

Pohjoisen epilepsia ja sen taustalla oleva geenivirhe

Susanna Ranta, Aune Hirvasniemi, Riitta Herva, Matti Haltia ja Anna-Elina Lehesjoki

Ja sitten oli Saara saanut lapsen, josta kasvoi kaunis poika ja niin älykäs poika, että osasi pappien saarnatkin ulkoa, mutta voi kova kohtalo, siihen poikaan tuli kaatumavika ja järki meni, järki sammui, kuin elukkaa sitä piti hoidella ja ulosmennessä jättää pönkän taakse ettei päässyt karkuun. Mutta se pääsi sittenkin karkuun, ja voi niitä päiviä ja öitä, joina isä ja äiti halki suuren korpimetsän etsivät poikaansa kuin kadonnutta lammasta. Mutta sitten se poikaparka onneksi kuoli... (Ilmari Kianto, Vanha Postineiti, 1935).

Pohjoisen epilepsia on autosomissa peittyvästi periytyvä, suomalaisen tautiperintöön kuuluva oireyhtymä, joka on kuvattu toistaiseksi vain Kainuusta. Sen kliininen kuva, neuropatologia ja molekyylogeneettinen tausta selvitettiin viime vuosikymmenen loppupuoliskolla. Pohjoisen epilepsia ilmenee lapsuudessa alkavina kouristuskohtauksina ja henkisen suorituskyvyn heikkenemisenä. Neuropatologiset tutkimukset paljastivat neuroonaalisille seroidilipofuskiinoseille (NCL) tyypilliset kertymät hermosoluissa, mikä liitti pohjoisen epilepsian NCL-tautiryhmään. Oireyhtymän perusvirhe on tuntemattomalla tavalla toimivaa kalvoproteiinia koodittavan geenin (CLN8) yhtä aminohappoa muuttava pistemutaatio. Taudille on olemassa luonnollinen hiirimalli, mnd (motor neuron degeneration), jossa todettu geenivirhe muuttaa lukukehystä ja johtaa todennäköisesti tynkäproteiinin muodostumiseen. Pohjoisen epilepsian taustalla olevan virheellisen geenin tunnistaminen ja luonnehtiminen avaa uusia mahdollisuuksia epilepsian diagnostiikkaan sekä NCL-tautikirjon patogeneesin ymmärtämiseen.

Pohjoisen epilepsiaa on esiintynyt Kainuussa ainakin jo viime vuosisadan alussa – ensimmäiset kuvaukset taudin tyypillisistä oireista löytyvät Ilmari Kiannon tuotannosta (Kianto 1927 ja 1935). Kuitenkin oireyhtymä kuvattiin tieteellisessä artikkelissa ensimmäisen kerran vasta vuonna 1994 (Hirvasniemi ym.). Pohjoisen epilepsiaa on pidetty suomalaisen tautiperintöön kuuluvana harvinaisena yksittäisenä epilepsiaoireyhtymänä. Neuropatologisissa tutkimuksissa sen osoitettiin myöhemmin kuuluvan neuroonaalisten seroidilipofuskiinoseiden (NCL) tautiryhmään (Haltia ym. 1999, Herva ym.

2000). NCL-taudit ovat harvinaisia, tavallisesti lapsuudessa alkavia, aivoja rappeuttavia sairauksia, joille ovat ominaisia solujen – erityisesti hermosolujen – sisäiset autofluoresoivat kertymät (Santavuori 1988, Goebel ym. 1999). NCL-taudit ovat kaikkialla maailmassa lapsuusiän yleisin neurodegeneratiivisten sairauksien ryhmä. Niiden kliinistä kuvaa luonnehtivat liikunnallinen ja henkinen taantuminen, näkövika, epilepsia, myoklonia ja ataksia. Ensioire ja taudin alkamisikä vaihtelevat NCL-muodoittain. Taulukossa on esitetty tunnetut NCL-geenilokukset niihin liittyvine diagnoosinimikkeineen.

Taulukko. Tunnetut NCL-geenilokukset ja niihin liittyvät NCL-muodot¹.

