

# Facioskapuloohumerální svalová dystrofie

## molekulární podstata a diagnostika

Sedláčková J., Fajkusová L.

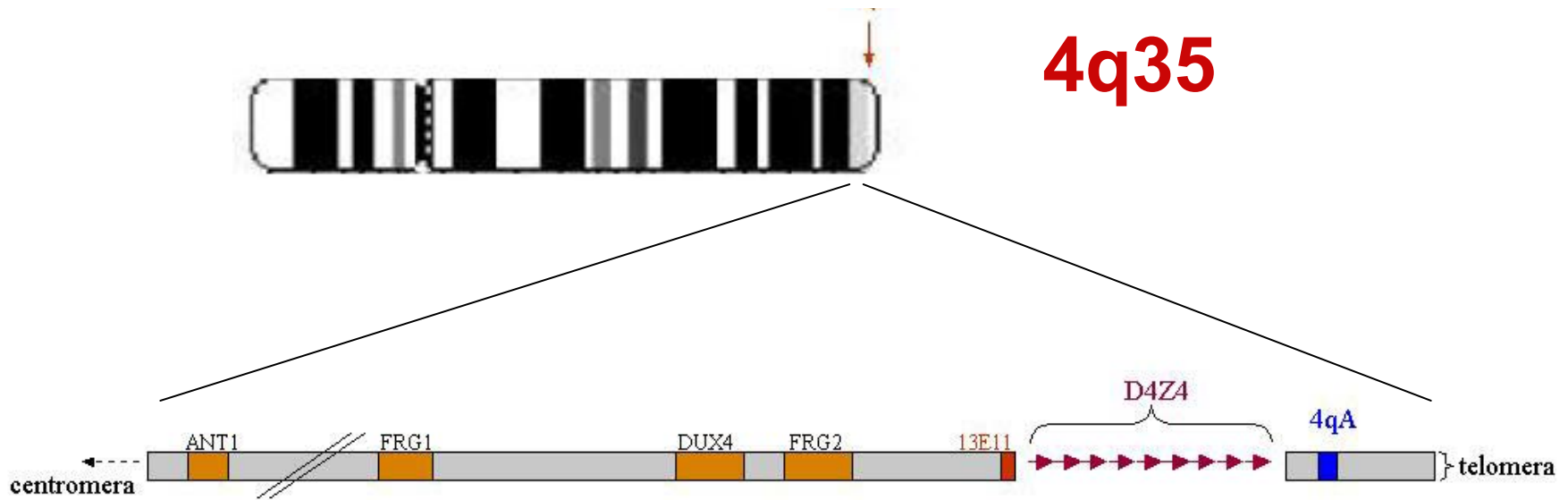


Centrum molekulární biologie a genové terapie  
Fakultní nemocnice Brno

# FSHD

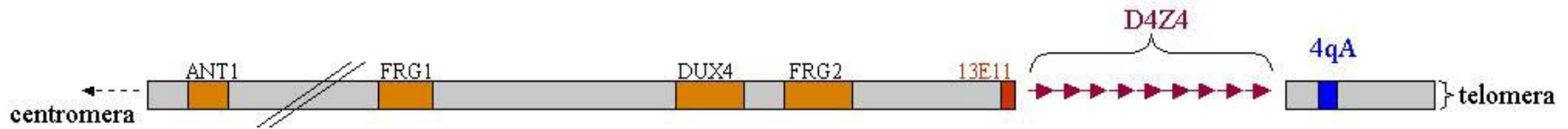
## facioskapulohumerální svalová dystrofie

- Landouzy a Dejerin (1885)
- Molekulární podstata - 1990s:

