

# MIŠIČNE DISTROFIJE

## MUSCULAR DYSTROPHIES

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Janez Zidar, dr. med.

*Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

janez.zidar@kclj.si

## 1 UVOD

Mišične distrofije (MD, distrofija je grška beseda, ki pomeni slabo prehranjenost) so ena od skupin dednih bolezni skeletnih mišic. Klinično, genetsko in biokemično so raznovrstne, skupen pa jim je biopsijski distrofični vzorec – propadanje mišičnine, ki jo nadomeščata maščevje in vezivo (1). Značilna zanje je napredujoča mišična šibkost udov, trupa in obraza. Pri posamičnih boleznih pa so lahko prizadete tudi druge mišice, npr. dihalne, srčna ali požiralne. Zelo redko so zajeti tudi drugi organi ali tkiva – možgani, notranje uho, oči, endokrine žleze in koža. Posamične oblike bolezni se močno razlikujejo glede starosti ob začetku, stopnje prizadetosti, hitrosti napredovanja, vrste zapletov in prognoze. Z razvojem molekularne genetike se je izkazalo, da so posamezne MD mnogo številnejše, kot se je zdelo prej, in da mutacije v istem genu lahko povzročijo povsem različne bolezenske fenotipe. Bolezenski mehanizmi so s tem bolje razumljeni, kar je osnova za razvoj zdravil, katerih delovanje cilja na povsem nove molekulske tarče. Z novimi simptomatskimi načini zdravljenja pa se je izboljšal tudi naravni potek bolezni in izboljšalo preživetje (2–4). Mnoge oz. večino glavnih MD so prepoznali evropski in ameriški zdravniki konec 19. stoletja. Obliko mišične di-

## POVZETEK

Mišične distrofije so ena od bolezenskih skupin dednih bolezni skeletnih mišic. Skupen jim je patohistološki vzorec propadanja mišičnine in njenega nadomeščanja z maščevjem in vezivom. Klinično, biokemično in genetsko so raznovrstne. Njihova glavna značilnost je napredujoča mišična šibkost, nekaterim boleznim pa so pridruženi še prizadetost srca ter drugih organov in tkiv. Posamične bolezni razlikujemo na osnovi starosti ob začetku, stopnje prizadetosti, hitrosti napredovanja, vrste zapletov in prognoze. Novejše delitve upoštevajo še celično lokacijo in funkcijo poškodovane beljakovine. Poškodbe beljakovin s podobno lokacijo in funkcijo praviloma povzročijo podobne bolezenske fenotipe. Zdravljenje je v glavnem simptomatsko. Najbolj izboljša kvaliteto življenja in njegovo trajanje zdravljenje dihalnih težav in srčnih bolezni. Specifično oz. vzročno zdravljenje je v glavnem šele v povojih. Edino registrirano zdravilo je zaenkrat ataluren za zdravljenje Duchennove mišične distrofije.

## KLJUČNE BESEDE:

mišična distrofija, razvrščanje, klinične značilnosti, zdravljenje

## ABSTRACT

Muscular dystrophies are one of several groups of hereditary diseases of skeletal muscles. They share the same pathophysiologic pattern of muscle tissue destruction and its replacement by fat and fibrous tissues. Clinically, biochemically, and genetically they differ substantially. Their main clinical characteristic is progressive muscle weakness. Some of them may also present with the affection of the heart and other organs or tissues. Individual diseases are diagnosed on the basis of age at onset, the degree of affection, rate of progression, type of complications, and prognosis. New classification takes into account also the location and function of the affected protein. Injured proteins with similar cell location and function give rise to similar clinical phenotypes. Treatment is mainly symptomatic. The quality of life and survival are mainly improved by treating respiratory and heart problems. Specific or causal pharmacological treatments are in their very early phase of development. The only registered



drug is currently ataluren for the treatment of Duchenne muscular dystrophy.

