

Výstupy analýz mutácií pri trombofilných stavoch

Faktor V- Leiden (FV):

Mutácia v géne pre faktor V- Leiden vedie k rezistencii na antikoagulačný efekt aktivovaného proteínu C, ktorý je potrebný k degradácii faktorov V a VII. **Heterozygotná forma** mutácie (prítomná v jednej kópii génu) znamená v porovnaní s bežnou populáciou **3 – 8-násobné zvýšenie rizika trombózy**. U žien, ktoré sú nositeľkami heterozygotnej formy mutácie a súčasne užívajú **hormonálnu antikoncepciu alebo hormonálnu liečbu**, sa zvyšuje riziko trombóz **až 37-násobne** oproti bežnej populácii.

Homozygotná forma mutácie (prítomná v oboch kópiách génu) znamená až **80-násobné zvýšenie rizika**.

Mutácie v géne pre faktor V- Leiden majú **významnú koreláciu s výskytom habituálnych spontánnych potratov v prvom trimestri gravidity**.

Protrombín faktor (F II):

Mutácia v géne kódujúcom protrombín má za dôsledok zvýšenie koncentrácie protrombínu v krvnej plazme a je druhým najčastejším rizikovým faktorom venózne trombózy.

Heterozygotná forma mutácie (prítomná v jednej kópii génu) znamená v porovnaní s bežnou populáciou **2 – 5-násobné zvýšenie rizika trombózy**.

Homozygotná forma mutácie (prítomná v oboch kópiách génu) znamená až **50-násobné zvýšenie rizika**.

Každý, kto trpí **malígnym ochorením**, má 25 % riziko vzniku VTE. Prítomnosť **mutácií v FV a FII** ešte **2 - 4 násobne zvyšuje riziko výskytu VTE v porovnaní s pacientmi bez prítomnej mutácie**.

Metyletylén-tetrahydrofolát-reduktáza (MTHFR):

Mutácie v géne kódujúcom MTHFR vedú k hromadeniu homocysteínu v krvi, ktorý poškodzuje cievy a aktivuje koaguláciu.

Heterozygotná forma mutácie (prítomná v jednej kópii génu) sa vyskytuje pomerne často a nepovažuje sa za významný rizikový faktor pre vznik trombózy.

Homozygotná forma mutácie (prítomná v oboch kópiách génu) alebo výskyt heterozygotnej mutácie v géne MTHFR aj v niektorom z génov **FV** alebo **FII** zvyšuje riziko **trombózy a včasnej aterosklerózy**.

Spracované podľa *užívateľských príručiek firmy Institute of Applied Biotechnologies, a.s., ktorá je výrobcom a dodávateľom diagnostických súprav pre detekciu najčastejších „trombofilných mutácií“ - QGENEFII, QGENEFV, QGENE MTHFR A1298C, QGENE MTHFR C677T.*

Odporúčame zväziť hematologickú a genetickú konzultáciu zo zreteľa hodných dôvodov.

Inhibitor aktivatora plazminogénu - PAI 1:

Promótor v géne pre PAI-I obsahuje 4G/5G (inzercie/delécie) polymorfizmus. Variant 4G vedie k zvýšenému prepisu génu, čo spôsobuje zvýšenú hladinu PAI-I proteínu v plazme (homozygoti 4G/4G majú o 25% vyššiu hladinu PAI-I než homozygoti s 5G/5G). Prítomnosť variantu 4G v promótoze génu pre PAI-I zvyšuje riziko vzniku trombózy v prípade, že sú prítomné ďalšie rizikové faktory. (napr. Faktor V - Leidenská mutácia). Jedinci s 4G alelou majú vyššie riziko vzniku koronárnych syndrómov, vyššie riziko infarktu myokardu, ženy majú vyššie riziko komplikácií počas gravidity a pôrodu. Veľká časť prípadov infarktov myokardu a ďalších akútnych koronárnych príhod súvisí so zníženou fibrinolytickou aktivitou v dôsledku zvýšenej koncentrácie PAI-I. U osôb s alelou 4G sa zistilo dvojnásobné riziko vzniku infarktu myokardu. Genotyp 4G/4G a 4G/5G sa spája aj s vyšším rizikom úmrtia po chirurgickom zákroku. Molekulovo genetické vyšetrenie polymorfizmu je spoľahlivejšie než stanovenie plazmatickej aktivity PAI-1, ktorá môže byť ovplyvnená mnohými ďalšími faktormi.

Koagulačný faktor XIII.

Mutácia Val34Leu sa v posledných rokoch dostala významne do popredia záujmu vzhľadom na jej predpokladaný trombo-protetivný efekt. Je dokázané, že pri variante Leu34 sa aktivuje peptid pomocou trombínu 2,5-krát rýchlejšie než pri variante Va134. Mutácia Val34Leu nemá vplyv na vlastnú transglutaminázovú aktivitu FXIIIa. Vďaka vyššej rýchlosti proteolytického štiepenia Leu34 FXIII dochádza k včasnejšej aktivácii FXIII, čo zrýchľuje sieťovanie γ - a α -reťazca fibrínu a α 2-PI.