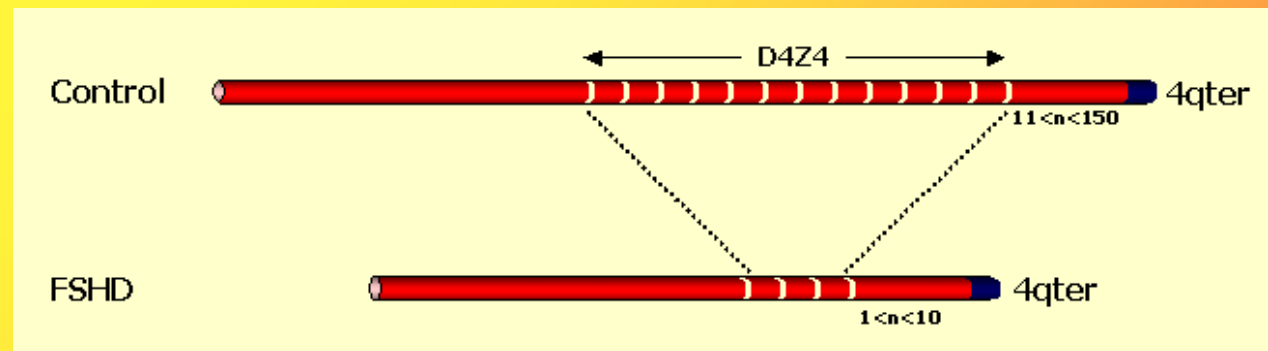


# Molekulární genetiká FSHD

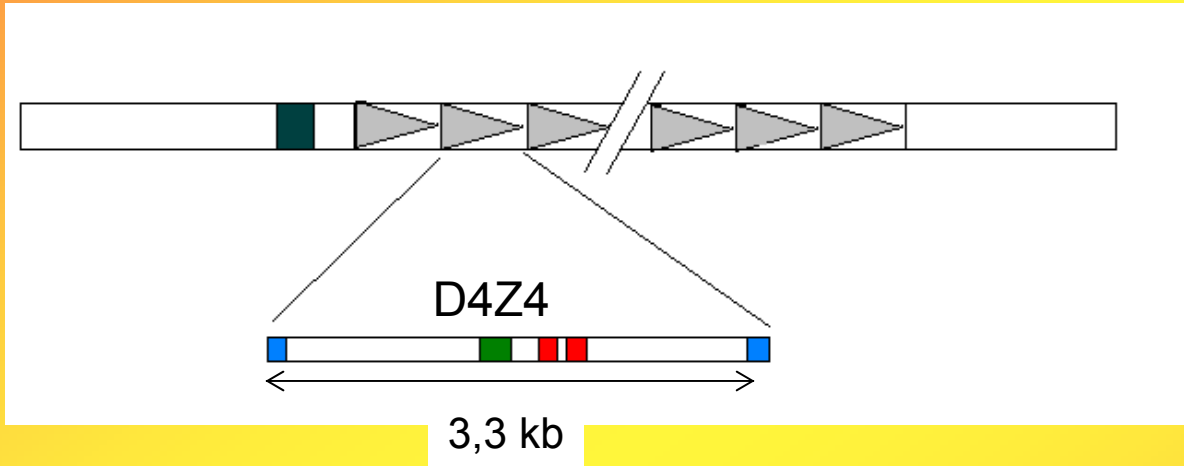
lokus: 4q35 ~ 95% FSHD rodin



**repetice D4Z4** v populaci 11-100 repetice  
FSHD pacienti <10 repetice

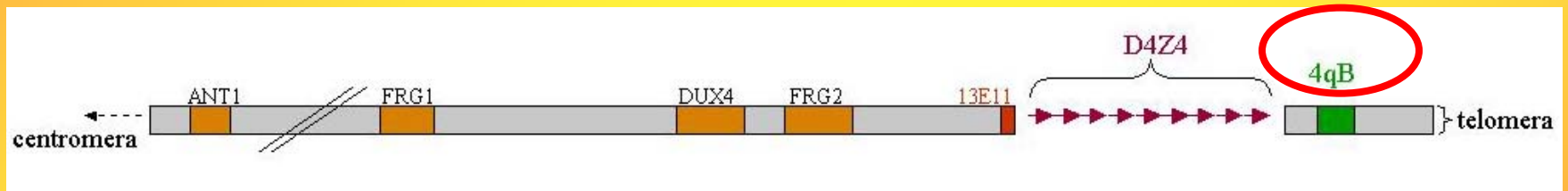
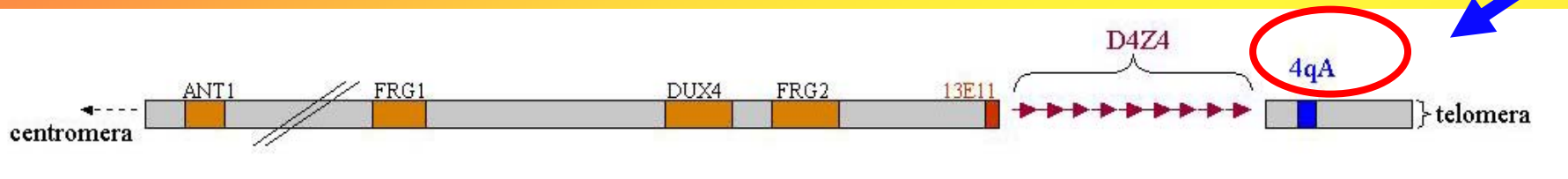


