

Cystická fibróza (CF, OMIM 219700)

Cystická fibróza (CF) je nejčastějším život ohrožujícím autozomálně recesivním onemocněním u evropských populací s prevalencí přibližně 1 : 3 000 – 6 000 živě narozených dětí. Populační riziko narození dítěte s CF je v současné době v ČR odhadováno na 1 : 4 500.

CF je způsobena mutacemi v genu pro cystickou fibrózu (cystic fibrosis transmembrane regulator gene, *CFTR*), který je lokalizován na dlouhém raménku chromozomu 7 (oblast 7q31.2). Konečným produktem genu *CFTR* je stejnojmenný protein. V genu *CFTR* bylo dosud objeveno přes 2000 mutací, z nichž však pouze 15 má v České republice četnost vyšší než 0,5 %.

Závažnost onemocnění se může lišit. CF ve své klasické podobě postihuje zejména dýchací systém, slinivku břišní a potní žlázy. Dalším běžným příznakem je mužská infertility. U novorozence se může CF manifestovat střevní neprůchodností, tzv. mekoniovým ileem. V některých případech může být jediným projevem onemocnění např. chronická pankreatitida, nosní polypóza, porucha reprodukce u mužů (tzv. CBAVD - Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens) atd.

Vyšetření NGS-WES indikuje pouze lékař odbornosti 208 lékařská genetika.

Indikační kritéria:

- **Diagnostické testování** (potvrzení diagnózy CF na molekulární úrovni)
- **Testování možných přenašečů jedné mutace** (výskyt CF nebo nosičů mutace v rodině)
- **Prekoncepční vyšetření partnerů zdravých nosičů jedné mutace nebo pacientů s CF**
- **Prenatální testování v případě 25% či 50% rizika CF u plodu, v případě UZ nálezu hyperechogenity střev u plodu a v případě nálezu snížené hladiny gama-glutamyltransferázy (GGT) v plodové vodě pod 3. percentil**
- **Reprodukční genetika** (patologický spermogram – zejm. obstrukční oligo/azoospermie, dárce spermatu, dárkyně oocytů, vyšetření před IVF)
- **Další** (susp. úmrtí na CF v rodině, příbuzenský vztah rodičů, chronická pankreatitida, vysoká hladina imunoreaktivního trypsinogenu v rámci novorozeneckého screeningu CF – slouží výhradně k uzavření screeningu jako pozitivní nebo negativní)

Analytické metody

Metoda	Detekované mutace
50 nejčastějších mutací a Tn polymorfismů genu <i>CFTR</i> pomocí diagnostické soupravy (CE IVD).	CFTRdele2,3, R347P, R560T, 3849+10kbC>T, E60X, A455E, 1898+1G>A, S1251N, P67L, I507del, 2184delA, 3905insT, G85E, F508del, 2789+5G>A, W1282X, R117H, 1717-1G>A, 3120+1G>A, N1303K, 621+1G>T, G542X, M1101K, intron 8 - 5T/7T/9T, 711+1G>T, S549R(T>G), D1152H, 1078delT, G551D, R1162X, R334W, R553X, 3659delC, Y1092X(C>A), R347H, 1811+1, 6kb A>G, R1158X, 394delTT, 2143delT, 444delA, R117C, 1677delTA, 2347delG, V520F, W846X, Q890X, L206W, S549N, 3272-26A>G, R1066C a Y122X.
Sekvenace genu <i>CFTR</i> (dle Sangera)	Sekvenace 27 exonů <i>CFTR</i> genu
Delece/duplikace genu <i>CFTR</i> metodou MLPA	delece nebo duplikace genu <i>CFTR</i>
Molekulárně genetické vyšetření genu <i>CFTR</i> metodou NGS	Cca 99 % všech známých mutací včetně delecí a duplikací jednotlivých exonů genu <i>CFTR</i>

Doby odezvy vzorků

Metoda	Doby odezvy vzorků (pracovní dny):		
	Běžně	Statim	
		postnatální	prenatální
50 nejčastějších mutací a Tn polymorfismů genu <i>CFTR</i> pomocí diagnostické soupravy (CE IVD).	40	15	10 (5 - v případě 25% rizika CF u plodu)
Sekvenace genu <i>CFTR</i> (dle Sangera)			
Delece/duplikace genu <i>CFTR</i> metodou MLPA			
Molekulárně genetické vyšetření genu <i>CFTR</i> metodou NGS			

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

Plodová voda nebo choriové klky: kultivované buňky – sterilní zkumavka 90-100% narostlá kultura buněk v 25 cm² kultivační lahvičce

Guthrieho kartičky: suché krevní skvrny - 1 krevní skvrna

Izolovaná DNA: 50–300 ng/μl a více v množství minimálně 60 μl

Vzorek označit minimálně jménem, příjmením a rodným číslem pacienta a datem odběru vzorku. DNA plodu značit jednoznačně jako DNA plodu

Odkazy

Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros* 2008;7(5):450-3)

Křenková P et al. Distribution of *CFTR* mutations in the Czech population: Positive impact of integrated clinical and laboratory expertise, detection of novel/de novo alleles and relevance for related/derived populations. *J Cyst Fibros* 2013;12(5):532-7)

Transport vzorku musí respektovat maximální dobu stability vzorku - viz Laboratorní příručka ÚBLG. Transport vzorku poštou musí vyhovět požadavkům České pošty.