



FN MOTOL

Fakultní nemocnice v Motole

V úvalu 84/1, 150 06 Praha 5

Laboratoře ÚBLG



ústav biologie a lékařské genetiky

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol

Přednosta: Prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.

<http://www.fnmotol.cz/ublgl/>

Mikrodeleční syndromy

Mikrodeleční syndromy způsobené intersticiálními mikrodelecemi různých chromozomů jsou nejčastějším a klinicky nejzávažnějším typem tzv. submikroskopických aberací chromozomů. Při fenotypovém vyjádření těchto chromozomových změn se uplatňují mikrodelece (haploinsuficience) většího počtu genů ležících v chybějícím segmentu. Proto jsou mikrodeleční syndromy řazeny mezi tzv. syndromy na sebe navazujících genů (contiguous gene syndromes). Tyto geny mohou mít značně odlišné funkce, takže se vytváří spektrum symptomů v různých lokalizacích. Velký význam může mít též spolupůsobení alel jiných genů lokalizovaných mimo deletovanou oblast. Tyto modifikující alely mohou být přítomny i na zcela jiném chromozomu.

Naprostá většina mikrodelečních syndromů má autozomálně dominantní dědičnost s variabilní expresivitou, převážnou část případů však představují pacienti s delecemi *de novo*. Pro mnohé mikrodeleční syndromy je typická rozsáhlá variabilita, resp. velmi rozdílná expresivita fenotypových projevů. Srovnáním rozsahu delecí byl u většiny syndromů vymezen tzv. minimální kritický region, tj. nejmenší úsek, jehož delece postačuje k charakteristickému fenotypovému vyjádření daného syndromu.

Z důvodu velmi rozdílné variability fenotypových projevů a dalších uvedených znaků mikrodelečních syndromů byl vyvinut kit SALSA MLPA P245 pro současné vyšetření širšího spektra mikrodelečních syndromů metodou MLPA. Kitem SALSA MLPA P245 je možné detekovat delece či duplikace pomocí 49 MLPA sond pro 21 různých mikrodelečních syndromů.

K nejčastějším mikrodelečním syndromům řadíme **syndrom DiGeorgeův** (mikrodelece chromozomu 22q11), dále **syndrom Prader-Williho** (mikrodelece chromozomu 15q12), **syndrom Angelmanův** (mikrodelece chromozomu 15q12), **syndrom Williams-Beurenův** (mikrodelece chromozomu 7q11.23), **Miller-Diekerův** lisencefalický syndrom (mikrodelece chromozomu 17p13.3) a syndrom **Smith-Magenisův** (mikrodelece chromozomu 17p11.2).

Mikrodeleční formy jsou známy též u **syndromů Cri du chat** (intersticiální, resp. terminální delece krátkých ramének chromozomu 5) a **Wolf-Hirschhornova** (intersticiální, resp. terminální delece krátkých ramének chromozomu 5). Existují také syndromy, u nichž jsou mikrodeleční formy vzácnější. Příkladem je syndrom **Rubinstein-Taybiho**, u něhož se mikrodeleční formy chromozomu 16p13.3 vyskytují pouze u 10 % pacientů.

Některé **mikrodelece postihující tumor-supresorové geny** mohou být příčinou vzniku nádorových onemocnění. Mikrodeleci 11p13 nacházíme u syndromu WAGR (Wilmsův tumor, aniridie, genitourinární abnormality, mentální retardace).

Méně časté mikrodeleční syndromy lze vyšetřit pomocí SALSA MLPA kitu P297, který obsahuje sondy pro oblasti 1q21.1 (TAR syndrom), 1q21.1 (jiné než TAR), 3q29, 7q36.1, 12p11.23, 15q13, 15q24.1, 16p11, 17q12, 18q21.2 a 20p12.2.

Delece či duplikace chromozomálních oblastí jsou častou **příčinou mentálních retardací**. Pomocí SALSA MLPA kitů P064 a P096 lze vyšetřit nejčastější syndromy spojené s mentální retardací: Wolf-Hirschhorn syndrom, Cri du Chat, Langer-Gidion, WAGR syndrom, Rubinstein-Taybi, Downův syndrom, Kabuki syndrom, Smith-Magenis, Miller-Dieker a jiné.

Speciální skupinou mentálních retardací jsou pak **X vázané mentální retardace** specifické X vázanou segregací v populaci. Tento typ mentálních retardací vyšetřujeme SALSA MLPA kitem P106 MRX, který je zaměřen na nejčastější oblasti delecí a duplikací na chromozomu X.