**KEYWORDS:**

*muscular dystrophy, classification, clinical characteristics, treatment*

strofije, ki nosi ime po Duchennu in jo je le-ta opisal leta 1868, sta v resnici pred njim prepoznala že Gaetano Conte (leta 1836) in Meryon (leta 1851). Celo stoletje za tem pa se, razen kliničnih opisov novih in novih bolezni, ni zgodilo nič pomembno novega. Razvrščanje MD je temeljilo na opisu klinične slike in tipične starosti ob začetku. Pravo revolucijo na tem področju pa je povzročila tehnologija DNA oz. molekularna genetika. Razvrščanje bolezni sedaj ne temelji več zgolj na klinični sliki in starosti ob začetku, ampak tudi na načinu dedovanja in vrsti genetske napake (Preglednica 1); celo področje je s tem v resnici dobilo pravo znanstveno osnovo. Bolezenskih procesov v podrobnostih, kar je gotovo osnova za zdravljenje, kljub temu večinoma še ne razumemo (5).

V prispevku ne opisujem klinične slike posameznih bolezni, omejujem se na nekaj njihovih skupnih značilnosti oz. na nekaj najpogostejših oblik. Na kratko predstavljam njihovo patogenezo oz. hipoteze o njej. Slednje utegne biti za farmacevta zanimivejše od prvega.

**ALI STE VEDELI?**

- MD so klinično, genetsko in biokemično raznovrstne bolezni. Skupen jim je biopsijski distrofični vzorec: propadanje mišičnine in njeno nadomeščanje z maščevjem in vezivom.
- MD klasično razvrščamo glede na klinično sliko (predvsem starost ob začetku, vzorec mišične šibkosti, vrsta dedovanja) v zadnjih letih pa tudi glede na vrsto genetske napake.
- Kljub velikemu napredku molekularne genetike, zaradi česar bolje razumemo naravo MD, je pomoč bolnikom še vedno v glavnem usmerjena v podporno in fizikalno zdravljenje ter v zdravljenje bolezenskih zapletov.
- Sodobno razvrščanje MD upošteva tudi celično lokacijo in funkcijo poškodovane beljakovine. Glavne vrste slednjih so: beljakovine, ki sestavljajo zunajcelični matriks, in z njimi povezane beljakovine zunanje celične membrane, encimi, s sarkolemo. (membrano mišične celice) povezane beljakovine, beljakovine jedrne membrane in redke druge, ki jih v naštetih skupine ne moremo uvrstiti.

**Preglednica 1:** Razvrstitev mišičnih distrofij. Naštete so glavne bolezenske skupine ali posamezne bolezni, način dedovanja (AD – avtosomsko dominantno, AR – avtosomsko recesivno, X – vezano na kromosom X; MD – mišična distrofija), število za zdaj poznanih genov in celična lokacija spremenjenih beljakovin.

**Table 1:** Diagnostic categories of muscular dystrophies. Listed are main disease groups or individual diseases, mode of inheritance (AD – autosomal dominant, AR – autosomal recessive, X – X chromosome linked; MD – muscular dystrophy), number of up to now known genes, and cell location of mutated proteins.

Vrsta mišične distrofije	Način dedovanja	Število znanih prizadetih genov	Celična lokacija okvare in funkcija beljakovine
Medeničnoramenske	AD in AR	več deset različnih genov	sarkolemske beljakovine, beljakovine zunajceličnega matriksa, beljakovine jedrnih ovojnic, beljakovine krčljivostnega aparata
Facioskapulohumeralna	AD	dva gena	beljakovini celičnega jedra
Emery-Dreifuss	AD, AR in X	šest genov	beljakovine jedrnih ovojnic
Kongenitalne	tipično AR	več 10 različnih genov	encimi, beljakovine zunajceličnega matriksa, beljakovina endoplazmatskega retikuluma
Miotonični distrofiji	AD	dva gena	encima
Okulofaringealna	AD in AR	en gen	neznana
Duchennova in Beckerjeva	X	en gen	strukturna beljakovina
Distalne	AD in AR	mnogi geni	beljakovine krčljivostnega aparata, sarkolemske beljakovine

## 2 EPIDEMIOLOGIJA

Najpogostejša oblika MD v otroštvu je Duchennova MD. Njena pojavnost je približno 8 do 10/100 000 dečkov. Pojavnost alelna oblike te bolezni, Beckerjeve MD, je nekaj manjša in znaša 7/100 000 dečkov. V odrasli dobi je najpogostejša miotonična distrofija (10/100 000 prebivalcev), sledi pa facioskapulohumeralna MD (3/100 000 prebivalcev) (6). Med medeničnoramenskimi MD so avtosomsko recesivno podedovane oblike mnogo pogostejše kot avtosomsko dominantne. Le nekaj od njih v resnici vidimo večkrat (5). Zelo raznolika je tudi skupina kongenitalnih MD, njihova pojavnost pa je odvisna od geografske regije (5) in v splošnem ni velika.

