

Facioskapulohumerální svalová dystrofie molekulární podstata a diagnostika

Sedláčková J., Fajkusová L.



Centrum molekulární biologie a genové terapie
Fakultní nemocnice Brno

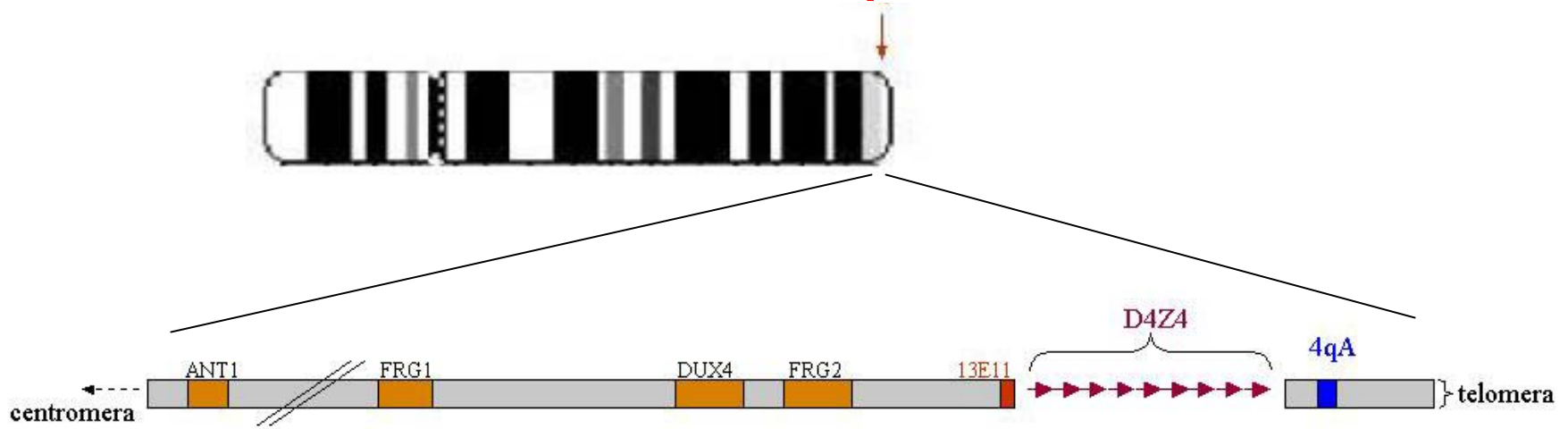
FSHD

facioskapulohumerální svalová dystrofie

- Landouzy a Dejerin (1885)
- třetí nejčastější dědičné svalové onemocnění
- AD
- 1/20 000