Autismus je jednou z nejzávažnějších poruch dětského mentálního vývoje projevující se abnormální sociální interakcí, stálými opakujícími se vzorci chování a narušenými komunikačními schopnostmi. Četnost výskytu se udává přibližně 0,5 % a je čtyřikrát častější u chlapců než u dívek. Mnohé studie poukazují na roli genetické predispozice při vzniku onemocnění. Kitem SALSA MLPA P343 lze vyšetřit tři z celého spektra oblastí asociovaných s autismem: 15q11-13, 16p11 a 22q13.

Obezita jako geneticky ovlivněné onemocnění, často se vyskytující v kombinaci s hyperglykemií, hypertenzí a hyperlipidemií, může souviset s poruchami v metabolismu leptinu. SALSA MLPA kit P220 obsahuje sondy pro geny související přímo s tímto hormonem nebo s jeho metabolismem (LEP, LEPR, POMC a



FN MOTOL

Fakultní nemocnice v Motole

V úvalu 84/1, 150 06 Praha 5

Laboratoře ÚBLG



Ústav biologie a lékařské genetiky

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol

Přednosta: Prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.

<http://www.fnmotol.cz/ublgl/>

SH2B1) a dále sondy pro další geny spojované s monogenním výskytem obezity (MC4R, MC3R, MC2R a SIM1).

Ehler-Danlos syndromy (EDS) jsou skupina dědičných poruch pojivové tkáně specifická hyperextenzibilitou kůže, kloubní hypermobilitou a křehkostí měkkých tkání. Klasické podtypy EDS typ I a II jsou způsobeny mutacemi v genech pro kolagen V COL5A1 a COL5A2. Kitem SALSA MLPA P331 a P332 COL5A1 lze vyšetřit delece či duplikace v 60 ze 66 exonů genu COL5A1.

Indikační kritéria

Prenatální MLPA vyšetření

Ověření konkrétního nálezu detekovaného u rodiče/sourozence na základě indikace klinického genetika.

Postnatální MLPA vyšetření

Dle konkrétní diagnózy na základě indikace klinického genetika.

Ověření nálezu jako potvrzení k metodám Array CGH a FISH.

MLPA vyšetření v režimu STATIM

Na základě indikace klinického genetika a po dohodě s molekulárně genetickým pracovníkem.

Analytické metody

Metoda	Vyšetřované markery/oblasti:
Vyšetření mikrodelečních syndromů metodou MLPA, kit P245 (MRC-Holland)	Mikrodeleční syndrom 1p36, Mikrodeleční syndrom 2p16.1, Mikrodeleční syndrom 3q29, Wolfův-Hirschhornův syndrom (4p16.3), Cri du chat syndrom (5p15), Sotosův syndrom, 5q35.3, Williamsův syndrom, 7q11.23, Langerův-Giedionův syndrom, 8q24.12, Mikrodeleční syndrom 9q22.3, DiGeorgeův syndrom, 10p15.1, WAGR syndrom, 11p13, Praderův-Williho syndrom / Angelmannův syndrom, 15q11.2, Mikrodeleční syndrom 15q24, Rubinsteinův-Taybiův syndrom, 16p13.3, Millerův-Diekerův syndrom, 17p13.3, Smithův-Magenisův syndrom, 17q11.2, NF1 mikrodeleční syndrom, 17q11.2, Mikrodeleční syndrom 17q21.31, DiGeorgeův syndrom, 22q11.21, Phelanův-McDermidův syndrom, 22q13, Rettův syndrom, MECP2 duplikační syndrom, Xq28, Změny počtu kopií X chromozomu, Sondy pro detekci chromozomu Y
Vyšetření mikrodelečních syndromů metodou MLPA, kit P297 (MRC-Holland)	Oblast 1q21.1, Oblast 3q29, Oblast 7q36.1, Oblast 12p11.23, Oblast 15q13, Oblast 15q24.1, Oblast 16p11.2 a 16p12.1, Oblast 17q12, Oblast 18q21.2, Oblast 20p12.2
Vyšetření Di-Georgova syndromu metodou MLPA, kit P250 (P023) (MRC-Holland)	Di-Georgův syndrom, 22q11.2
Vyšetření mentální retardace metodou MLPA, kit P064 (MRC-Holland)	Deleční syndrom 1p36, Sotosův syndrom, 5q35.3, Saethreův-Chotzenův syndrom, 7p21.1, Williamsův syndrom, 7q11.23, Praderův-Williho syndrom / Angelmannův syndrom, 15q11.2, Millerův-Diekerův syndrom, 17p13.3, Allagileův syndrom, 20p12.2, Smithův-Magenisův syndrom, 17p11.2, Di-Georgův syndrom, 22q11
Vyšetření mentální retardace metodou MLPA, kit P096, (MRC-Holland)	Wolfův-Hirschhornův syndrom, 4p16.3, Cri du chat syndrom, 5p15.33 a 5p15.2, Oblast 8p23.1, Downův syndrom, Langerův-Giedionův syndrom, 8q24, WAGR syndrom, 11p13 a 11p14, Rubinstein-Taybiho syndrom, 16p13.3
Vyšetření autismu metodou MLPA, kit P343 (MRC-Holland)	Oblast 15q11-15q13, Oblast 16p11, SHANK3 gen
Vyšetření X-vázané mentální retardace metodou MLPA, kit P106 (MRC-Holland)	Oblast Xp22.12, RPS6KA3 gen, Oblast Xp21.3, ARX gen, Oblast Xp21.3, IL1RAPL1 gen, Oblast Xp11.4, TSPAN7 (TM4SF2) gen, Oblast Xp11.23, PQBP1 gen, Oblast Xp11.22, HUWE1 gen, Oblast Xq12, OPHN1 gen, Oblast Xq22.3, ACSL4 (=FACL4) gen, Oblast Xq22.3, PAK3 gen, Oblast Xq23, DCX gen, Oblast Xq24, AGTR2 gen, Oblast Xq26.3, ARHGEF6 gen, Oblast Xq27.3, FMR1 gen, Oblast Xq28, AFF2 (FMR2) gen, Oblast Xq28, SLC6A8 gen, Oblast Xq28, GDI1 gen