## 3 KLINIČNA SLIKA

Znake MD ima lahko že novorojenček, zanj pa lahko zboli človek v katerikoli starosti. V splošnem, kar pove že ime, se najbolj zgodaj, ob rojstvu ali v prvih mesecih po njem, pojavijo kongenitalne MD. Duchennova in mnoge oblike medeničnoramenskih MD se pokažejo zgodaj v otroštvu ali v adolescenci. Navadno že po tem, ko otrok shodi. Za blažjimi oblikami medeničnoramenskih MD ter za miotonično in facioskapulohumeralno MD pa večinoma zbolijo odrasli. Najznačilnejši bolezenski znak je mišična šibkost. Vzorec mišične šibkosti lahko pomaga razlikovati med posameznimi MD, lahko pa je tudi bolezensko specifičen (1). Slednje npr. velja za facioskapulohumeralno in okulofaringealno MD. Praviloma je mišični šibkosti pridružena njihova usahllost. Redkeje se zgodi nasprotno, mišice so čezmerno razvite; lahko pa pri posameznem bolniku najdemo oboje. Vzrok čezmerno razvitih mišic je navadno nadomeščanje mišičnine z maščevjem in vezivom. Za miotonično distrofijo je značilna miotonija. Izraz uporabljamo za posebno vrsto mišične otrdelosti, ki nastane zaradi upočasnjenega sproščanja skrčenih mišic, npr. počasno odpiranje pesti po njenem stisku. Pogoste so zatrditve sklepov, ki so največkrat posledica mišične šibkosti. Skolioza (vstran ukrivljena hrbtenica) je pogosta pri otrocih, vezanih na invalidske vozičke, imajo jo pa lahko tudi še hodeči, vendar redkeje. Hitrost napredovanja bolezni se močno razlikuje in je odvisna predvsem od stopnje škodljivosti po-

samezne mutacije v določenem genu. Večina bolnikov s kongenitalno MD nikdar ne shodi. Pri nekaterih drugih oblikah otroci sicer shodijo, pa kasneje to sposobnost izgubijo, navadno v najstniških letih. Bolniki z blažjimi oblikami medeničnoramenskih in npr. facioskapulohumeralno MD lahko hodijo do konca življenja oz. potrebujejo pomoč invalidskega vozička šele kasno v življenju. Šibkost dihalnih mišic (trebušnih polprepon) je pogosta (5). Starost ob začetku in hitrost napredovanja pa je različna. Navadno je povezana s stopnjo splošne gibalne oviranosti in se ne pojavi pri osebah, ki še hodijo. Mišična šibkost lahko prizadene tudi izdihovalne mišice (šibko odkašljevanje), kar je lahko še težje zdraviti kot šibkost vdihovalnih mišic. Znaki dihalne nezadostnosti se največkrat najprej pojavijo ponoči (npr. slab spanec, jutranja zaspanost, glavoboli). MD pogosto zajamejo tudi srčno mišico. Klinično se to kaže z dilatativno kardiomiopatijo ali z motnjami srčnega ritma (7). Lahko so prizadeti tudi možgani. Tipično je to za kongenitalne ter za Duchennovo in miotonično MD (8, 9). Šibkosti mišic sta pri facioskapulohumeralni in kongenitalni MD lahko pridruženi še bolezen mrežnice in/ali kratkovidnost; sivo mreno najdemo pri miotonični distrofiji. Naglušnost je značilna za facioskapulohumeralno zajetost, kože pa za Ullrichovo kongenitalno MD. Prizadetost gladkih mišic, ki povzroči počasno praznjenje želodca, zaprtje in zastajanje seča najdemo pri Duchennovi in miotonični MD. Pri slednji lahko najdemo tudi sladkorno bolezen in hipogonadizem (5).