Molekulární genetika FSHD

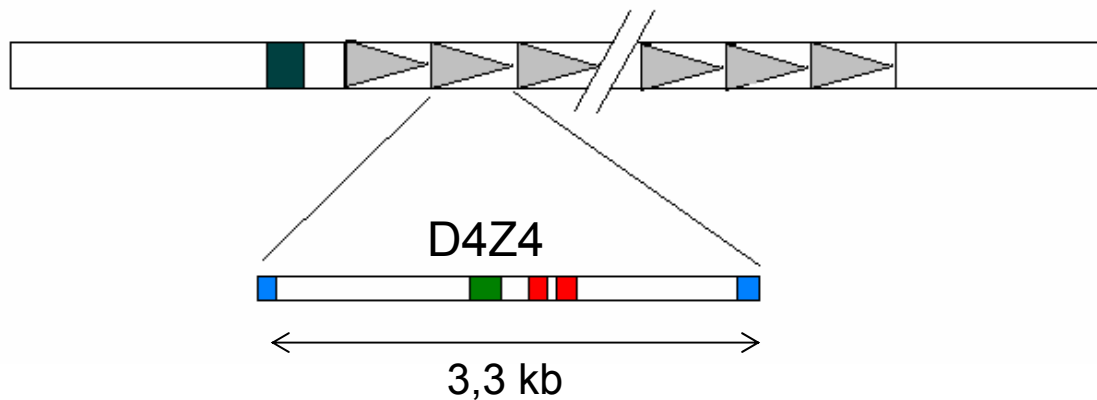
lokus: **4q35** ~ 95% FSHD rodin



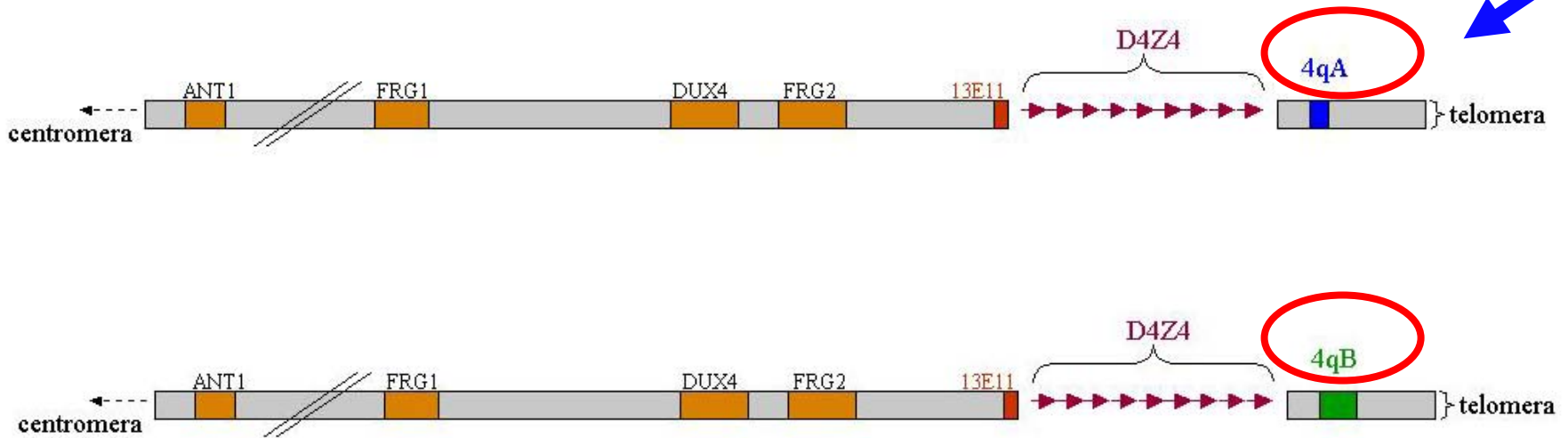
repetice **D4Z4** v populaci 10-100 repetit
FSHD pacienti <10 repetit

D4Z4 repetice

- nejsou součástí žádného genu
- nekódují žádný gen
- homologní sekvence v genomu