Geeni/kromosomi-paikka	Geenituote	Diagnoosinimike	Oireiden alkua	Kirjallisuusviite
CLN1/1p32	Palmitoyyli-proteiini-tioesteraasientsyymi (PPTI)	Infantiilinen NCL (INCL)	8–18 kk (INCL); voi alkaa myös lapsuus-, nuoruus- tai aikuisiässä	Vesa ym. 1995
CLN2/11p15	Tripeptidyyli-peptidaasi-entsyymi (TPP1)	Myöhäisinfantiilinen NCL, klassinen muoto	2–4 v	Sleat ym. 1997
CLN3/16p12	438 aminohapon kalvoproteiini, jonka toimintaa ei tunneta	Juveniili NCL (JNCL)	4–8 (10) v	The International Batten disease consortium 1995
CLN4/Ei tiedossa	Ei tiedossa	Aikuisiän NCL	15 v:n jälkeen, aikuisikä	Martin ym. 1999
CLN5/13q21-32	407 aminohapon kalvoproteiini, jonka toimintaa ei tunneta	Myöhäisinfantiilinen NCL, suomalainen varianttimuoto	4–7 v	Savukoski ym. 1998
CLN6/15q21-23	311 aminohapon kalvoproteiini, jonka toimintaa ei tunneta	Myöhäisinfantiilinen NCL, varianttimuoto	18 kk–8 v	Gao ym. 2002; Wheeler ym. 2002
CLN7/Ei tiedossa	Ei tiedossa, osalla CLN8?	Myöhäisinfantiilinen NCL, turkkilainen varianttimuoto	1–6 v	Williams ym. 1999
CLN8/8p23	286 aminohapon kalvoproteiini, jonka toimintaa ei tunneta	Pohjoisen epilepsia	5–10 v	Ranta ym. 1999

¹ NCL = neuronaalinen seroidilipofuskiinosisi

Kliinikolle pohjoisen epilepsian tunnistaminen on haastavaa; epilepsia ja sitä seuraava henkisen suorituskyvyn heikkeneminen ovat tavallisia oireita monissa oireyhtymissä, eikä pohjoisen epilepsia harvinaisuutensa vuoksi tule mieleen diagnostisena vaihtoehtona. Taudin kliininen epäily voidaan nykyisin varmistaa mutaation suoralla osoituksella. Tässä katsauksessa kuvaamme pohjoisen epilepsian taudinkuvan sekä tautiin liittyvät uusimmat neuropatologiset, molekyylogeneettiset ja solubiologiset tutkimustulokset.

Esiintyvyys

Pohjoisen epilepsiaa on kuvattu toistaiseksi vain Suomesta. Potilaita tunnetaan yhteensä 25 ja heidän sukujuurensa johtavat Kainuuseen. Genealogisiin tutkimuksiin on osoitettu, että pohjoisen epilepsiaa potevien »kantaisä» asettui noin kymmenen sukupolvea sitten asumaan Kai-

nuuseen, Vuokin kylään (Hirvasniemi ym. 1994). Tautigeeni on sittemmin rikastunut Kainuun keskussairaalan toiminta-alueelle. Yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikki diagnoosit on tehty kliinisen kuvan ja sukutietojen perusteella. Molekyylogeneettiset tutkimukset geenin löytämiseksi perustuivat näiden ensimmäiseksi löydettyjen potilaiden antamiin DNA-näytteisiin. Geenin löytymisen jälkeen on DNA-testin avulla tehty yksi uusi pohjoisen epilepsian diagnoosi helsinkiläiselle tytölle, jonka tapauksessa heräsi epäily taudista kliinisen kuvan perusteella. Hänenkin sukunsa on kotoisin Kainuusta.

Taudinkuva

Pohjoisen epilepsia alkaa tyypillisesti 5–10 vuoden iässä toonis-kloonisin kouristuskohtauksin. Kouristuskohtaukset tihenevät murrosikäen saakka ja vähentyvät sitten itsestään aikuisiässä. Nuorilla toonis-kloonisia kohtauksia saattaa

esiintyä jopa kymmenen kuukaudessa. Osalla potilaista esiintyy lisäksi monimuotoisia paikallisalkuisia kohtauksia. Muista NCL-taudeista poiketen pohjoisen epilepsiaa potevilla ei ole kuvattu myoklonioita. (Hirvasniemi ym. 1994 ja 1995).

Toinen taudin pääoireista on henkisen suorituskyvyn etenevä heikkeneminen, joka alkaa muutama vuosi ensimmäisten kouristuskohtausten jälkeen (Hirvasniemi ym. 1994). Lähes kaikilla aikuispotilailla on lisäksi todettu heikentynyt suorituskyky hienomotoriikkaa vaativissa tehtävissä ja tasapainovaikeuksia, ja he tarvitsevat apua selviytyäkseen jokapäiväisestä elämästään. Aivosähkökäyrä on taudin alkuvaiheessa normaali tai lähes normaali, mutta taudin edetessä tausta-aktiivisuus alkaa hidastua, uni-valve-erot häviävät ja vaste silmien aukaisuun huononee (Hirvasniemi ym. 1994, Lang ym. 1997). Varhaisessa aikuisiässä kuvantamistutkimuksin (magneettikuvaus ja tietokonetomografia) on osoitettavissa pikkuaivojen ja ydinjatkeen atrofiaa, joka taudin edetessä leviää myös isoihin aivoihin (Hirvasniemi ja Karumo 1994, Lauronen ym. 2001). Osalla potilaista on aikuisiässä heikentynyt näkökyky (Hirvasniemi ym. 1995). Useimmista muista NCL-tyypeistä poiketen näön heikentyminen ei kuitenkaan ole keskeinen oire pohjoisen epilepsiassa.

