

KOMENTARZ KLINICZNY 10.2

Zaburzenia rozwoju grzebieni nerwowych

Podczas neurulacji komórki grzebieni nerwowych migrują z neuroepitelium wzdłuż ustalonych dróg do tkanek, gdzie różnicują się w różne typy komórek. Los niektórych komórek grzebieni nerwowych polega na zasiedlaniu rozwijających się jelit i tworzeniu tam komórek nerwowych, budujących zwoje nerwowe. Komórki te w części kontrolują prawidłowe ruchy robaczkowe jelit, umożliwiające prawidłowe trawienie i przemieszczanie treści jelit. Całkowity lub częściowy brak tych komórek prowadzi do choroby zwanej chorobą Hirschsprunga.

Choroba Hirschsprunga występuje u dzieci z częstością 1 na 5000 żywych urodzeń, jednak jej częstość ulega znacznym wahaniom między różnymi grupami etnicznymi. Dodatkowo zaobserwowano różnicę między płciami; chłopcy są ponad cztery razy częściej dotknięci chorobą niż dziewczynki. Główną cechą choroby Hirschsprunga jest spowolnienie czynności jelit, powodujące ciężkie zaparcia. Pierwsze objawy choroby występują zazwyczaj już w okresie noworodkowym, czasem jednak mogą pojawić się w późniejszym okresie lub nawet w wieku dorosłym. Jeżeli choroba ta nie jest leczona, wówczas może doprowadzić do niedrożności oraz rozdęcia jelit, co spowodowało, że do niedawna chorobę tę określano mianem wrodzonej okrężnicy olbrzymiej.

W około 70% przypadków choroba ma charakter izolowany. Choroba Hirschsprunga jest dobrze znaną cechą zespołów mnogich wad wrodzonych, takich jak zespół Downa oraz zespół Waardenburga. Przez kilka ostatnich dekad uważano chorobę Hirschsprunga za chorobę dobrze spełniającą wieloczynnikowy model dziedziczenia (czyli spowodowaną wpływem wielu genów i czynników środowiskowych – zob. rozdz. 12). Stało się jednak jasne, że połowa wszystkich rodzinnych przypadków choroby i 15% do 20% przypadków sporadycznych są spowodowane mutacją w jednym z ośmiu różnych genów. Badania nad tymi genami umożliwiły spojrzenie przez „okno” obrazujące rozwój grzebieni nerwowych.

Najczęściej choroba Hirschsprunga jest spowodowana mutacją inaktywującą gen *RET*, kodujący receptorową kinazę tyrozynową (inne

mutacje genu *RET* zostały powiązane z nowotworami złośliwymi – zob. rozdz. 11). Zidentyfikowano kilkadziesiąt mutacji genu *RET*, a wśród nich mutacje zmiany sensu, utraty sensu i delecje. Niewydolność haploidalna jest najbardziej prawdopodobnym mechanizmem powstania choroby Hirschsprunga przez mutacje w genie *RET*. Penetracja mutacji genu *RET* jest wyższa u mężczyzn, co sugeruje istnienie czynników modyfikujących zależnych od płci.

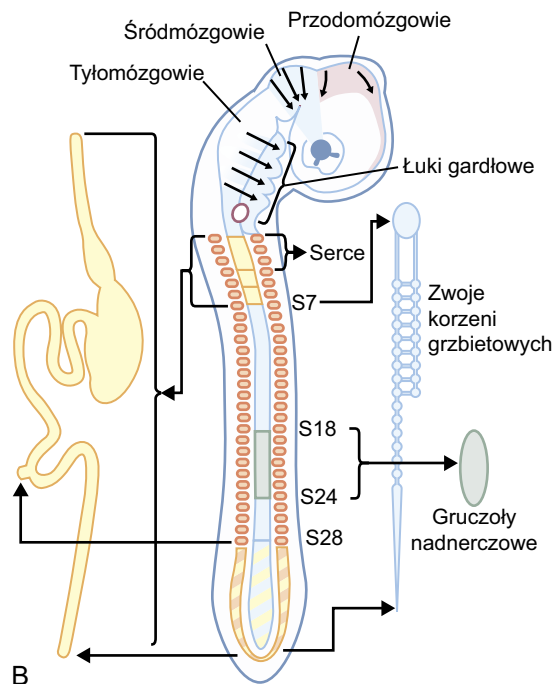
Wydaje się, że prawidłowa sygnalizacja zależna od *RET* jest konieczna dla migracji komórek grzebieni nerwowych do dystalnych części przewodu pokarmowego oraz różnicowania się w komórki nerwowe. Jednym z ligandów *RET* jest czynnik neurotroficzny pochodzenia glejowego (*GDNF*, *glial cell line derived neurotrophic factor*).

Mutacje w genie kodującym inny receptor błonowy – receptor endoteliny typu B (*EDNRB* – *endotelin receptor type B*) oraz jego ligand – endotelinę 3 (*EDN3*) również mogą powodować chorobę Hirschsprunga. Wydaje się, że penetracja zależy od płci oraz genotypu. W dużej populacji Mennonitów osoby homozygotyczne pod względem mutacji *EDNRB* mają cztery razy wyższe ryzyko rozwinięcia choroby Hirschsprunga niż heterozygoty. Ponadto niektóre osoby, posiadające mutację w genach *EDNRB* lub *EDN3*, wykazują również nieprawidłowości melanocytów, powodujące powstawanie plamek niezawierających barwnika na skórze oraz odbiorcze zaburzenie słuchu (wydaje się, że obecność prawidłowych melanocytów jest konieczna do rozwoju receptora słuchowego). Zaburzenie to określa się jako zespół Waardenburga-Shaha.

Ostatnio stwierdzono, że mutacje w genie czynnika transkrypcyjnego *SOX10* również występują u pacjentów z zespołem Waardenburga-Shaha. Wyłączenie mysiego homologu tego genu – *Sox10* – powoduje plamiste umaszczenie i rozdęcie jelita z nieobecnością zwojów nerwowych. Mimo że geny rodziny *SOX* biorą udział w wielu procesach rozwojowych, dokładna rola genu *SOX10* w rozwoju grzebieni nerwowych czeka jeszcze na wyjaśnienie.



A



B

Losy wybranych populacji komórek grzebieni nerwowych, migrujących na różnym poziomie wzdłuż kierunku przednio-tylnego rozwijającego się zarodka. Prawidłowa budowa struktur wywodzących się z grzebieni nerwowych zależy od prawidłowej migracji komórek i terminalnego różnicowania się. Nieprawidłowości komórek grzebieni nerwowych mogą powodować chorobę Hirschsprunga lub zespół Waardenburga-Shaha (zob. tekst).

(Zdjęcie z Jones K.L.: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 6th ed. Philadelphia: Mosby, 2006; diagram zmodyfikowany z Gilbert S.: *Developmental Biology*, 7th ed. Sunderland, MA: Sinauer, 2003, p 429).