## 4 DIAGNOSTICIRANJE

Zelo pomembni so že anamnestični podatki, kot npr. starost ob začetku, vzorec mišične šibkosti, hitrost slabšanja, dednost (konsangvinost, družinsko drevo, pregled sorodnikov). Ti podatki so pomembno vodilo za izbor naslednjih diagnostičnih preiskav. Laboratorijsko testiranje obsega elektromiografsko preiskavo, testiranje krvi (zelo pomembna je npr. serumska aktivnost kreatinske kinaze), slikovne preiskave (računalniška tomografija mišic ter magnetnoresonančno slikanje in ultrasonografska preiskava mišic), biopsija skeletnih mišic, molekularno-genetske preiskave, elektrokardiogram in testi pljučnih funkcij ter požiranja. V posameznih primerih so potrebne še mnoge druge preiskave. Mišična biopsija lahko pomaga pri izključevanju bolezni, ki so podobne MD. Z njo se lahko določi količina in lokacija različnih specifičnih beljakovin.



## 5 SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

Za veliko večino MD vzročnega zdravljenja ni. Posamične bolezni, proti katerim imamo kakšno zdravilo, lahko preštejemo na prste ene roke. Zato je v tem času vloga kliničnega farmacevta v timu za zdravljenje MD žal majhna. Z mnogimi drugimi medicinskimi posegi pa je vseeno mogoče izboljšati preživetje bolnikov in kakovost njihovega življenja. Ti posegi so usmerjeni v zakasnitev začetka bolezenskih simptomov, izboljšanje gibljivosti in socialnih stikov ter v preventivo srčnih in pljučnih zapletov (10, 11). Pogojejši posegi so:

### Podporna oprema

- Prireditev orodij za vsakodnevno rabo, npr. jedilnih pripomočkov, kozarcev, priprav za vrtenje ključev.
- Stojka bolnikom, ki ne morejo stati, omogoči, da se še nekoliko oprejo na noge, kar je dobro za preprečevanje osteoporoze in krivljenja hrbtenice ter izboljša prekrvitev udov.
- Deske in dvigala za prestavljanje hudo ohromelih.
- Hodulje, invalidski vozički opornice za razne sklepe, ki omogočijo gibljivost in s tem ohranjanje socialnih stikov.
- Priprave za nadomestno sporazumevanje, kar vključuje tudi prirejeno računalniško opremo.

### Fizikalno zdravljenje

Z njim je mogoče preprečiti nekatere bolezenske zaplete, z boljšo fizično kondicijo pa tudi krepiti zdravje. Fizikalno zdravljenje obsega vzdrževanje gibljivosti v sklepih. Posebej primerno je za ta namen plavanje, ker je gibanje v vodi lažje. Z opornicami za roko se lahko popravi položaj zapestja in prstov. Bolnike naučijo tudi, kako jih varno premeščati, npr. v invalidski voziček ali v posteljo.

### Kirurško zdravljenje

Kirurško se lahko zdravi skrajšane mišice ali kite in zatrditve sklepov. S tem se lahko podaljša sposobnost samostojne hoje. Tako je mogoče popraviti tudi skoliozo, ki ob šibkosti dihalnih mišic sposobnost dihanja še dodatno zmanjša.

### Zdravljenje srčnih bolezni

Srčno popuščanje zdravimo bodisi z zdravili ( zaviralci angiotenzinske konvertaze, blokatorji adrenergičnih receptorjev beta) lahko pa tudi s presaditvijo srca. Zaradi motenj srčnega ritma nekateri potrebujejo ustrezna zdravila ali srčni spodbujevalnik oz. defibrilator.

### Skrb za dihala

Nezadostna predihanost lahko zveča dovzetnost za pljučnico. Bolnikom pomagamo z neinvazivnim (skozi obrazno masko) in invazivnim (skozi cevko v sapniku) umetnim predihavanjem. Oboje močno zveča preživetje bolnikov. Če je oteženo izkašljevanje, pomaga aspirator ali še bolje izkašljevalnik.

### Zdravljenje osteoporoze

Pri dečkih z Duchennovo MD, zdravljenih s kortikosteroidi, pri drugi bolnikih pa zaradi negibljivosti, se zmanjša kostna gostota in zveča verjetnost zlomov. Potrebna je prilagojena telesna vadba, zadosten vnos kalcija in beljakovin, nado- meščanje vitamina D in včasih jemanje bifosfonatov.