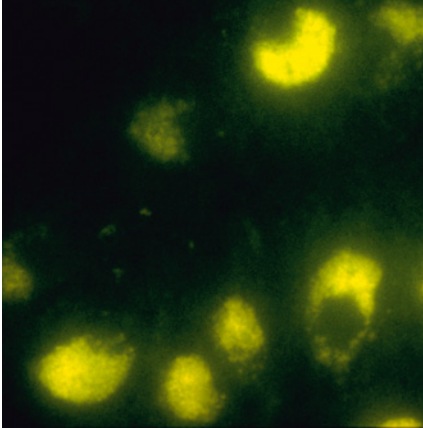
Neuropatologia

Kolmen pohjoisen epilepsiaa sairastaneen potilaan neuropatologinen tutkimus osoitti kaikkien aivoissa rakenteellisia ja kemiallisia muutoksia, jotka ovat tunnusomaisia NCL-taudeille (Haltia ym. 1999, Herva ym. 2000). Valomikroskooppisessa tutkimuksessa havaittiin aivoikuoren ja subkortikaalisten tumakkeiden useimpien hermosolujen sytoplasmassa poikkeavaa rakeista kertymää. Kertymärakeet olivat ultraviolettivalossa autofluoresoivia (kuva 1 A) ja värjäytyivät parafiinileikkeissä positiivisesti Luxol fast blue-, PAS- ja Sudan black B -menetelmillä (kuva 1 B–D). Näiden neljän menetelmän antama tulos vastaa sekä lipofuskiinin että NCL-tautien kertymäaineen kokemusperäisiä

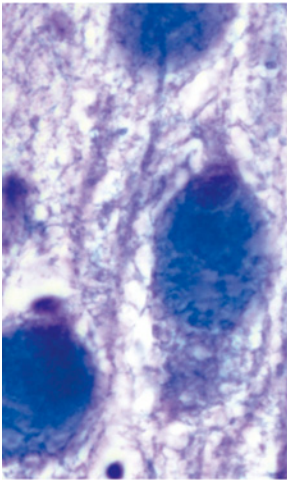
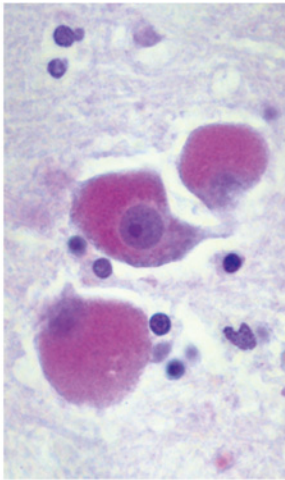
värjäytymisominaisuuksia, joiden molekylaarista perustaa ei tunneta varmasti. Kertymän aste vaihteli kuitenkin suuresti. Kertymä oli runsainta hippokampuksen sektorissa CA2 ja isokortikaalisten alueitten kerroksen III kookkaissa pyramidisoluissa. Muualla kertymä oli yleensä vähäistä tai kohtalaista. Lähes olematonta se oli hippokampuksen CA1-sektorissa ja pikkuaivo-kuoressa. Pahimmin vaurioituneessa CA2-sektorissa todettiin alkavaa hermosolujen tuhoa, makrofageja ja reaktiivisia astrosyyttejä, mutta muualla gliareaktio oli niukka tai olematon. Vähäistä kertymää oli havaittavissa eräissä hermoston ulkopuolisissakin solutyypeissä, mm. sydänlihassoluissa, munuaistiehyiden epiteelissä ja maksan Kupfferin soluissa.

Elektronimikroskooppisessa tutkimuksessa kertymärakeiden todettiin olevan yksikkökalvon ympäröimiä ja koostuvan pääosin tiukkaankalvokautuneista osmiofiilisista kaarevista ja kerrostuneista kalvoprofiileista (kuva 2), jotka muistuttavat ns. kurvilineaarisia kappaleita (Haltia ym. 1999, Herva ym. 2000). Näitä kappaleita havaitaan myöhäisinfantileissa NCL-muodoissa (CLN2, CLN5 ja CLN6), ja niiden rakenne määräytyy todennäköisesti ainakin osittain kappaleiden pääproteiinikomponentista (ATP-syntaasin alayksikkö C).

