullmann DM 2010: Neurological channelopathies. *Annu Rev Neurosci* **33**: 151–72.

Lehotský J & Kaplán P 2005: „Kanálopatie“ – staronový typ ľudských ochorení. *Neurologie pro praxi* **4**: 192–196.

Lehmann-Horn F & Jurkat-Rott K 1999: Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev* **79**: 1317–1371.

Lewis TB, Leach RJ, Ward K *et al.* 1993: Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: Identification of a new locus on chromosome 8q. *Am J Hum Genet* **53**:670–675.

Lion-Francois L, Mignot C, Vicart S *et al.* 2010: Severe neonatal episodic laryngospasm due to de novo SCN4A mutations: a new treatable disorder. *Neurology* **75**: 641–645.

Lubbers WJ, Brunt ERP, Scheffer H *et al.* 1995: Hereditary myokymia and paroxysmal ataxia linked to chromosome 12 is responsive to acetazolamide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **59**: 400–405.

Malik MA, Hamid MH, Ahmed TM *et al.* 2008: Predictors of intractable childhood epilepsy. *J Coll Physicians Surg Pak* **18**: 158–62.

Matthews E, Manzur AY, Sud R *et al.* 2011: Stridor as a neonatal presentation of skeletal muscle sodium channelopathy. *Arch Neurol* **68**: 127–129.

McCarthy TV, Quane KA, Lynch PJ 2000: Ryanodine receptor mutations in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat* **15**: 410–417.

Meyer TM, Munsch T, Pape HC 2000: Activity-related changes in intracellular pH in rat thalamic relay neurons. *Neuroreport* **11**: 33–37.

Mikami M, Yasuda T, Terao A *et al.* 1999: Localization of a gene for benign adult familial myoclonic epilepsy to chromosome 8q23.3-q24.1. *Am J Hum Genet* **65**: 745–751.

Minassian BA, Lee JR, Herbrick JA *et al.* 1998: Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet* **20**: 171–174.

Mody I 1998: Ion channels in epilepsy. *Int Rev Neurobiol* **42**: 199–226.

Neher E & Sakmann B 1976: Single-channel currents recorded from membranes of denervated frog muscle fibres. *Nature* **260**: 799–802.

Nelson TE 2002: Malignant hyperthermia: A pharmacogenetic disease of Ca⁺⁺ regulating proteins. *Curr Mol Med* **2**: 347–369.

- Okino S 1997: Familial benign myoclonus epilepsy of adult onset: A previously unrecognized myoclonic disorder. *J Neurol Sci* **145**: 113–118.
- Oldani A, Zucconi M, Asselta R *et al.* 1998: Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain* **121**: 205–223.
- Ophoff R, Terwindt GM, Vergouwe NM *et al.* 1996: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type 2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* **87**: 543–552.
- Owens JL & Kullberg R 1989: In vivo development of nicotinic acetylcholine receptor channels in *Xenopus* myotomal muscle. *J Neurosci* **9**: 1018–1028.
- Parr JR & Jayawant S 2007: Childhood myasthenia: Clinical subtypes and practical management. *Dev Med Child Neurol* **49**: 629–635.
- Patrick J & Lindstrom J. 1973: Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* **180**: 871–872.
- Planells-Cases R & Jentsch TJ 2009: Chloride channelopathies. *Biochim Biophys Acta* **1792**: 173–89.
- Palmer CA, Geyer JD, Keating JM *et al.* 1999: Rasmussen's encephalitis with concomitant cortical dysplasia: the role of GluR3. *Epilepsia* **40**: 241–247.
- Papponen H, Toppinen T, Baumann P *et al.* 1999: Founder mutations and the high prevalence of myotonia congenita in northern Finland. *Neurology* **53**: 297–302.
- Prince RJ 2004: Ion channels. *Anaesthesia & intensive care medicine* **5**: 348–349.
- Procházka T 2003: Geneticky podmíněné epilepsie a epileptické syndromy. *Neurologie pro praxi* **4**: 176–180.
- Ptacek LJ 1998: The place of migraine as a channelopathy. *Curr Opin Neurol* **11**: 217–226.
- Pusch M 2002: Myotonia caused by mutations in the muscle chloride channel gene CLCN1. *Hum Mutat* **19**: 423–434.
- Rett A & Teubel R. 1964: Neugeborenenkrämpfe in der Familie eines epileptisch belasteten Familien. *Wien Klin Wochenschr* **76**: 609–613.
- Rogawski MA 2000: KCNQ2/KCNQ3 K⁺ channels and the molecular pathogenesis of epilepsy: implications for therapy. *Trends Neurosci* **23**: 393–8.
- Ryan DP, da Silva MR, Soong TW *et al.* 2010: Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell*

140: 88–98.