### Zdravilsko zdravljenje drugih simptomov

*Miotonija* (upočasnjeno sproščanje mišice po skrčenju), ki jo najdemo pri miotoničnih distrofijah, lahko zdravimo z meksiletinom ali fenitoinom. *Bolečina* je pri bolnikih z MD sekundarna, npr. posledica slabo pregibanih sklepov. Zdravimo jo z nesteroidnimi antirevmatikami, včasih tudi morfinskimi preparati. Redko je zaradi motenj požiranja problem *čezmerno slinjenje*. Zdravimo ga z antiholinergiki (npr. z glikopirilatolom, atropinom in skopolaminom) ali amitriptilinom. Včasih pa uporabimo tudi injekcije botulina v žleze slinavke ali njihovo obsevanje. *Motnje spanja* lahko nastanejo zaradi bolečin, obstruktivnih apnej ali dihalne nezadostnosti. Vedno zdravimo vzrok. Problem so lahko še *zaprtje*, *depresija* in/ali *anksioznost*; uporabimo ustrezna zdravila.

## 6 PATOGENEZA IN Z NJO POVEZANO ZDRAVLJENJE

Tako razvrščanje MD, ki upošteva celično lokacijo in funkcijo poškodovane beljakovine, je za zdaj najboljša rešitev. Glavne vrste poškodovanih beljakovin so: beljakovine, ki sestavljajo zunajcelični matriks, in z njimi povezane beljakovine zunanje celične membrane, encimi, s sarkolemo (membrano mišične celice) povezane beljakovine, beljakovine jedrne membrane in druge, ki jih v naštetih skupinah ne moremo uvrstiti (Slika 1).

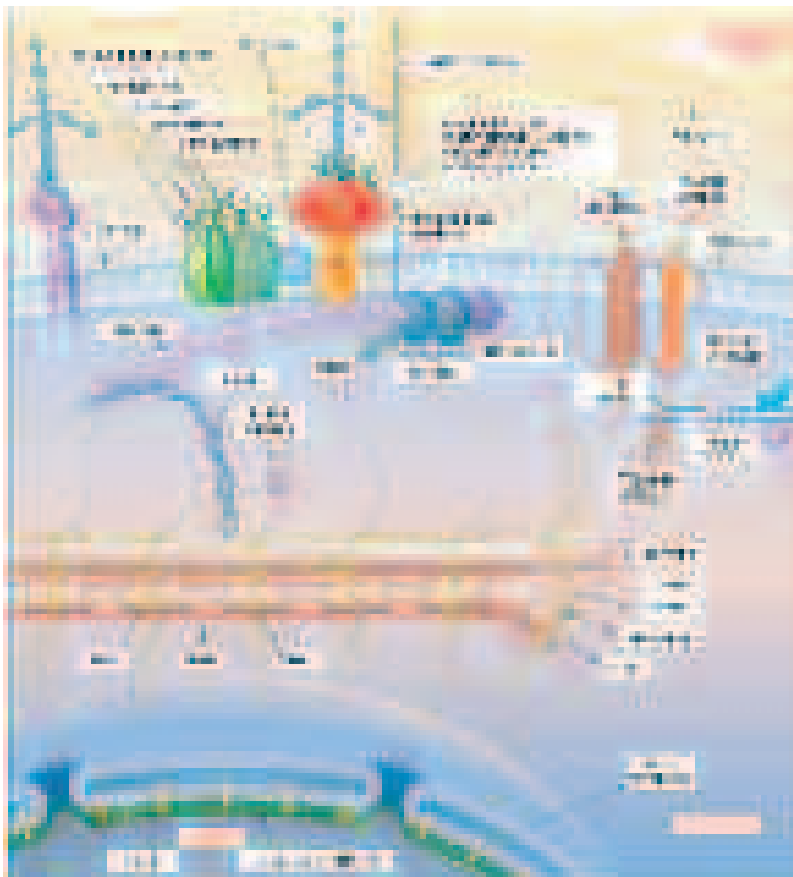
### Beljakovine, ki sestavljajo zunajcelični matriks in z njimi povezane beljakovine zunanje celične membrane

