

# GENETICKÉ OCHORENIA

Medirex a.s. ponúka od 1.12.2013 niekoľko testov na detekciu vrodených mutácií a polymorfizmov, ktoré môžu mať pre jedinca vážny vplyv na jeho zdravie (kardiovaskulárne ochorenia, intolerancia cukrov – laktóza a fruktóza a iné). Zároveň rozširujeme paletu trombofilných mutácií vyšetrovaných v našom laboratóriu.

Zoznam testov:

1. **\*CVD-Thrombo** (niekoľko kombinácií mutácií od dvoch najbežnejších – Leiden, Prothrombín – až po panel 18-tich mutácií spôsobujúcich trombózy aj kardiovaskulárne ochorenia).
2. **CVD-Athero** (testy na detekciu 9-tich polymorfizmov spôsobujúcich aterosklerózu. *ApoE, ApoB, FGB, HPA1, ACE, eNOS a LTA*).
3. **CAH** (deteguje panel mutácií spojených s kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou).
4. **Intolerancia cukrov** (mutácie vedúce k intolerancii laktózy a fruktózy).
5. **ApoE** (marker Alzheimerovej choroby, izoformy E2, E3 a E4).
6. **\*Hemochromatóza A** (detekcia 18 mutácií v génoch *HFE, TRF2 a FPN1*).
7. **Hemochromatóza B** (detekcia 3 najdôležitejších mutácií v géne *HFE – H63D, S65C a C282Y*).

\*indikačné obmedzenia

## TROMBOFILNÉ MUTÁCIE (CVD-T)\*

**FV Leiden (G1691A; R506Q):** Leiden mutácia v géne pre faktor V predstavuje jeden z najdôležitejších dedičných rizikových faktorov pre dedičnú trombofiliu. Spôsobuje rezistenciu na antikoagulačný efekt aktivovaného proteínu C. Vyskytuje sa u 20-50 % pacientov s venóznym tromboembolizmom. Heterozygotná forma tejto mutácie (prítomná v jednej kópii génu) zvyšuje riziko trombózy 3-8x, homozygotná forma (v oboch kópiách génu) predstavuje až 80x vyššie riziko. V gynekológii a pôrodnictve je Leiden mutácia zodpovedná za niektoré závažné stavy v priebehu tehotenstva a pôrodu a taktiež má významný vplyv na opakované spontánne potraty v prvom trimestri tehotenstva.

**FV R2 haplotype (H1299R):** Je častým, miernym rizikovým faktorom trombózy. Zvyšuje riziko kardiovaskulárnych ochorení pre nositeľov Leiden mutácie. Táto mutácia má pravdepodobne mierny protrombogénny efekt cestou zvýšenia hladiny FVIII.

**Prothrombin (PTH; Faktor II) G20210A:** Mutácia v géne kódujúcom protrombín spôsobuje zvýšenú koncentráciu protrombínu v krvnej plazme, a teda aj zvyšuje riziko vzniku venóznej trombózy. Heterozygotná forma mutácie znamená 2-5 násobné zvýšenie rizika trombózy, homozygotná forma až 50 násobné.

**MTHFR C677T:** Táto mutácia je spojená so zníženou aktivitou enzýmu 5,10-metyltetrahydrofolát reduktázy, zvýšeným homocysteínom v plazme a deficienciou folátov. Homozygotita predurčuje k arteriálnej a venózne tromboze v prítomnosti ďalších rizikových faktorov.

**MTHFR A1298C:** Pri zloženej heterozygotite s C677T je táto mutácia taktiež spájaná s redukovanou enzýmovou aktivitou MTHFR.

**Faktor XIII (FXIII) Val34Leu:** Faktor XIII je známy aj ako fibrín stabilizujúci faktor. Mutáciu V34L (G163T) je pripisovaný trombo-protéktívny efekt. **Alela Leu 34** má oproti alele Val 34 **u homozygota protéktívny charakter voči venóznemu tromboembolizmu a akútnej koronárnej choroby.**

**PAI-1 4G/5G (inhibitor aktivátora plazminogénu):** Alela 4G je spájaná s vyššou transkripciou PAI-1 a považuje sa za nízky rizikový faktor venózneho tromboembolizmu a infarktu myokardu.

**EPCR 4600 A>G (A3 haplotyp):** Nositelia A3 majú vyššiu plazmatickú hladinu EPCR (endothelial protein C receptor) a sú predurčení k venóznemu tromboembolizmu a potratom.

**EPCR 4678 G>C (A1 haplotyp):** Homozygotní nositelia A1 vykazujú protéktívny efekt u prenášačov FV Leiden mutácie.

## KARDIOVASKULÁRNE OCHORENIA (CVD –Athero)

Detekcia kardiovaskulárnych ochorení. Vyšetrenie je vhodné pre pacientov so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych ochorení, aterosklerózy, obezity, dyslipidémie a iné. Laboratórny test detegujúci 9 polymorfizmov asociovaných s kardiovaskulárnymi ochoreniami:

**Apolipoproteín B (Apo B) p.R3500Q :** významný, ale zriedkavý genetický defekt spôsobujúci závažnú hypercholesterolémiu a zvýšené riziko aterosklerózy.