Saul B, Kuner T, Sobetzko D *et al.* 1999: Novel GLRA1 missense mutation (P250T) in dominant hyperekplexia defines an intracellular determinant of glycine receptor channel gating. *J Neurosci* **19**: 869–877.

Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I *et al.* 1995: Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: A distinctive clinical disorder. *Brain* **118**: 61–73.

Sewry CA, Muller C, Davis M *et al.* 2002: The spectrum of pathology in central core disease. *Neuromuscul Disord* **12**: 930–938.

Shahar E & Raviv R 2004: Sporadic major hyperekplexia in neonates and infants: clinical manifestations and outcome. *Pediatr Neurol* **31**: 30–4.

Shiang R, Ryan SG, Zhu Y-Z *et al.* 1993: Point mutations in the gene encoding the alpha-1 subunit of the inhibitory glycine receptor cause the dominant neurologic disorder, hyperekplexia. *Nat Genet* **5**: 351–357.

Shoffner JM, Lott MT, Lezza AM *et al.* 1990: Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA(LYS) mutation. *Cell* **61**: 931–937.

Siegelbaum SA & Koester J 2000: Ion channels. In: Kandel ER, Schartz JH, Jessel TM (eds.). *Principles of neural science*. New York: McGraw–Hill, str. 105–125.

Steinlein OK, Bertrand D. 2008: Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: from the genetic analysis to neurological diseases. *Biochem Pharmacol* **76**: 1175–83.

Sternberg D, Maisonobe T, Jurkat Rott K *et al.* 2001: Hypokalaemic periodic paralysis type 2 caused by mutations at codon 672 in the muscle sodium channel gene SCN4A. *Brain* **124**: 1091–1099.

Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K *et al.* 2002: Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* **58**: 1122–1124.

Surtees R 2000: Inherited ion channel disorders. *Eur J Pediatr* **159**: S199–S203.

Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG *et al.* 1994: Andersen's syndrome: Potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann Neurol* **35**: 326–330.

Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J *et al.* 1998: Migraine, ataxia and epilepsy: a challenging spectrum of genetically determined calcium channelopathies. Dutch Migraine Genetics Research Group. *Eur J Hum Genet* **6**: 297–307.

Tomita H, Nagamitsu S, Wakui K *et al.* 1999: Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus maps to chromosome 16p11.2-q12.1. *Am J Hum Genet* **65**: 1688–97.

Tournier-Lasserre E 1999: CACNA1A mutations: hemiplegic migraine, episodic ataxia type 2, and the others. *Neurology* **53**: 3–4.

Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR *et al.* 2002: Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest* **110**: 381–388.

Tristani-Firouzi M & Etheridge SP 2010: Kir 2.1 channelopathies: the Andersen-Tawil syndrome. *Pflugers Arch* **460**: 289–294.

Vincent A, Lang B, Kleopa KA 2006: Autoimmune Channelopathies and Related Neurological Disorders. *Neuron* **52**: 123–138.

Walker RC, Willingham AT, Zuker CS 2000: A drosophila mechanosensory transduction channel. *Science* **287**: 2229–2234.

Wallace RH, Wang DW, Singh R *et al.* 1998: Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na(+)-channel beta-1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* **19**: 366–370.

Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S *et al.* 2001: Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* **68**: 859–865.

Zhou L, Chillag KL, Nigro MA 2002: Hyperekplexia: A treatable neurogenetic disease. *Brain Dev* **24**: 669–74.

Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P *et al.* 1997: Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha(1A)-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* **15**: 62–69.

Hypertelorismus. Dostupné z: <http://www.hapche.bg/meditsinski-rechnik/hypertelorismus> [cit. 25-7-2012].

Klinodaktylie. Dostupné z: <http://www.websters-online-dictionary.org/definitions/clinodactyly> [cit. 25-7-2012].