2 varianty oblasti 4q



4qA a 4qB: v populaci se stejnou četností

Mechanismus vzniku FSHD

Monogenní onemocnění

FSHD

gen - mutace



protein



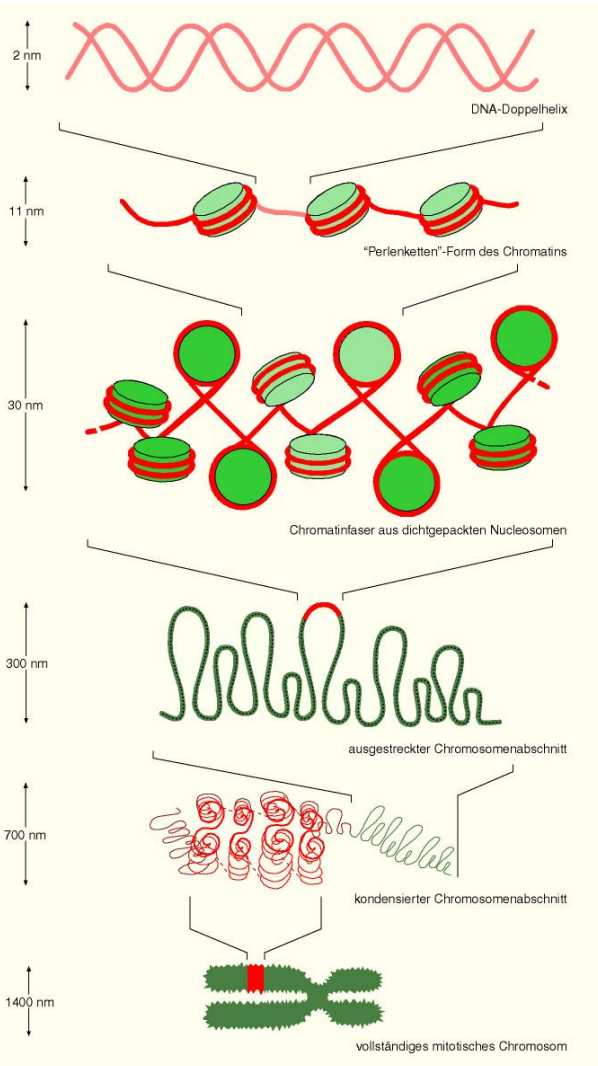
změna (ztráta) funkce proteinu



ovlivnění procesů,
kterých se protein účastní

konformační změny
chromatinu

FSHD a chromatin



Euchromatin – dekondenzovaný stav