**Apolipoproteín E (Apo E) E2/E3/E4:** významné faktory určujúce lipidový profil v plazme, kde E2 spôsobuje najnižší, E4 najvyšší LDL a celkovú hladinu cholesterolu. E4 alela je spojená so zvýšenou náchylnosťou k skorému výskytu infarktu myokardu (IM).

**β-fibrinogén (FGB) -455G>A:** spôsobuje zvýšenú hladinu β-fibrinogénu v plazme a zvyšuje riziko predčasného infarktu myokardu a mozgovej príhody.

**HPA1b (humanplateletantigen 1) L33P:** HPA1b je rizikový faktor včasného infarktu myokardu a mozgovej príhody, hlavne u fajčiarov.

**ACE (Angiotensin-Converting-Enzyme) 287bp inzercia/delécia (I/D):** alela D je spojená so zvýšenou aktivitou a plazmatickou hladinou ACE; predstavuje rizikový faktor infarktu myokardu medzi staršími pacientami a fajčiarimi.

**eNOS (EndotelianNitric Oxide Synthase):**

eNOS -786 T>C: alela C zvyšuje náchylnosť ku koronárnym ochoreniam srdca.

eNOS 894 G>T (Glu298Asp): alela T je spojená so zvýšeným rizikom predčasného IM.

**LTA (LymphotoxinAlpha)** dve varianty: 804 C>A (Thr26Asn) a 252A>G, obidve sú protizápalové a sú spojené s koronárnym arteriálnym ochorením.

**Intolerancia cukrov (laktóza a fruktóza)**

Laboratórny test detegujúci dedičnú intoleranciu laktózy a fruktózy. Laktózová intolerancia (hypolaktázia) je bežný stav spôsobený prudkým poklesom aktivity laktázy. V Európskej populácii je laktózová intolerancia spojená s dvoma polymorfizmami lokalizovanými na géne pre laktázu LCT (-13910 T>C a -22018 A>G.. Dedičná fruktózová intolerancia (HFI) je autozomálne recesívna porucha, spôsobená mutáciou v géne pre aldolázu B. Detegujú sa štyri mutácie v géne pre aldolázu B: del4E4, A149P, A174D a N334K.

**ApoE**

(Apolipoproteín E) marker Alzheimerovej choroby, izoformy E2, E3 a E4. V populácii je najčastejším variantom genotyp apoE3 (približne 77 % populácie). Izoforma apoE2 je v populácii zastúpená približne v 8 %. Vyšetrované genotypy E2 (p.Cys112, p.Arg158Cys), E3 (p.Cys112, p.Arg158) E4 (p.Cys112Arg, p.Arg158). Apolipoproteín E má významnú úlohu v metabolizme lipidov, sprostredkováva interakcie lipoproteínov s ich receptormi. Indikáciou na vyšetrenie je hypercholesterolémia a neskoršie formy Alzheimerovej choroby (familiárnej aj sporadickej). Osoby homozygotné na apoE2, genotyp E2/E2 (veľmi vzácne osoby heterozygotné E2/E3) majú predispozíciu k hyperlipoproteinémii typu III alebo k familiárnej dysbetalipoproteinémii. Táto je charakterizovaná zvýšením plazmatického cholesterolu a triglyceridov v dôsledku narušenia spracovania chylomikrónov a zvyškového VLDL pri defekte apolipoproteínu E. Dôsledkom môže byť xanthomatóza a predčasná ateroskleróza koronárných a periférnych ciev. Na rozvoji ochorenia sa však podieľajú ďalšie faktory, lebo ochorenie familiárnej dysbetalipoproteinémie sa rozvinie len asi u 4% homozygotov E2/E2. Osoby nesúce izoformu apoE4 (približne 15 % populácie) majú nízke hladiny apolipoproteínu E a zvýšené hladiny celkového a LDL cholesterolu, znova so zvýšeným rizikom aterosklerózy a predčasného kôrnatenia koronárných a periférnych ciev. ApoE4 je rizikovým faktorom pre familiárne a sporadické formy Alzheimerovej choroby s neskorým začiatkom vzniku a môže byť modifikujúcim faktorom pre ďalšie formy demencie. Izoforma E2 pravdepodobne znižuje riziko Alzheimerovej choroby.

