

Biochemická a molekulárno-genetická diagnostika Smith–Lemli–Opitzovho syndrómu

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

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

²Katedra genetiky, Prírodovedecká fakulta UK, Mlynská dolina, 842 15, Bratislava
katekole@centrum.sk

Smith–Lemli–Opitzov syndróm (SLOS) je autozómovo recesívne, dedičné metabolické ochorenie, charakteristické závažnými vrodenými anomáliami, rastovou a mentálnou retardáciou. Frekvencia SLOS v Európe sa odhaduje v intervale 1 : 15 000 až 1 : 40 000. Biochemickou príčinou SLOS je deficitná aktivita enzýmu 7-dehydrocholesterol reductázy (7-DHCR), ktorá katalyzuje redukciu 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) na cholesterol v poslednom kroku Kandutsch–Russel biosyntetickej dráhy cholesterolu. Výsledkom deficiencie 7-DHCR aktivity sú abnormálne nízke hladiny cholesterolu v plazme a tkanivách SLOS pacientov v kombinácii s vysokou koncentráciou prekursorov 7-DHC a 8-DHC. Genetická porucha je spôsobená širokým spektrom mutácií v *DHCR7* géne, ktorý je lokalizovaný na chromozóme 11q12–13. Ľudský *DHCR7* je organizovaný do deviatich exónov a ôsmich intrónov. V danom géne bolo identifikovaných vyše 121 mutácií. Príčina mnohopočetných anomálií charakteristických pre SLOS sa pripisuje úlohe cholesterolu v embryonálnom vývoji a morfogénéze u stavovcov [1].

Biochemická diagnostika, pomocou GC/MS (*gas chromatography/mass spectrometry*), je založená na určení hodnôt cholesterolu a 7-DHC, ktorého hladina je u pacientov so SLOS výrazne zvýšená. Pozitívny biochemický nález vyžaduje molekulárno-genetickú analýzu génu. V súbore pacientov s biochemicky diagnostikovaným SLOS sme sekvenčnou analýzou identifikovali mutácie W151X (53 %), V326L (23,5 %), L109P (8,8 %), G410S (5,9 %), R352Q (5,9 %), Y432C (2,9 %). Na rýchlu detekciu frekventovaných mutácií sme zaviedli restričnú analýzu (PCR/RFLP) a metódu ARMS. Diagnostiku SLOS sme rozšírili o prenatálnu biochemickú a molekulárno-genetickú diagnostiku [2].

[1] Kolejáková, *Cesk Fysiol.*, **2010**, 59, 37–43.

[2] Kolejáková, *Gen Physiol Biophys.*, **2009**, 28, 8–15.