Immunohistokemiallisessa tutkimuksessa rakeet reagoivat voimakkaasti vasta-aineilla mitokondriaalisen ATP-syntaasin alayksikkö C:tä ja sfingolipidiaktivaattoriproteiineja vastaan. Ultracentrifugilla eristettyjen kertymärakeiden immunokemiallinen tutkimus ja N-termiinalinen sekvensointi osoittivat, että mitokondriaalisen ATP-syntaasin alayksikkö C oli kertymäaineen hallitseva proteiinikomponentti. Hermosoluihin painottuneen kertymän jakauma, histokemialliset ja immunohistokemialliset ominaisuudet ja hienorakenne ovat tyypillisiä NCL-taudeille. Kertymän poikkeuksellisen voimakas selektiivisyys sekä neuronikadon ja gliareaktion lievyys erottavat kuitenkin pohjoisen epilepsian aikaisemmin tunnetuista ihmisen NCL-taudeista. Eriytyisesti pohjoisen epilepsiassa havaitut hippokampuksen vauriot ovat kiintoisia: ne poikkeavat jyrkästi postepileptisistä anoksis-iskeemisistä leesioista ja saattavat kytkeytyä epileptisten

A

Kuva 1. CLN8-kertymän valomikroskooppiset ominaisuudet. A) Aivosillan hermosolujen sytoplasma on täynnä rakeista kertymäainetta, joka on autofluoresoivaa ultravioletissa. Parafiinileike aivosillan hermosoluista, x150. Kertymäaine värjäytyy positiivisesti Luxol fast blue- (B), PAS- (C) ja Sudan black B -menetelmillä (D). Hermosolut ovat pullistuneita ja niiden tuma on työntynyt solun laitaan. Parafiinileikkeet B–D x 300.

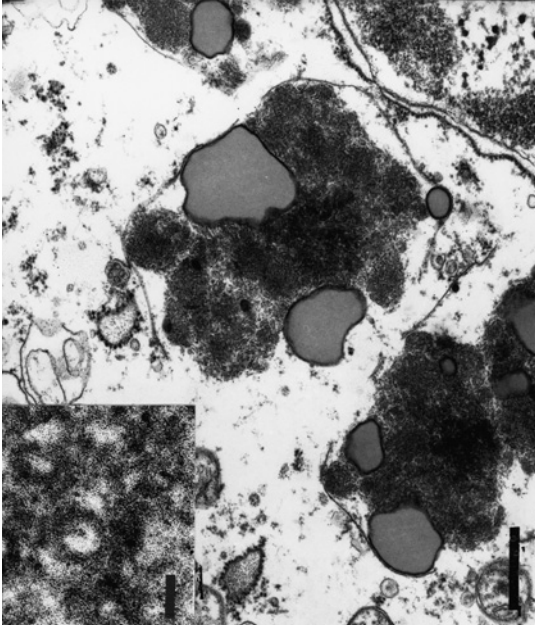
B**C****D**

kohtausten syntymekanismeihin (Haltia ym. 2001).

Diagnoosi

Pohjoisen epilepsian pääoireet epilepsia ja henkisen suorituskyvyn heikkeneminen liittyvät usein myös muihin oireyhtymiin, minkä vuoksi tyyppillisenkään taudinkuvan esiintyminen yksittäisellä potilaalla ei välttämättä johda ajatuksia pohjoisen epilepsiaan. Erityisesti ennen henkisen taantumien ilmenemistä voivat muut diagnostiset vaihtoehdot olla etusijalla. Tavallisista laboratorikokeista ei ole apua diagnoosia tehtäessä, ja toisin kuin juveniilissa NCL-muodossa ei pohjoisen epilepsiaa potevilla ole havaitta-

vissa vakuolisoituneita lymfosyyttejä veren siveilyvalmisteessa (Hirvasniemi ym. 1994, Herva ym. 2000). Mutaation suora osoittaminen geenitutkimuksen avulla on varma ja luotettava tapa diagnosoida tauti jo alkuvaiheessa (Ranta ym. 1999), mikä on tärkeää paitsi taudinkulun ennustamisen myös sopivan lääkityksen löytämisen vuoksi. Jos lapsipotilaalla esiintyy hoitoresistentti epilepsia tai etiologialtaan tuntemattomaan epilepsiaan liittyy henkisen suorituskyvyn heikkeneminen, on pohjoisen epilepsian DNA-tutkimus käsityksemme mukaan aiheellinen. Tutkimus tehdään HYKS-laboratoriodiagnostiikan molekyyli-genetiikan laboratoriossa (www.hus.fi).



Kuva 2. CLN8-kertymän hienorakenne. Kertymäaine muodostuu yksikkökalvon ympäröimistä osmiofiilista organelleista, jotka hienorakenteen tasolla koostuvat kaarevista kerroksista kalvoprofiileista (insertti). Transmissioelektronimikroskooppinen kuva. Musta jana 500 nm (insertissä 50 nm).

Hoito ja ennuste

Pohjoisen epilepsian hoito on oireenmukaista. Kouristukset ovat osoittautuneet vaikeahoitoisiksi. Fenytoiinista tai karbamatsepiinista ei ole hyötyä, ja vaste valproaattiin ja fenobarbitaaliin on ohimenevä. Teholtaan parhaaksi lääkkeeksi pohjoisen epilepsiassa on osoittautunut klonatsepaami. Nuorilla potilailla EEG-löydös on lääkityksen ansiosta jopa muuttunut normaaliksi, mikä on herättänyt toiveita myös hitaammasta henkisestä taantumisesta. Klonatsepaamia saavilla aikuispotilailla henkinen taantuma näyttää jatkuvan lääkityksestä huolimatta. Osa potilaista hyötyy taudin aktiivisessa vaiheessa lisäksi psykenlääkityksestä (Hirvasniemi ym. 1994 ja 1995.)

