

**Segregation of a missense variant in enteric smooth muscle actin  $\gamma$ -2 with autosomal dominant familial visceral myopathy**

Heli J. Lehtonen<sup>1</sup>, Taina Sipponen<sup>2</sup>, Sari Tojkander<sup>3</sup>, Riitta Karikoski<sup>4</sup>, Heikki Järvinen<sup>5</sup>, Nigel G. Laing<sup>6</sup>, Pekka Lappalainen<sup>3</sup>, Lauri A. Aaltonen<sup>1</sup>, Sari Tuupanen<sup>1</sup>

**Gastroenterology, julkaistu verkossa 6.9.2012**

DUODECIM-  
TEEMA 2010–12



Kliininen tutkimus

## ACTG2-geenin mutaatio familiaalisen viskeraalisen myopatian taustalla

**Ensimmäinen** familiaalista viskeraalista myopatiaa (FVM) aiheuttava geenivirhe on löydetty. Kyseessä on harvinainen, kroonisiin intestinaalisiin pseudo-obstruktioihin kuuluva perinnöllinen sairaus, jonka keskeisenä piirteenä on suolen sileälihaskudoksen häiriöstä johtuva puutteellinen peristaltiikka. Geneettisiä tekijöitä taudin taustalla ei toistaiseksi ole tunnistettu.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää pe-riytyvä alttiustekijä suomalaisessa perheessä, johon kuuluu seitsemän FVM-diagnoosin saanutta henkilöä kolmessa peräkkäisessä sukupolvessa. Tässä perheessä sairaus ilmenee etenkin ohutsuolessa ja oireilee muun muassa vatsan voimakkaana turvotuksena, kipuina, ripulina ja aliravitsemuksena. Parantavaa hoitoa ei ole. Kolme potilaista on menehtynyt sairau- den aiheuttamiin komplikaatioihin.

Eksomisekvensoinnin (menetelmä, joka määrittää DNA:sta kerralla koko perimän proteiinia koodaavat alueet) perusteella havaittiin, että kaikki sairastuneet perheenjäsenet kantavat aminohappomuutokseen (R148S) johtavaa poikkeamaa ACTG2-geenissä. Muutosta ei havaittu terveillä verrokeilla. ACTG2-geeni koodittaa suoliston sileälihaskudokses- sa ilmentyvää gamma-aktiini-proteiinia, jolla on tärkeä tehtävä solun tukirangassa ja solun liikkumisessa. ACTG2 kuuluu kuuden aktiini-geenin muodostamaan perheeseen, joista viisi muuta on aiemmin yhdistetty ihmisen perin- nöllisiin sairauksiin.

Havaitun muutoksen seurauksena ACTG2- proteiini ei pysty polymerisoitumaan aktiini- filamentteiksi, ja siten sileälihassolun supis- tuminen häiriytyy. Tämä tarjoaa loogisen selityksen suolen puutteelliselle peristalti- kalle. Potilaiden suolen sileälihaskudoksen immunohistokemiallisessa analyysissä havait- tiinkin epänormaaleja aktiinikertymiä osoi- tuksena häiriintyneestä aktiinifilamenttien muodostumisesta. Myös solumalleilla tehdyt analyysit osoittivat nämä poikkeavuudet mu- tatoituneen aktiiniproteiinin toiminnassa.

Geenivirhe yhden FVM-perheen taustalla on nyt selvitetty. FVM:ssä sekä taudinkuva että periytymismalli vaihtelevat, minkä vuoksi geneettinen heterogeisuus on mahdollista. Tulevaisuuden tutkimuksissa selviää, kuinka suuri osa perheittäisistä tai yksittäisistä tauti- tapauksista selittyy ACTG2-geenin mutaatiolla.

FVM:n tapauksessa geenivirheen löytymi- nen mahdollistaa perheenjäsenien luotettavan diagnosoinnin aikaisemmassa vaiheessa ja myös varhaisemman lääkinnällisen ja ravitsemuksellisen tukihoidon. ■

<sup>1</sup>Lääketieteellisen genetiikan osasto, genomibiologian tutki- musohjelma, Helsingin yliopisto; <sup>2</sup>HYKS sisätaudit, gastro- enterologia; <sup>3</sup>Biotekniikan Instituutti, Helsingin yliopisto; <sup>4</sup>HUSLAB, patologia; <sup>5</sup>HYKS, gastroenterologinen kirurgia; <sup>6</sup>Centre for Medical Research, University of Western Australia