β - fibrinogén

Fibrinogén je proteín akútnej fázy a jeho hladina v plazme rastie v závislosti na poranení, pri zápale alebo pri infekcii. Ďalšie vnútorné faktory, ktoré zvyšujú hladinu fibrinogénu v plazme, sú vek, hormonálne zmeny, index telesnej hmotnosti (BMI), fajčenie a faktory vonkajšieho prostredia. Zvýšená koncentrácia fibrinogénu v plazme sa spája s vyšším rizikom arterotrombózy, hlbokaj žilovej trombózy a s rizikom ischemickej choroby srdca. Častý polymorfizmus G/A na pozícii -455 v oblasti promótoru génu pre β -fibrinogén sa spája s aktivitou tohto génu a hladinou fibrinogénu. U osôb s alelou A stúpa hladina fibrinogénu v plazme.

Nauk M., Wieland H., Mrz W.: Rapid, Homogenous Genotyping of the 4G/5G Polymorphism in the promotor Region of the PAI I Gene by Fluorescence Resonance Energy Transfer and Probe Melting Curves. Clinical Chemistry, 45, 1999, No. 8, 1141-1147.

Koagulace a fibrinolysa. <<http://www.1f2.cuni.cz/Ustavy/biochemie/vyuka/koagul.htm>> [cit. 21.1.2008]

PAI-1, <<http://www.imalab.cz/ilClankyIn.aspx?intRubrKis=447&intClanekKis=300000145>>

[cit. 21.1.2008]

Bereczky Z., Katona É., Muszbek L.: Fibrin Stabilization (Factor XIII), Fibrin Structure and Thrombosis. Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis, 33, 2003/2004, 430 - 437.

Thomas A.E., Green F.R., Humphries S.E.: Association of genetic variation at the β - fibrinogen gene locus and plasma fibrinogen levels; interaction between allele frequency of the G/A⁻⁴⁵⁵ polymorphism, age and smoking. Clinical Genetic, 50, 1996, 184-190.

Renner W., Cichocki L., Forjanics A., Köppel H., Gasser R., Pilger E.: G-455A polymorphism of the fibrinogen beta gene and deep vein thrombosis. European Journal of Clinical Investigation, 32, 2002, 755-758.

Gén / mutácia	Výsledok analýzy		
	Homozygot (obe alely mutované)	Heterozygot (jedna alela mutovaná)	
Faktor V (Leiden) Mutácia G1691A	80 x ↑ riziko trombózy	3 – 8x ↑ riziko trombózy ♀ užívajúce hormonálnu liečbu 37x ↑ riziko trombózy	Odporúčanie: ďalší postup konzultovať s hematológom
	významná korelácia s výskytom habituálnych spontánnych potratov v 1. trimestri gravidity.		
	Pri malígnom ochorení : 2-4x ↑ riziko VTE		
Faktor II (Prothrombin) Mutácia G20210A	50 x ↑ riziko trombózy	2 – 5 x ↑ riziko trombózy	Odporúčanie: ďalší postup konzultovať s hematológom
	Pri malígnom ochorení : 2-4x ↑ riziko VTE		
Metyletylén-tetrahydrofolát reductáza MTHFR C677T MTHFR A1298C	↑ riziko trombózy a včasnej aterosklerózy	≠ rizikový faktor pre vznik trombózy So súčasným výskytom mutácie v géne pre FV alebo FII ↑ riziko trombózy a včasnej aterosklerózy	Odporúčanie: vyšetrenie hladiny homocysteínu v krvi
Koagulačný faktor XIII Mutácia Val34Leu	Leu34 = 2,5x rýchlejšia aktivácia peptidu pomocou trombínu Val34Leu – tromboprotektívny charakter		Odporúčanie: ďalší postup konzultovať s hematológom
Inhibitor aktivátora plazminogénu - PAI 1 4G/5G (inzercia/delécia) polymorfizmus	Varianty 4G/4G, 4G/5G: ↑ PAI 1 proteínu v plazme Súčasná prítomnosť mutácie v géne pre FV ↑ riziko trombózy. ↑ riziko koronárnych syndrómov ↑ riziko výskytu infarktu myokardu ↑ riziko u ♀ počas gravidity a pôrodu	Variant 5G/5G: 25% ↓ PAI 1 proteínu v plazme	
β – fibrinogén G/A polymorfizmus v pozícii -455	Variant A spôsobuje ↑ hladiny fibrinogénu v plazme → zvýšené riziko trombózy a ischemickej choroby srdca		

Vypracoval:

Medirex, a.s.: RNDr. Ivana Hojsiková, manažér lekárskej genetiky Medirex, a.s.

Kontakt

+421 2 208 29 270, ivana.hojsikova@medirex.sk

Revidované v Bratislave, august 2014