# D4Z4 repetice



- nejsou součástí žádného genu
- nekódují žádný gen
- homologní sekvence v genomu (chromozom 10)

# 2 varianty oblasti 4q



4qA a 4qB: v populaci se stejnou četností

**FSHD ~ 4qA**

# Vznik FSHD

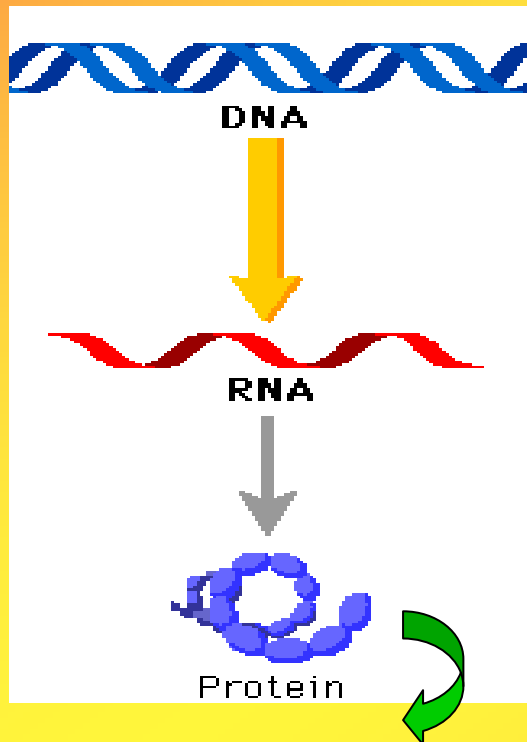


**1. Snížený počet repetit D4Z4**

**2. Alelická varianta 4qA**

# Mechanismus vzniku FSHD

Klasické monogenní onemocnění



Změna (ztráta) funkce proteinu