Vaikka taudin eteneminen hidastuu aikuisuudessa, se ei kuitenkaan pysähdy. Henkinen taantuma vaihtelee aikuisiässä lievästä hyvin vaikeaan (Hirvasniemi ym. 1995). Odotettavissa oleva elinikä on selvästi pidempi kuin muissa

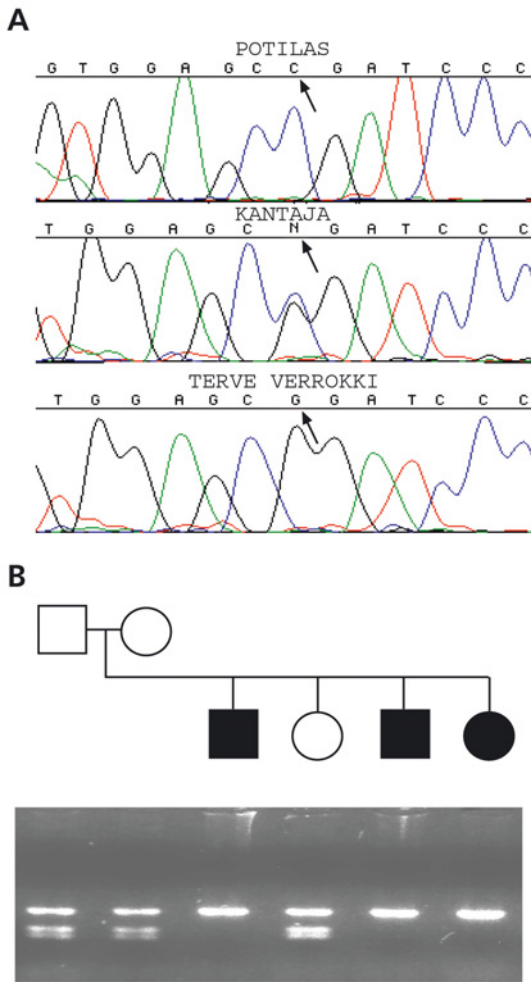
NCL-taudeissa, ja eräät potilaista ovat eläneet yli 60-vuotiaiksi.

Pohjoisen epilepsian geeni CLN8

CLN8-geenin paikannus kromosomin 8 lyhyen haaran päähän teki mahdolliseksi tautigeenin tunnistamisen geenin sijaintiin perustuvaa eli ns. positionaalista kloonausta hyväksi käyttäen (Tahvanainen ym. 1994). Geenialueen tarkentamisen ja fysikaalisen kartoituksen jälkeen (Ranta ym. 1996 ja 1997) alueelta eristettiin geeniä. Yhdessä niistä – uutta 286 aminohapon proteiinia koodaavassa geenissä – todettiin pohjoisen epilepsiaa potevilla mutaatio (Ranta ym. 1999). Kyseessä oli sytosiinin muuttuminen guaniiniksi 70. emäsparissa (70C>G), mikä aminohappotasolla aiheuttaa arginiinin muuttumisen glysiiniksi (R24G) (kuva 3). Oma tutkimuksemme osoitti pohjoisen epilepsian geenivirheen keskimääräiseksi kantajataajuudeksi suomalaisväestössä 1:135 ja Kainuun väestössä 1:46. Toisessa tutkimuksessa lähes 600 suomalaisen joukosta ei löytynyt yhtään pohjoisen epilepsian geenin kantajaa (Pastinen ym. 2001). Aminohapposekvenssin perusteella CLN8-geenin koodittaman proteiinin ennustettiin sijaitsevan josakin solun kalvorakenteista (Ranta ym. 1999).

Hiirimalli

Ihmisen CLN8-geeniä vastaavan hiiren geenin sekvenssi (Cln8) löytyi tietokantojen avulla. Cln8 paikantui hiiren kromosomissa 8 alueelle, jolle oli aikaisemmin paikannettu spontaanin mutaation seurauksena syntyneen »motor neuron degeneration» -hiiren (mnd-hiiren) geenivirhe (Messer ym. 1992, Ranta ym. 1999). Tämä geenivirhe aiheuttaa hiirelle NCL-taudin (Bronson ym. 1993, Messer ja Plummer 1993, Pardo ym. 1994), joten mnd-hiiri on siis luonnon valmis eläinmalli pohjoisen epilepsialle. Cln8-geenissä todettiin mnd-hiirellä virhe, yhden emäsparin insertio (267-268insC), joka johtaa lukukehyksen muuttumiseen ja todennäköisesti tynkäproteiinin syntyyn (Ranta ym. 1999). Geenivirheen osoitus mnd-hiirellä antoi lisävahvistusta havainnollemme, että ihmisen geenistä löy-