Poškodbe beljakovin iz te skupine najpogosteje povzročijo težave že ob rojstvu. To kaže na njihov velik pomen za

prenatalni razvoj in funkcijo skeletnih mišic. Mutacije v genu kolagena VI se lahko dedujejo na avtosomsko recesiven ali dominanten način. Poznani sta Ullrichova kongenitalna MD in kasneje nastala Bethlehemova oblika bolezni. Ugotovili so povezavo med poškodbo kolagena VI, degeneracijo mišičnih vlaken, poškodbo mitohondrijev ter avtofagijo in apoptozo (12). Zato na poskusnih živalih poskušajo zdravljenje s snovmi, ki delujejo na mitohondrijske prevodnostne prehodne pore, na avtofagijo in na apoptozo (13, 14). Pomanjkanje laminina  $\alpha 2$  povzroči hudo obliko kongenitalne MD. Beljakovina deluje v povezavi z drugimi iz zunajceličnega matriksa. Glavni vzrok distrofičnega procesa naj bi bila apoptoza. Poskusi zdravljenja so usmerjeni v nadomeščanje mutiranega laminina  $\alpha 2$  z divjim (15) in v zmanjšanje fibroze in apoptoze (16).

### Encimi in beljakovine z domnevno encimsko funkcijo

Te beljakovine lahko razdelimo v dve skupini; ene sodelujejo pri glikozilaciji distroglikana  $\alpha$  druge pa ne. Spremembe prvih so glavni vzrok kongenitalnih in medeničnoramenskih MD, ki jih imenujemo tudi distroglikanopatije. Distroglikan je pomemben del z distrofinom povezanega glikoproteinskega kompleksa. Distroglikan  $\alpha$  je močno glikozilirana beljakovina, kar postane v procesu tako imenovane manozilacije O, sestavljene iz mnogih encimskih stopenj tipičnih za določena tkiva. Posledice mutacij v genih različnih encimov dajejo podobno klinično sliko. Nekatere povzročijo medeničnoramensko MD z začetkom v odrasli dobi, druge kongenitalno MD s strukturno poškodbo možganov ali brez nje (npr. bolezen *mišic-oči-možganov*, Fukuyamovo



**Slika 1:** Lokacija beljakovin, vpletenih v mišino distrofijo in nekatere druge miopatije, v različnih celičnih in zunajceličnih delih mišičnega vlakna. Legenda: MRD – medeničnoramenska distrofija, KMD – kongenitalna mišična distrofija

Prirjeno po: <http://what-when-how.com/acp-medicine/diseases-of-muscle-and-the-neuromuscular-junction-part-1/>

**Figure 1:** Proteins involved in muscular dystrophies and some other myopathies and their location inside or outside of the muscle fibre.

Legend: MRD – limb-girdle muscular dystrophy, KMD –congenital muscular dystrophy

Adapted after: <http://what-when-how.com/acp-medicine/diseases-of-muscle-and-the-neuromuscular-junction-part-1/>



MD), tretje pa zelo hudo kongenitalno in smrtno obliko MD s hudimi poškodbami možganov in oči (17). Preskušajo gensko zdravljenje teh bolezni, posebej z eno od glikozil-transferaz z imenom LARGE (18).

Od encimov, ki ne sodelujejo pri glikozilaciji distroglikana  $\alpha$ , je najpomembnejši povzročitelj MD kalpain 3. Spada v skupino proteaz, nepovezanih s kalcijem. Sodeluje še z drugimi beljakovinami, ključnimi za mišično funkcijo, npr. s titinom. Njegova okvara povzroči medeničnoramensko MD. Njena patofiziologija še ni poznana.

### S sarkolemo povezane beljakovine

Največjo skupino teh beljakovin tvorijo distrofin in z njim povezani sarkoglikani ter distroglikan. Njihove poškodbe povzročijo najpogostejše MD otroštva: Duchennovo in Beckerjevo MD ter 4 vrste sarkoglikonopatij. Kompleks varuje mišično vlakno pred mehanskimi poškodbami med krčenjem, tako da s povezavo celičnega ogrodja z zunajceličnim matriksom sile raztezanja in krčenja kompenzira. Okvare napravijo mišično membrano občutljivejšo za mehanske poškodbe, kar povzroči nekrozo mišičnih vlaken. Natančen patogenetski mehanizem ni znan.

