

Diagnostika delečno-duplikačných syndrómov *SHOX* génu pomocou metódy MLPA

Martina Petrušová^{1,2}, Ján Chandoga¹

¹Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Mickiewiczova 13, 813 69, Bratislava, ²Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra genetiky, Mlynská dolina, 842 15, Bratislava
m.petrusova@gmail.com

SHOX gén bol identifikovaný v roku 1997 nezávisle dvoma skupinami odborníkov zaoberajúcimi sa poruchami rastu. Leží v PAR1 oblasti gonozómov, ktorá nepodlieha X inaktivácii pri kompenzácii dávky génu. Je exprimovaný z oboch chromozómov X a Y a efekt génovej dávky je nevyhnutný pre správnu funkciu. Produktom génu je evolučne konzervovaný transkripčný faktor, ktorý hrá dôležitú úlohu v regulácii rastu kostí [1, 2]. Expresia transkripčného faktora je najvyššia v stredných častiach dlhých kostí končatín, konkrétne v hypertrofických chondrocytoch rastových platničiek a v prvom a druhom faryngálnom oblúku [3]. Dodnes nie je známa jeho kompletná regulačná dráha, avšak podľa doterajších poznatkov vieme, že spôsobuje zastavenie bunkového cyklu a vstup chondrocytov do apoptózy, čím je zabezpečený rast kostí do dĺžky [4]. Pri delícii jednej kópie génu alebo mutácii, ktorá znefunkční jednu kópiu génu vzniká patologický stav – *SHOX* haploinsuficiencia. Ochorenia spôsobené *SHOX* haploinsuficienciou sú Léri–Weill syndróm, Turnerov syndróm, Langerova mesomelická dysplázia a niektoré prípady idiopatického nízkeho vzrastu. Charakteristickými klinickými príznakmi sú predovšetkým nízky vzrast ($> -2 \times SD$), mesomelické skrútenie a ohyb dlhých kostí končatín, Madelungova deformácia zápästia [5]. Ukázalo sa, že skorá a dostatočne dlhá terapia rekombinantným rastovým hormónom spôsobí významný nárast telesnej výšky u liečených pacientov a zvýši kvalitu ich života [6].

Cieľom našej práce bolo zaviesť efektívnu a spoľahlivú diagnostiku delečno-duplikačných syndrómov *SHOX* génu na Slovensku, využitím metódy multiplexovej-ligačne dependentnej amplifikácie prób (MLPA).

Podarilo sa nám validovať podmienky reakcie a princípy vyhodnocovania výsledkov.

Za výhody metódy považujeme možnosť odhaliť aj parciálne delécie, alebo duplikácie v rámci sledovaného génu alebo oblasti. Pozorovali sme však i nevýhody, ktorými sú predovšetkým finančná náročnosť metodiky, citlivosť na kvalitu vyizolovanej DNA, zdĺhavá analýza dát a v niektorých prípadoch nejednoznačne interpretovateľné výsledky. Vyšetřili sme 85 pacientov s podozrením na *SHOX* haploinsuficienciu, pričom sme zachytili 3 aberácie podmieňujúce ochorenie.

[1] Rao E., Weiss B., Fukami M., et al. *Nat Genet.*, **1997**, 16, 54–63.

[2] Ellison J.W., Wardak Z., Young M.F., et al. *Hum Mol Genet.*, **1997**, 6, 1341–1347.

[3] Clement-Jones M., Schiller S., Rao E., et al. *Hum Mol Genet.*, **2000**, 9, 695–702.

[4] Marchini A., Marttila T., Winter A., et al. *J Biol Chem.*, **2004**, 279, 37103–37114.

[5] Ross J.L., Scott C.H., Marttila P., et al. *J Clin Endocrinol Metab.*, **2001**, 86, 5674–5680.

[6] Blum W.F., Crowe B.J., Quigley Ch.A., et al. *J Clin Endocrinol Metab.*, **2007**, 92, 219–228.