Kuva 3. Pohjoisen epilepsian geenivirhe. A) Pohjoisen epilepsia potevilla on molemmissa vastinkromosomeissaan yhden emäksen muutos – pistemutaatio, jossa sytosiini korvautuu guaniinilla (70C > G, nuoli). Geenin kantajilla muutos on vain toisessa vastinkromosomissa. Kuvassa on esitetty geenisekvenssi käänteisessä orientaatiossa. B) Emäsmuutos osuu BamHI-entsyymien katkoskohtaan (GGATCC) ja muuttaa sitä niin, että entsyymi ei enää katkaise DNA-juostetta kuten normaalisti. Kun PCR-tuote pilkkotaan BamHI -entsyymillä, voidaan muutos tunnistaa agarosigeelielektroforeesissa. Potilailla (3,5,6) PCR-tuote jää pilkkoutumatta, kun taas mutaation kantajilla (1,2,4) todetaan pilkkoutumatonta juova ja normaalista geenistä tulevat kaksi pilkkoutunutta juovaa.

tämämme geenivirhe on todellakin pohjoisen epilepsian perusvirhe.

Mnd-hiiri taantuu motorisesti jo varhain (Messer ja Flaherty 1986). Taantuma johtaa raajojen spastiseen pareesiin ja enneaikaiseen kuo-

lemaan. Epilepsia ei kuulu oirekuvaan. Verkkokalvorappeuma on tärkeä osa mnd-hiiren oirekuvaan, ja se alkaa jo melko varhain (Messer ym. 1993). Ihmisen ja hiiren taudinkuvat ovat siis varsin erilaiset, vaikka kyse on vastingeenien virheistä. Kudostasolla tosin fenotyyppi on samanlainen, sillä myös mnd-hiirellä todetaan tyypilliset NCL-kertymät neuroneissa (Bronson ym. 1993, Messer ja Plummer 1993, Pardo ym. 1994). Kliinisten kuvien erilaisuus johtunee osittain erityyppisistä geenivirheistä; toinen aiheuttaa aminohappomuutoksen, kun taas toinen johtaa tynkäproteiinin syntyyn. Taudinkuvaan vaikuttavat todennäköisesti myös toistaiseksi tuntemattomat säätelygeenit, sillä mnd-hiirellä taudin vaikeusaste riippuu hiirikannasta, jossa mutaatio esiintyy. Myös pohjoisen epilepsiaa potevissa perheissä sama geenivirhe aiheuttaa potilailla eriasteista taantumaa (Hirvasniemi ym. 1995, Messer ym. 1995).

Pohjoisen epilepsiaa Turkissa?

Turkkilaisväestössä esiintyy NCL-muoto CLN7 (Turkish variant late infantile NCL), joka muistuttaa kliiniseltä kavaltaan Suomessa esiintyvää muotoa CLN5 (Finnish variant late infantile NCL). Tauti ilmenee aikaisemmin kuin pohjoisen epilepsiaa ja on oireiltaan vaikeampi (Williams ym. 1999). Taudinkuvaa hallitsevat ataksia, puheongelmat ja henkinen taantuma. Epilepsia ja näkökyvyn menetys kuuluvat myös oirekuvaan. Mitchell ym. (2001) tekivät viides-CLN7-perheessä genomihauun geenin paikantamiseksi. Yllättäen neljässä perheessä löytyi kytkentä pohjoisen epilepsian geenialueelle. Turkkilaispotilaista ei kuitenkaan toistaiseksi ole löytynyt CLN8-geenin virhettä. On mahdollista, että turkkilaispotilaiden geenivirhe sijaitsee esimerkiksi CLN8-geenin säätelyalueella ja aiheuttaa siten oireiltaan ja kulultaan kainuulais- ta pohjoisen epilepsiaa vakavamman taudin.

CLN8-proteiini solussa

Muista tunnistetuista neljästä ihmisen ja yhdestä eläinten NCL-geenistä kolme koodaa lyso-somaalista entsyymiä ja kaksi solukalvoproteiini-

nia, jotka molemmat paikantuvat lysosomiin ei-neuronaalisissa soluissa (Vesa ym. 1995, Sleat ym. 1997, Järvelä ym. 1998, Tyynelä ym. 2000). Tämän perusteella CLN8-kalvoproteiinin ennustettiin myös paikantuvan lysosomikalvoon. Vasta-ainetekniikoilla olemme kuitenkin osoittaneet eri solumalleissa, että CLN8-proteiini paikantuu solulimakalvostoon ja osittain myös solulimakalvoston ja Golgin laitteen väliosastoon (ERGIC) (Lonka ym. 2000), mikä avaa uusia näköaloja NCL-tautien molekyylipatogeesein tutkimukseen. Pohjoisen epilepsian mutaatiota vastaava virheellinen CLN8-proteiini (R24G) paikantuu solun sisällä normaalin proteiinin tavoin, kun taas mnd-tynkäproteiini jää solulimakalvostoon (Lonka ym. 2000). Näin ollen R24G-mutaatio vaikuttaa CLN8-proteiinin toimintaan muuten kuin poikkeavan kulkeutumisen kautta, toisin kuin mnd-mutaatio.