Druga sarkolemska beljakovina, ki mutirana povzroči MD odraslih, je disferlin. Povezana je s kaveolinom, katerega poškodba tudi povzroči MD. Disferlin je pomemben za popraviljanje poškodb mišične membrane (19). Za MD zbolijo tudi osebe z mutacijo sarkolemske beljakovine anoktamin 5. Njena funkcija ni znana, menijo pa, da tudi sodeluje pri popraviljanju membranskih poškodb (20).

Bolezni iz te skupine poskušajo zdraviti z vnosom zdravih genov in z izvornimi celicami. Prvo je težko zaradi velikosti genov in zaradi zapletenosti njihovega vnosa v vsako od mišičnih celic telesa. Lažje je v načelu to doseči s sistemskim vnosom izvornih celic (21). Duchennovo MD standardno zdravimo s kortikosteroidi. Ataluren je protismerni oligonukleotid, ki s preskokom eksona 51 distrofinskega gena omogoči, da se v beljakovino preprišejo eksoni distalno od njega. Distrofinska molekula je zato manjša, delno pa še deluje. Dokazali so, da zdravljenje z atalurenom (40 mg/kg/dan) upočasni napredovanje bolezni (22). Zdravilo je v Evropi že registrirano z imenom Translarna in je na voljo tudi pri nas. Na podoben način načrtujejo tudi zdravljenje miotonične distrofije in disferlinopatije (23).

### Beljakovine jedrne membrane

Jedrna ovojnica ima dve membrani. Zunanja je v kontinuiteti z endoplazmatskim retikulumom, v notranjo pa so vgrajene membranske beljakovine. Slednje imajo vlogo pri vzpostavljanju in vzdrževanju jedrne strukture. Mednje sodijo laminA/C, emerin, nesprin 1 in 2 in LUMA. Njihove poškodbe se vse izrazijo s podobnim fenotipom, ki sta ga prva opisala Emery in Drefuss (24). Zanimivo je, da alelne mutacije v istih genih lahko povzročijo povsem drugačno klinično sliko: lipodistrofijo z MD, lipodistrofijo z displazijo čeljusti, polinevropatijo, smrtno dermopatijo in Hutchinson-Gilfordovo progerijo. Razvoj zdravil proti tem boleznim je še v najzgodnejši fazi.

Gre za beljakovine krčljivostnega aparata. Njihove spremembe privedejo do MD, pri katerih so tipično prizadete le distalne mišice udov (npr. titinopatija, Welandrova distalna miopatija, distalna miozinopatija) (25).

### Sarkomerne beljakovine

Gre za beljakovine krčljivostnega aparata. Njihove spremembe privedejo do MD, pri katerih so tipično prizadete le distalne mišice udov (npr. titinopatija, Welandrova distalna miopatija, distalna miozinopatija) (25).

### Druge beljakovine

Za nekatere beljakovine, ki bolezensko spremenjene povzročijo MD, velja, da jih ni mogoče uvrstiti v predlagano razvrstitveno shemo. Tako je npr. v primeru facioskapulohumeralne MD, ki jo povzroči telomerna delecija v kromosomu 4q (26).

## 7 SKLEP

MD so skupina dednih bolezni skeletnih mišic, ki jih zaradi napredka molekularne genetike v zadnjih letih mnogo bolje razumemo in racionalneje razvrščamo. Prepoznane so bile številne nove bolezenske enote. Za enkrat pa se to znanje še ni v zadostni meri izrazilo v njihovem zdravljenju. V glavnem na živalskih modelih se preskuša z restavracijo izražanja mutiranih genov (npr. zdravljenje s preskakovanjem eksonov s pomočjo protismernih oligonukleotidov), z vnosom rekombinantnih genov s pomočjo adenovirusnih vektorjev in z vnosom izvornih celic. V preskušnji je tudi nekaj molekul, ki npr. izničijo signal stop ali preprečujejo razpad mišičnine z delovanjem na mitohondrije. Počakati bo treba, kaj od tega se bo zares uveljavilo v klinični praksi.