transkripčně aktivní



Heterochromatin – kondenzovaný stav
transkripčně neaktivní



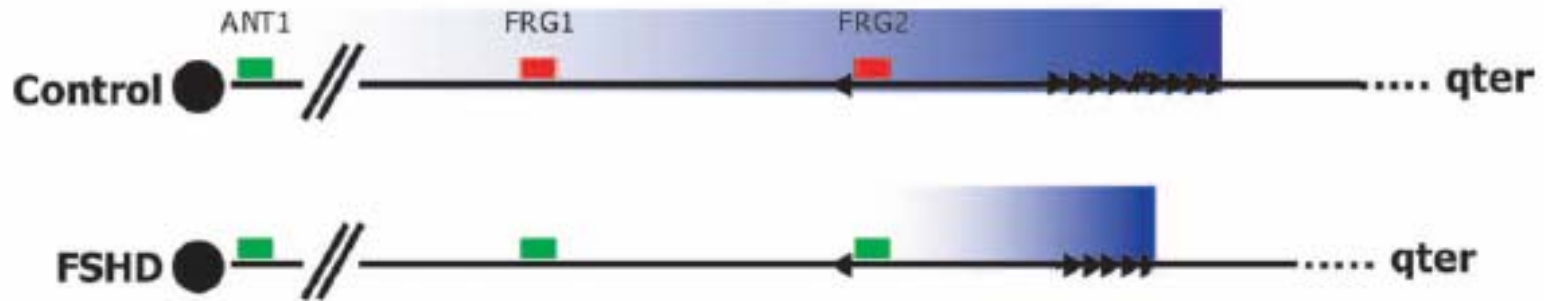
Heterochromatin

Euchromatin

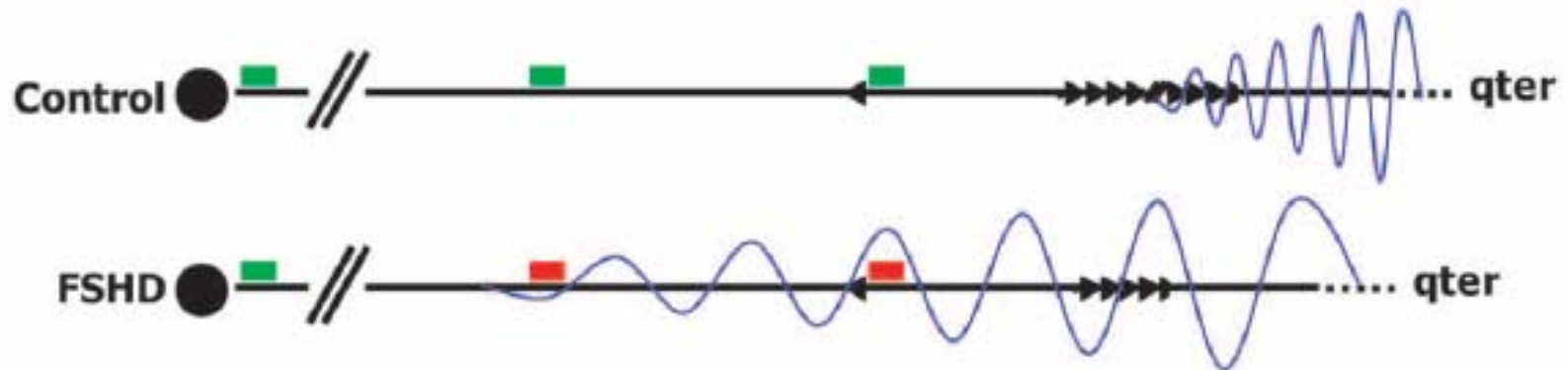


Modely vzniku FSHD

Cis-spreading model

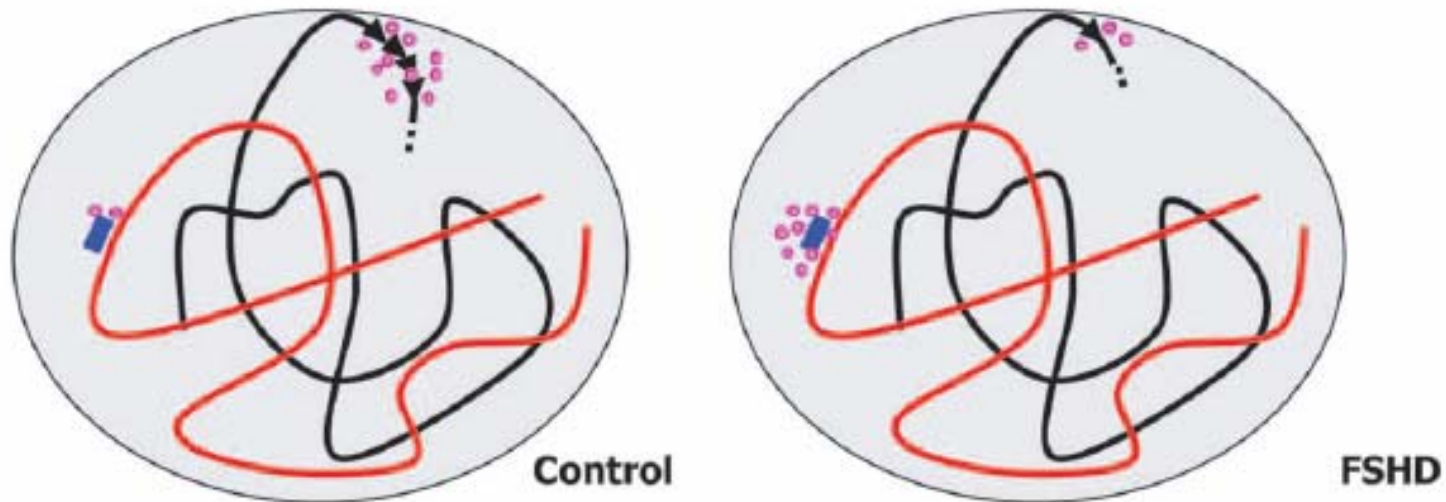


Insulator model



Modely vzniku FSHD

nuclear organization model



Envelope disorders:

