

Princíp diagnostiky Prader–Williho a Angelmanovho syndrómu

Lívia Lukáčková^{1,2}, Róbert Petrovič¹, Ľubica Krajčiová¹, Slavomíra Mattošová¹,
Michaela Jurkovičová^{1,2}, Katarína Kolejáková¹, Mária Fischerová¹,
Ján Chandoga¹

¹Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB,
Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava

²Katedra genetiky, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského, Mlynská
dolina, 842 15 Bratislava
lukackova@fns.uniba.sk

Prader–Williho (PWS) a Angelmanov (AS) syndróm sú dve klinicky výrazne odlišné neurogenetické ochorenia. Príčina ich vzniku spočíva v chybách spôsobených pri epigenetickej regulácii génovej expresie – poruchách pri zakladaní genómového imprintingu, reverzibilného procesu, kde funkčnosť génu závisí od pohlavia rodiča, od ktorého bol zdedený [1]. Oba syndrómy majú prevalenciu 1 : 25 000 až 1 : 10 000 a sú spôsobené deficitom proteínov, ktorých produkcia je podmienená parentálnym pôvodom génov lokalizovaných v oblasti 15q11–q13. Strata expresie paternálne špecifických génov zapríčiňuje PWS (hyperfágia, nadmerná obezita, kryptorchizmus, svalová hypotónia) [2] a nefunkčnosť špecifických génov maternálneho pôvodu je zodpovedná za AS (poruchy rovnováhy a chôdze, ataxia, hypermotorika, ťažké poškodenie reči, epileptické záchvaty) [3].

Laboratórna diagnostika je založená na chemickej reakcii premeny cytozínov na uracily pomocou hydrogénsiričitanu sodného, pričom metylované cytozíny ostávajú nezmenené. Vďaka pôvodne rozdielnemu vzoru metylácie parentálnych aliel sa tým zabezpečí ich odlíšenie. Následne sa po modifikácii pristupuje k dvom diagnostickým metódam. Prvou je metylačne špecifická amplifikácia *SNRPN* génu (kandidátneho génu PWS/AS kritickej oblasti) a identifikácia parentálnych aliel pomocou RFLP analýzy a druhou alelovo špecifická real-time PCR. Po pozitívnom potvrdení diagnózy sa pristupuje k určeniu molekulárno-genetickej podstaty vzniku syndrómov (uni-parentálna izodizómia/heterodizómia, delécia) pomocou multiplex-PCR zameranej na polymorfizmus dvojnukleotidových opakovaní na lokusoch PWS/AS kritickej oblasti a na kontrolných lokusoch lokalizovaných na dlhom ramene chromozómu 15. Hodnotenie vychádza z porovnania dĺžok fragmentov zistených pri fragmentačnej analýze u rodičov a probanda.

Kombinácia vyššie uvedených metód nám zabezpečuje spoľahlivú diagnostiku oboch syndrómov s uplatnením aj pri genetickom poradenstve.

[1] Feinberg, *Scriver*, **2001**, 18, 532–533.

[2] Wattendorf, Muenke, *Ann. Clin. Foc.*, **2005**, 72, 827–830.

[3] Williams, *Am. J. Med. Gen.*, **2006**, 140A, 413–418.