FN MOTOL

Fakultní nemocnice v Motole

V úvalu 84/1, 150 06 Praha 5

Laboratoře ÚBLG**Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol**

Přednosta: Prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.

<http://www.fnmotol.cz/ubl/>

Ústav biologie a lékařské genetiky

Metoda	Vyšetřované markery/oblasti:
Vyšetření obezity metodou MLPA, kit P220 (MRC-Holland)	Oblast LEPR genu, Oblast POMC genu, Oblast SIM1 genu, Oblast LEP genu, Oblast MC2R a MC4R genů, Oblast MC3R genu, Oblast 16p11.2
Vyšetření EDS I,II,III,IV metodou MLPA kity P331, P332, P155 (MRC-Holland)	COL5A1, COL3A1, TNXB

Doby odezvy vzorků

Metoda	Doba odezvy (pracovní dny):	
	Běžně	Statim
Vyšetření mikrodelečních syndromů metodou MLPA, kit P245 (MRC-Holland)	60	5
Vyšetření mikrodelečních syndromů metodou MLPA, kit P297 (MRC-Holland)	60	5
Vyšetření Di-Georgova syndromu metodou MLPA, kit P250 (P023) (MRC-Holland)	60	5
Vyšetření mentální retardace metodou MLPA, kit P064, (MRC-Holland)	60	5
Vyšetření mentální retardace metodou MLPA, kit P096, (MRC-Holland)	60	5
Vyšetření autismu metodou MLPA, kit P343, (MRC-Holland)	60	5
Vyšetření X-vázané mentální retardace metodou MLPA, kit P106, (MRC-Holland)	60	5
Vyšetření obezity metodou MLPA, kit P220, (MRC-Holland)	60	5
Vyšetření EDS metodou MLPA, kity P331, P332, P155, (MRC-Holland)	60	5

Kontaktní informace**Oddělení lékařské molekulární genetiky**

4. patro G

ÚBLG 2. LF UK a FN Motol,

V úvalu 84/1, Praha 5, 150 06

Centrální příjem vzorků:

Po–Pá

7:30 až 14:30 h

Požadavky na vzorek**Krev:** min 4 ml do K₃EDTA (novorozenci 1 ml, děti 1–2 ml)**Plodová voda – nativní buňky:** sterilní zkumavka 1–2 ml**Choriové klky - nativní buňky:** sterilní zkumavka 20 mg**Guthrieho kartičky:** minimálně 1 suchá krevní skvrna**Plodová voda nebo choriové klky – kultivované buňky:** sterilní zkumavka 90–100% narostlá kultura buněk v 25 cm² kultivační lahvičce.**Izolovaná DNA:** koncentrace 50–300 ng/μl (MLPA metoda 400 ng/μl), objem 30 μl a více, alespoň 3 μg DNA celkem**Vzorek označit** minimálně jménem, příjmením a rodným číslem pacienta a datem odběru vzorku. DNA plodu označit jednoznačně jako DNA plodu.**Odkazy**www.mlpa.com**Transport vzorku** musí respektovat maximální dobu stability vzorku - viz Laboratorní příručka ÚBLG. Transport vzorku poštou musí vyhovět požadavkům České pošty.