primární defekt - protein → sekundární defekt - remodelace chromatinu

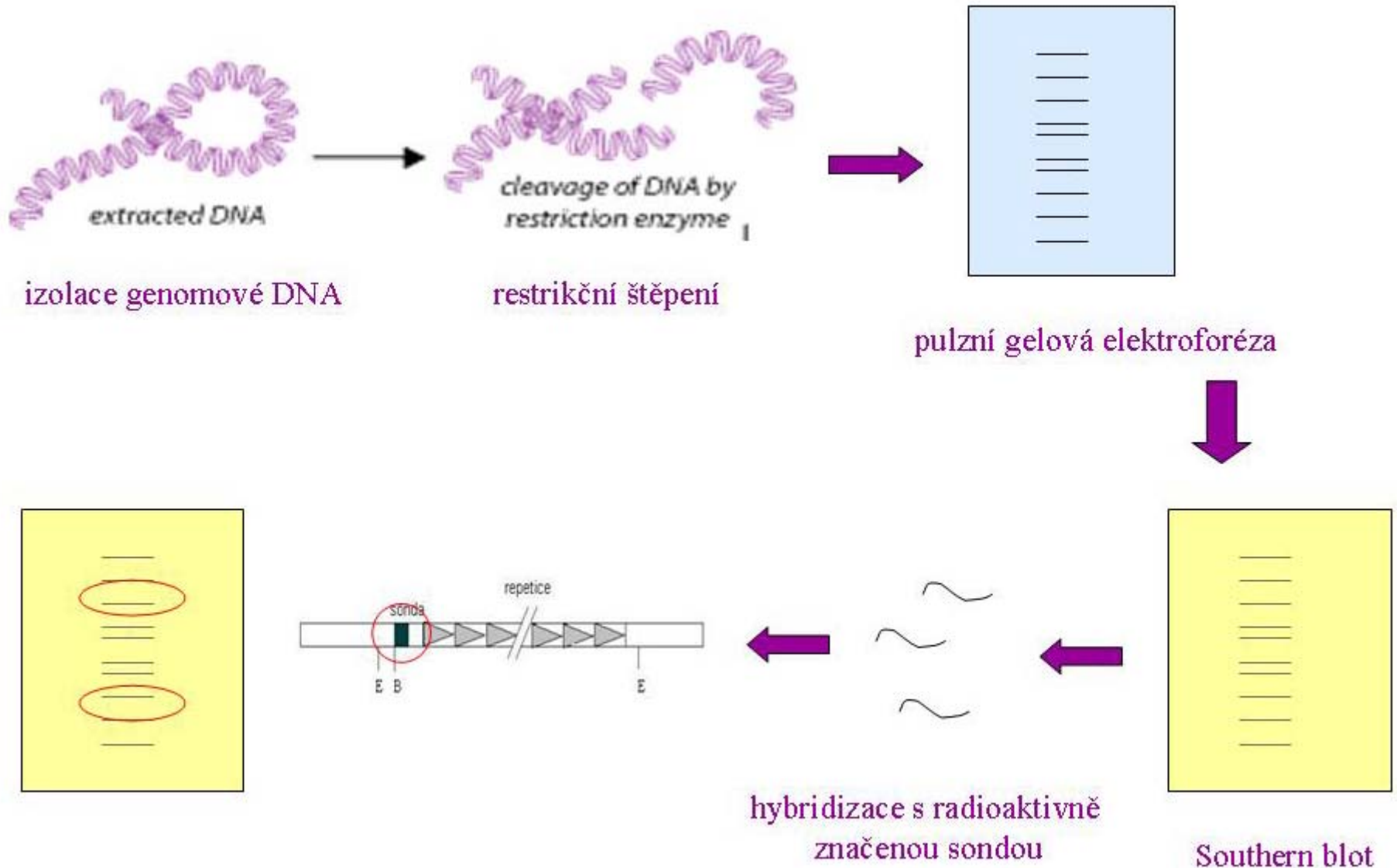
FSHD: primární defekt - remodelace chromatinu