Viimeisen vuosikymmenen aikana on kuvattu pohjoisen epilepsian taudinkuva ja neuropatologiset ominaispiirteet ja selvitetty taudin molekyylogeneettinen tausta. Seuraavien vuosikymmenten haasteeksi jää taudin patogeneesin selvitys. Pohjoisen epilepsian tutkimus liittyy läheisesti muiden NCL-tautien tutkimukseen. Virhe eri proteiinien toiminnassa johtaa kaikissa tapauksissa samankaltaiseen lopputulokseen, neuronien kertymäsaarauteen ja kuolemaan. Miksi ja kuinka kertymät syntyvät, on edelleen epäselvää. Pohjoisen epilepsian tutkimukset suuntautuvat nyt paitsi eri NCL-proteiinien mahdollisten keskinäisten interaktioiden selvittelyyn myös CLN8-proteiinin solubiologiaan hermosoluissa ja mnd-hiirimallin tarkkaan luonnehtimiseen. Nähtäväksi jää, kuinka NCL-palatin palat lopulta loksahavat kohdalleen.

Kirjallisuutta

- Bronson RT, Lake BD, Cook S, Taylor S, Davison MT. Motor neuron degeneration of mice is a model of neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten's disease). *Ann Neurol* 1993;33:381-5.
- Gao H, Boustany RM, Espinola JA, ym. Mutations in a novel CLN6-encoded transmembrane protein cause variant neuronal ceroid lipofuscinosis in man and mouse. *Am J Hum Genet* 2002;70:324-35.
- Goebel HH, Mole SE, Lake BD. The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). Oxford: IOS Press, 1999.
- Haltia M, Herva R, Suopanki J, Baumann M, Tyynelä J. Hippocampal lesions in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Eur J Paediatr Neurol* 2001;5 (Suppl A):197-9.
- Haltia M, Tyynelä J, Hirvasniemi A, Herva R, Ranta US, Lehesjoki A-E. CLN8: Northern Epilepsy. Kirjassa: Goebel HH, Mole SE, Lake BD, toim. The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten's disease). Amsterdam: IOS Press, 1999, s. 117-21
- Herva R, Tyynelä J, Hirvasniemi A, Syrjäkallio-Ylitalo M, Haltia M. Northern epilepsy: a novel form of neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Brain Pathol* 2000;10:215-22.
- Hirvasniemi A, Herrala P, Leisti J. Northern epilepsy syndrome: clinical course and the effect of medication on seizures. *Epilepsia* 1995; 36:792-7.
- Hirvasniemi A, Karumo J. Neuroradiological findings in the northern epilepsy syndrome. *Acta Neurol Scand* 1994;90:388-93.
- Hirvasniemi A, Lang H, Lehesjoki A-E, Leisti J. Northern epilepsy syndrome: an inherited childhood onset epilepsy with associated mental deterioration. *J Med Genet* 1994;31:177-82.
- Järvelä I, Sainio M, Rantamäki T, ym. Biosynthesis and intracellular targeting of the CLN3 protein defective in Batten disease. *Hum Mol Genet* 1998;7:85-90.
- Kianto Ilmari. Kuhnmon kulmilta: matkavälineenä postiauto – takatuupari ja suutarin hevostet: turistit tunnelmia raukoilta rajaseuduilta. Jyväskylä: Gummerus, 1927.
- Kianto Ilmari. Vanha postineiti. Hämeenlinna: A A Karisto, 1935.
- Lang AH, Hirvasniemi A, Siivola J. Neurophysiological findings in the northern epilepsy syndrome. *Acta Neurol Scand* 1997;95:1-8.
- Lauronen L, Santavuori P, Hirvasniemi A, Kirveskari E, Huttunen J, Autti T. Northern epilepsy syndrome (NES, CLN8) - MRI and electrophysiological studies. *Eur J Paediatr Neurol* 2001;5 Suppl A:167-73.
- Lonka L, Kytälä A, Ranta S, Jalanko A, Lehesjoki A-E. The neuronal ceroid lipofuscinosis CLN8 membrane protein is a resident of the endoplasmic reticulum. *Hum Mol Genet* 2000;9:1691-7.
- Martin J-J, Gottlob I, Goebel HH, Mole SE. Adult NCL. Kirjassa: Goebel HH, Mole SE, Lake BD, toim. The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten's disease). Amsterdam: IOS Press, 1999, s. 77-90.
- Messer A, Flaherty L. Autosomal dominance in a late-onset motor neuron disease in the mouse. *J Neurogenet* 1986;3:345-55.
- Messer A, Plummer J. Accumulating autofluorescent material as a marker for early changes in the spinal cord of the Mnd mouse. *Neuromuscul Disord* 1993;3:129-34.
- Messer A, Plummer J, MacMillen MC, Frankel WN. Genetics of primary and timing effects in the mnd mouse. *Am J Med Genet* 1995; 57:361-4.
- Messer A, Plummer J, Maskin P, Coffin JM, Frankel WN. Mapping of the motor neuron degeneration (Mnd) gene, a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Genomics* 1992;18:797-802.
- Messer A, Plummer J, Wong V, Lavail MM. Retinal degeneration in motor neuron degeneration (mnd) mutant mice. *Exp Eye Res* 1993;57:637-41.
- Mitchell WA, Wheeler RB, Sharp JD, ym. Turkish variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN7) may be allelic to CLN8. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 5 Suppl A: 21-7.
- Pardo CA, Rabin BA, Palmer DN, Price DL. Accumulation of the adenosine triphosphate synthase subunit C in the mnd mutant mouse. A model for neuronal ceroid lipofuscinosis. *Am J Pathol* 1994; 144:829-35.
- Pastinen T, Perola M, Ignatius J, ym. Dissecting a population genome for targeted screening of disease mutations. *Hum Mol Genet* 2001;10:2961-72.
- Ranta S, Lehesjoki A-E, de Fatima Bonaldo M, ym. High-resolution mapping and transcript identification at the progressive epilepsy with mental retardation locus on chromosome 8p. *Genome Res* 1997;7:887-96.
- Ranta S, Lehesjoki A-E, Hirvasniemi A, ym. Genetic and physical mapping of the progressive epilepsy with mental retardation (EPMR) locus on chromosome 8p. *Genome Res* 1996;6:351-60.
- Ranta S, Zhang Y, Ross B, ym. The neuronal ceroid lipofuscinoses in human EPMR and mnd mutant mice are associated with mutations in CLN8. *Nat Genet* 1999;23:233-6.
- Savukoski M, Klockars T, Holmberg V, Santavuori P, Lander ES, Peltonen L. CLN5, a novel gene encoding a putative transmembrane protein mutated in Finnish variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Nat Genet* 1998;19:286-8.
- Santavuori P. Neuronal ceroid-lipofuscinoses in childhood. *Brain Dev* 1988;10:80-3.