## 8 LITERATURA

1. Emery AE. *The muscular dystrophies*. *Lancet* 2002; 359: 687-95.
2. Mercuri E, Muntoni F. *The ever expanding spectrum of congenital muscular dystrophies*. *Ann Neurol* 2012; 72: 9-17.

3. Guglieri M, Straub V, Bushby K, Lochmuller H. Limb-girdle muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 576-584.
4. Muntoni F. The development of antisense oligonucleotide for Duchenne muscular dystrophy: report on a TREAT-NMD workshop hosted by the European Medicines Agency (EMA), on September 25th 2009. *Neuromuscul Disord* 2004; 20: 355-362.
5. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2013; 381: 845-860.
6. Tawil R, van der Maarel S, Padberg GW et al. 171st ENMC international workshop: standards of care and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2007; 20:471-475.
7. Finstere J, Ramaciotti C, Wang CH et al. Cardiac findings in congenital muscular dystrophies. *Pediatrics* 2010; 126: 538-545.
8. Clement E, Mercuri E, Godfrey C et al. Brain involvement in muscular dystrophies with defective dystroglycan glycosylation. *Ann Neurol* 2008; 64: 573-582.
9. Cyruklik SE, Fee RJ, Batchelder A et al. Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14: 853-861.
10. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010; 9: 177-189.
11. Wang CH, Bonnermann CG, Rutkowski A et al. Consensus statement on standards of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol* 2010; 25: 1559-1581.
12. Irwin WA, Bergamin N, Sabatelli P et al. Mitochondrial dysfunction and apoptosis in myopathic mice with collagen VI deficiency. *Nat Genet* 2003; 35: 367-371.
13. Tiepolo T, Angelin A, Palma E et al. The cyclophilin inhibitor Debio 025 normalizes mitochondrial function, muscle apoptosis and ultrastructural deficits in Col6a1<sup>-/-</sup>myopathic mice. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 1045-1052.
14. Grumati P, Coletto L, Sandri M et al. Autophagy induction rescues muscular dystrophy. *Autophagy* 2011; 7: 426-428.
15. Moll J, Berzaghi P, Lin S et al. An agrin minigene rescues dystrophic symptoms in a mouse model for congenital muscular dystrophy. *Nature* 2001; 413: 302-307.
16. Erb M, Meinen S, Barzaghi P et al. Omigapil ameliorates the pathology of muscle dystrophy caused by laminin-alpha2 deficiency. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331: 787-795.
17. Jimenez-Mallebrera C, Torelli S, Feng L et al. A comparative study of alpha-dystroglycan glycosylation in dystroglycanopathies suggests that hypoglycosylation of alpha-dystroglycan does not consistently correlate with clinical severity. *Brain Pathol* 2009; 19: 596-611.
18. Brockington M, Torerli S, Sharp PS et al. Transgenic overexpression of LARGE induces alpha-dystroglycan hyperglycosylation in skeletal and cardiac muscle. *PLoS One* 2010; 5: e14434.
19. Han R. Muscle membrane repair and inflammatory attack in dysferlinopathy. *Skelet Muscle* 2011; 1: 10.
20. Bolduc V, Marlow G, Boycott KM et al. Recessive mutations in the putative calcium-activated chloride channel anoctamin 5 cause proximal LGMD2L and distal MMD3 muscular dystrophies. *Am J Hum Genet* 2015; 86: 213-221.
21. Odom GL, Gregorevic P, Allen JM et al. Gene therapy of MDX mice with large truncated dystrophins generated by recombination using rAAV6. *Mol Ther* 2011; 19: 36-45.
22. Bushby K, Finkel R, Wong B et al.; PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014; 50(4): 477-487.
23. Weisleder N, Takizawa N, Lin P et al. Recombinant MG53 protein modulates therapeutic cell membrane repair in treatment of muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2012; 4: 139ra85.
24. Emery AEH, Dreifuss FE. Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1966; 29: 338-342.
25. Udd B. Distal myopathies – new genetic entities expand diagnostic challenge. *Neuromuscul Disorder* 2012; 22: 5-12.
26. Dixit M, Ansseau E, Tassin A et al. DUX4, a candidate gene of facioscapulohumeral muscular dystrophy, encodes a transcriptional activator of PITX1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 27: 2766-2779.

