

Přehledová práce

Třicet let od objevu genu cystické fibrózy: problematika stanovení penetrance variant u vzácných onemocnění je stále aktuální v oblasti molekulární diagnostiky

Thirty years since the identification of the gene for cystic fibrosis: penetrance analysis in rare diseases has remained an important issue in molecular diagnostics

Milan Macek

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha

Korespondenční adresa: prof. MUDr. Milan Macek jr., DrSc., Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, tel.: +420 224 433 500, e-mail: milan.macek.jr@lfmotol.cuni.cz

Publikováno: 15. 1. 2020
Actual Gyn 2020, 12, 1

Přijato: 5. 12. 2019
ISSN 1803-9588

Akceptováno: 8. 1. 2020
© 2020, Aprofema s.r.o.



Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

Citujte tento článek jako: Macek M jr. Třicet let od objevu genu cystické fibrózy: problematika stanovení penetrance variant u vzácných onemocnění je stále aktuální v oblasti molekulární diagnostiky. Actual Gyn. 2020;12:1

Cystická fibróza (CF) představuje klasické monogenní onemocnění, kde máme více než 30 let zkušeností s analýzou genových variant v CFTR genu. Nicméně i přes velký pokrok při analýze tohoto genu pomocí sekvenování nové generace (NGS) narůstá počet variant s nejasným klinickým dopadem (tzv. VUS – variants of unknown experience), tj. není možno jednoznačně stanovit jejich „penetranci“ – patogenetický dopad. Navíc predikční bioinformatický software není vždy přesný a nebere v potaz i ostatní genomové varianty, které se nachází v ostatních genech nebo jsou zodpovědné za tkáňově-specifickou expresi tohoto genu. Z tohoto důvodu projekt „Clinical and Functional Translation of CFTR“ (www.CFTR2.org) představuje nový přístup ke klinické a funkční – patogenetické anotaci variant identifikovaných v genu CFTR. V rámci tohoto dlouhodobého mezinárodního projektu byly shromážděny informace o fenotypu a genotypu u více než 80 000 pacientů s CF. V rámci této široké mezinárodní spolupráce byl patogenetický dopad 400+ nejčastěji variant v genu CFTR hodnocen pomocí vícestupňového procesu, který zahrnoval

např. laboratorní parametry (průměrná koncentrace chloridů v potu), základní klinické parametry, funkční testy (expres v in vitro buněčných systémech) nebo epidemiologické parametry (analýza přítomnosti variant u přenašečů obligátních heterozygotů u tohoto autosomálně recesivního onemocnění). Výsledky této komplexní analýzy jsou volně dostupné na pravidelně aktualizované webové stránce tohoto projektu. Data pocházející z projektu CFTR2 mohou být velmi cenná pro stanovení diagnózy onemocnění, screeningu novorozenců, testování přenašečů, korelace genotypu s fenotypem a pro mutačně specifické terapie (např. pomocí „CFTR modulace“). V oblasti preimplantační nebo prenatální diagnostiky je stanovení penetrance naprosto zásadní při absenci zjevného „klinického fenotypu“ u plodu, a to nejenom u CF, ale i dalších monogenních onemocnění. V tomto ohledu CF slouží jako vhodný model pro další specifické iniciativy zaměřené na další často vyšetřované geny (např. BRCA1/2), které umožňují zodpovědnou interpretaci patogenetického potenciálu variant nalezených pomocí NGS.