Sleat DE, Donnelly RJ, Lackland H, ym. Association of mutations in a lysosomal protein with classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Science* 1997;277:1802–5.

Tahvanainen E, Ranta S, Hirvasniemi A, ym. The gene for a recessively inherited human childhood progressive epilepsy with mental retardation maps to the distal short arm of chromosome 8. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:7267–70.

The International Batten Disease Consortium. Isolation of a novel gene underlying Batten disease, CLN3. *Cell* 1995;82:949–57.

Tyynelä J, Sohar I, Sleat DE, ym. A mutation in the ovine cathepsin D gene causes a congenital lysosomal storage disease with profound neurodegeneration. *EMBO J* 2000;19:2786–92.

Vesa J, Hellsten E, Verkruyse LA, ym. Mutations in the palmitoyl protein thioesterase gene causing infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Nature* 1995;376:584–7.

Wheeler RB, Sharp JD, Schultz RA, Joslin JM, Williams RE, Mole SE. The gene mutated in invariant late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN6) and nclf mutant mice encodes a novel predicted transmembrane protein. *Am J Hum Genet* 2002;70:537–42.

Williams RB, Topcu M, Lake BD, Mitchell WA, Mole SE. CLN7 Turkish variant late infantile NCL. Kirjassa: Goebel HH, Mole SE, Lake BD, toim. *The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten's disease)*. Amsterdam: IOS Press, 1999, s. 114–6.

SUSANNA RANTA, LKT, sairaalalääkäri
susanna.ranta@helsinki.fi
Folkhälsanin perinnöllisyystieteen laitos
ja
Haartman-instituutti, lääketieteellisen genetiikan osasto
Biomedicum Helsinki
PL 63, 00014 Helsingin yliopisto
sekä
Jorvin sairaala
02740 Espoo

AUNE HIRVASNIEMI, LT, lastenneurologi
aune.hirvasniemi@kass.fi
Kainuun keskussairaala
87140 Kajaani

RIITTA HERVA, dosentti, erikoislääkäri
riitta.herva@ppshp.fi
OYS:n patologian osasto
PL 50, 90020 Oulun yliopistollinen keskussairaala

MATTI HALTIA, professori
matti.j.haltia@helsinki.fi
Haartman-instituutti, patologian osasto
ja HYKS
PL 21, 00014 Helsingin yliopisto

ANNA-ELINA LEHESJOKI, dosentti
anna-elina.lehesjoki@helsinki.fi
Folkhälsanin perinnöllisyystieteen laitos, lääketieteellisen
genetiikan osasto
Haartman-instituutti ja HYKS
Biomedicum Helsinki
PL 63, 00014 Helsingin yliopisto