Shrnutí

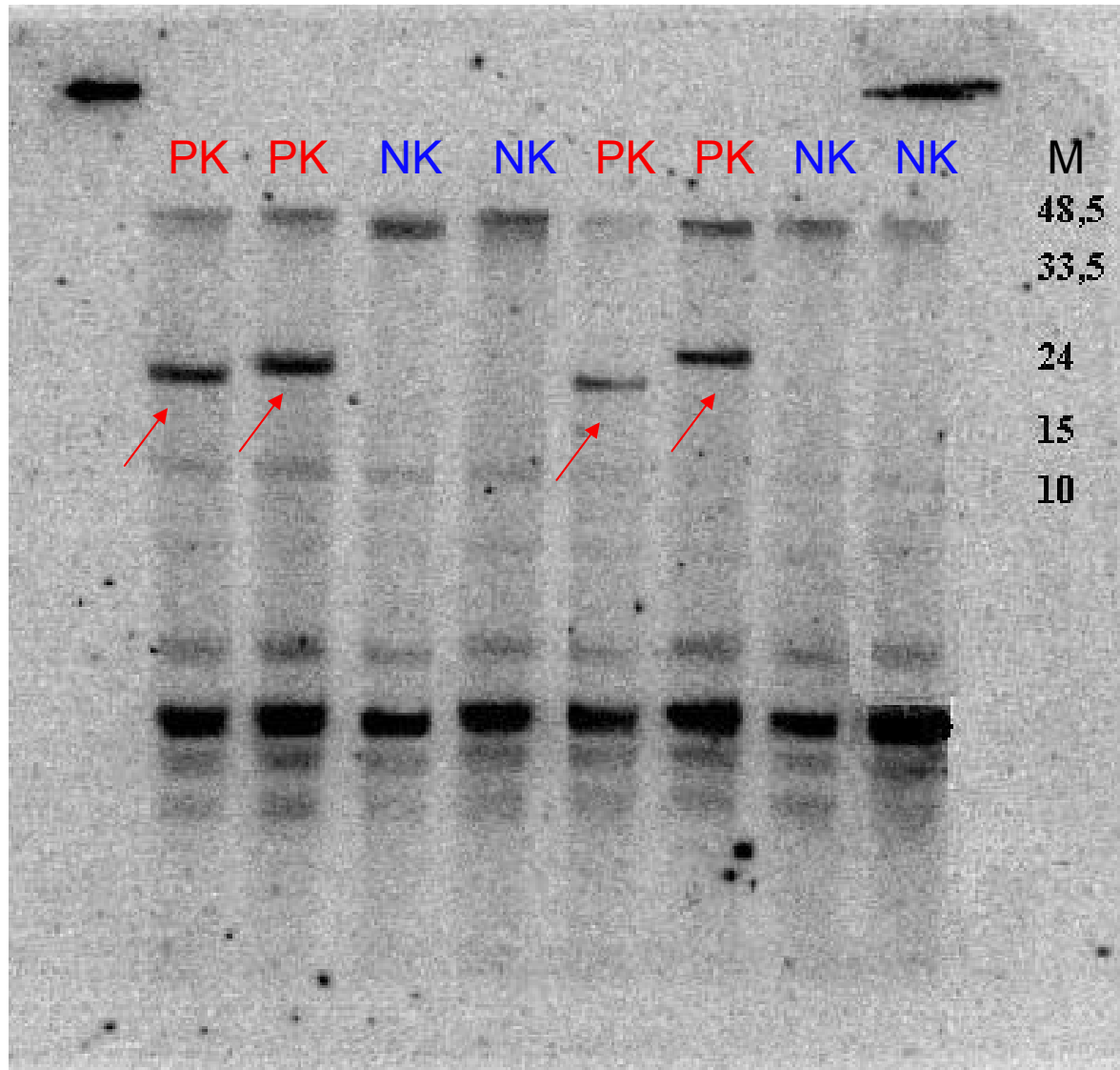
molekulární podstata FSHD

- repetitivní elementy mohou hrát roli při genové regulaci
- role konformace chromatinu a jaderné pozice při genové expresi a regulaci

DNA diagnostika



DNA diagnostika



Komplikace při DNA diagnostice

- somatické mozaiky
- přestavby mezi chromozomy 4 a 10
- alela 4qA x 4qB
- delece místa přisedání sondy

Naše výsledky

30 pozitivních pacientů z 45 suspektních

Korelace počet repetic ~ klinické projevy

nižší počet repetic > nižší věk nástupu
onemocnění

počet repetic ~ závažnost onemocnění

Poděkování

FN v Motole MUDr. Taťána Maříková, CSc.

FN Brno prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.

MUDr. Stanislav Voháňka, CSc.

FN Plzeň MUDr. Ivan Šubrt

MUDr. Zdeňka Roubalová

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze MUDr. Lucie Nováková

doc.MUDr. Miluše Havlová, CSc.

Fakultní Thomayerova nemocnice MUDr. Vladimír Gregor

MUDr. Kamila Světnicová

Masarykova nemocnice, Ústí n. L. MUDr. Josef Kofer

FN s poliklinikou Ostrava MUDr. Pavlína Plevová

Děkuji za pozornost