## Hemochromatóza A\*

### HFE (12 mutácií), TFR2 (4 mutácie), FPN1 (2 mutácie)

#### Vyšetrované mutácie:

gén *HFE*: V53M, V59M, H63D, H63H, S65C, Q127H, P160delC, E168X, W169X, Q283P, E168Q, C282Y

gén *TFR2*: E60X, M172K, Y250X, AVAQ594-597del

gén *FPN1*: N144H, V162del

Hemochromatóza je ochorenie charakterizované zvýšenou absorpciou železa z čreva. Nadbytok železa sa potom ukladá v parenchymatických bunkách niektorých orgánov. Predovšetkým sa ukladá v pečeni, v pankrease, v srdci, v tenkom čreve, gonádach a kĺboch. Hemochromatóza je heterogénna skupina ochorení. Najčastejšia forma, autozomálne recesívne dedičná, je podmienená mutáciami v géne *HFE*, ktorý je lokalizovaný na 6 chromozóme v lokuse 6p21. Nález mutácie na obidvoch alelách génu je potvrdením diagnózy. Penetrancia ochorenia (pravdepodobnosť, že nosič ochorie) je u hemochromatózy nízka, pre nosičstvo C282Y sa pohybuje u mužov okolo 23-30 % a a pre iné kombinácie mutácií môže byť ešte nižšie.. Rozšírené vyšetrenie obsahuje detekciu 9 častých mutácií v géne *HFE* (V53M, V59M, H63H, Q127H, P160delC, E168Q, E168X, W169X, Q283P), 4 mutácie v géne *TFR2* (E60X, M172K, Y250X, AVAQ594-597del) a 2 mutácie v géne *FPN1* (N144H, V162del). Ďalšia forma ochorenia, dedičná autozomálne recesívne, je spôsobená mutáciami v géne pretransferrínový receptor 2 ( *TRF2*). Príčinou autozomálne dominantnej dedičnej formy sú mutácie v géne preferroportín ( *FPN1*).

### Preanalytická fáza:

#### Vhodný biologický materiál: *Periférna krv.*

Za účelom izolácie DNA sa odoberá 2-5 ml periférnej krvi alebo kostnej drene do sterilnej skúmavky s 0,05M roztokom EDTA (ako na krvný obraz). Premieša sa a do transportu a aj počas neho sa uchováva pri teplote 4-8°C.

### Označenie materiálu:

Každá vzorka materiálu musí byť jednoznačne identifikovateľná a sprevádzaná žiadankou.

#### Materiál:

1. meno a priezvisko pacienta
2. rok narodenia pacienta
3. druh materiálu

#### Žiadanka:

1. meno a priezvisko pacienta
2. rodné číslo
3. kód poisťovne
4. pečiatku a podpis indikujúceho lekára
5. druh biologického materiálu
6. požadované vyšetrenie

### Transport materiálu:

Materiál aj s riadne vyplnenou žiadankou sa odošle na pracovisko Medirex a.s.

**Spôsob dodania výsledkov:**

Záverečná správa z genetických laboratórnych vyšetrení sa bude vyhotovovať po ich ukončení (najneskôr do 14 dní od prijmu vzorky) a bude sa zaznamenávať v laboratórnom informačnom systéme. Výsledok je k nahliadnutiu aj v elektronickej podobe. Záverečná správa sa tlačí v papierovej podobe a odosiela sa poštou indikujúcemu lekárovi.

Pri niektorých vyšetreniach (v texte označené\*) uvádzaných v texte existujú určité indikačné obmedzenia v zmysle ich uhrádzania niektorými zdravotnými poisťovňami (CVD-trombo, Hemochromatóza). Prosím, aby ste sa o nich informovali buď priamo v zdravotných poisťovniach, alebo na kontaktoch uvádzaných v závere tohto metodického listu.

V prípade ďalších otázok sme Vám k dispozícii na telefónnom čísle **+421 915 59 57 63** alebo **+421 2 208 29 270**, prípadne na e-mailovej adrese: **ivana.hojsikova@medirex.sk**.

**Dostupnosť vyšetrenia**

Centrálné laboratórium Bratislava

Centrálné laboratórium Košice

**Vypracovali**

Medirex, a.s.: RNDr. Renata Lukačková, laboratórny diagnostik Medirex, a.s.

Mgr.Lenka Cicmanová Palčová, laboratórny diagnostik Medirex, a.s.

V Bratislave, 18. novembra 2013

**Literatúra**

1. Goldhaber SZ. (2010). Risk factors for venous thromboembolism. J Am Coll Cardiol 56(1):1-7.
2. Luoma PV. (2010). Gene activation regresses atherosclerosis, promotes health, and enhances longevity. Lipids Health Dis 9:67.
3. Bouteldja N., Timson D.J. (2010). The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. Journal of Inherited Metabolic Disease 33 (2): 105-112, DOI: 10.1007/s10545-010-9053-2.
4. Pietrangelo A. (2010). Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Gastroenterology. 139(2):393-408, 408.e1-2.
5. Zaiou M, Benachour H, Marteau JB, Visvikis-Siest S, Siest G. (2009). Genomics and the prospects of existing and emerging therapeutics for cardiovascular diseases. Curr Pharm Des 15(27):3193-206.