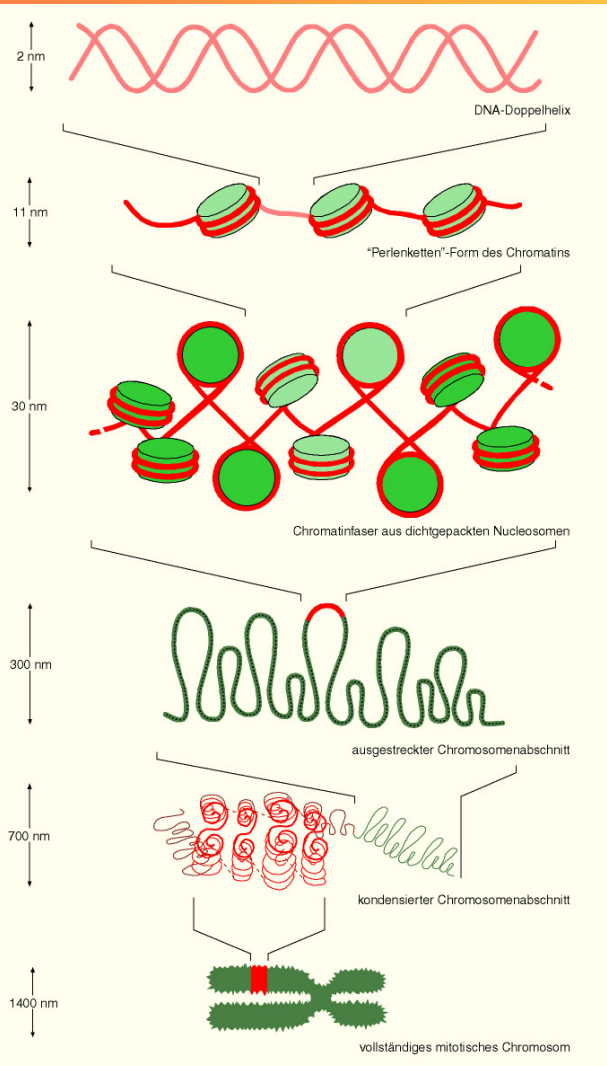
FSHD

Snížený počet repetit D4Z4  
Alelická varianta 4qA



změna struktury chromatinu  
změna úrovně metylace  
změna jaderné organizace

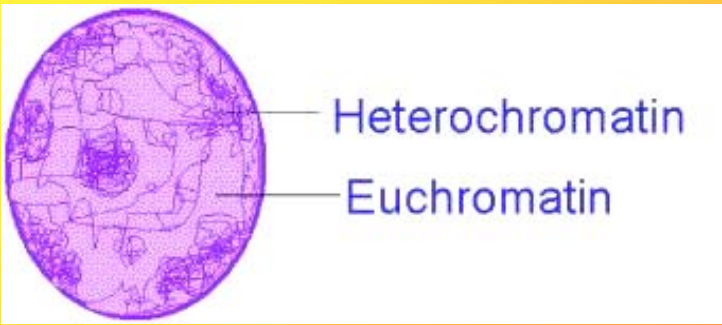
# 1. FSHD a chromatin



**Euchromatin** – dekondenzovaný stav transkripčně aktivní



**Heterochromatin** – kondenzovaný stav transkripčně neaktivní

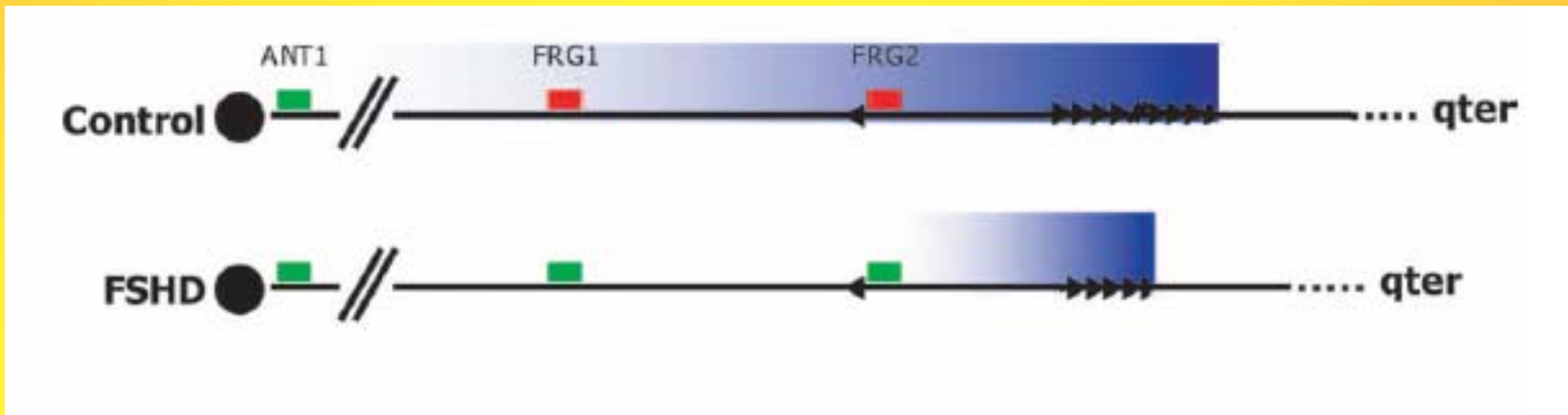




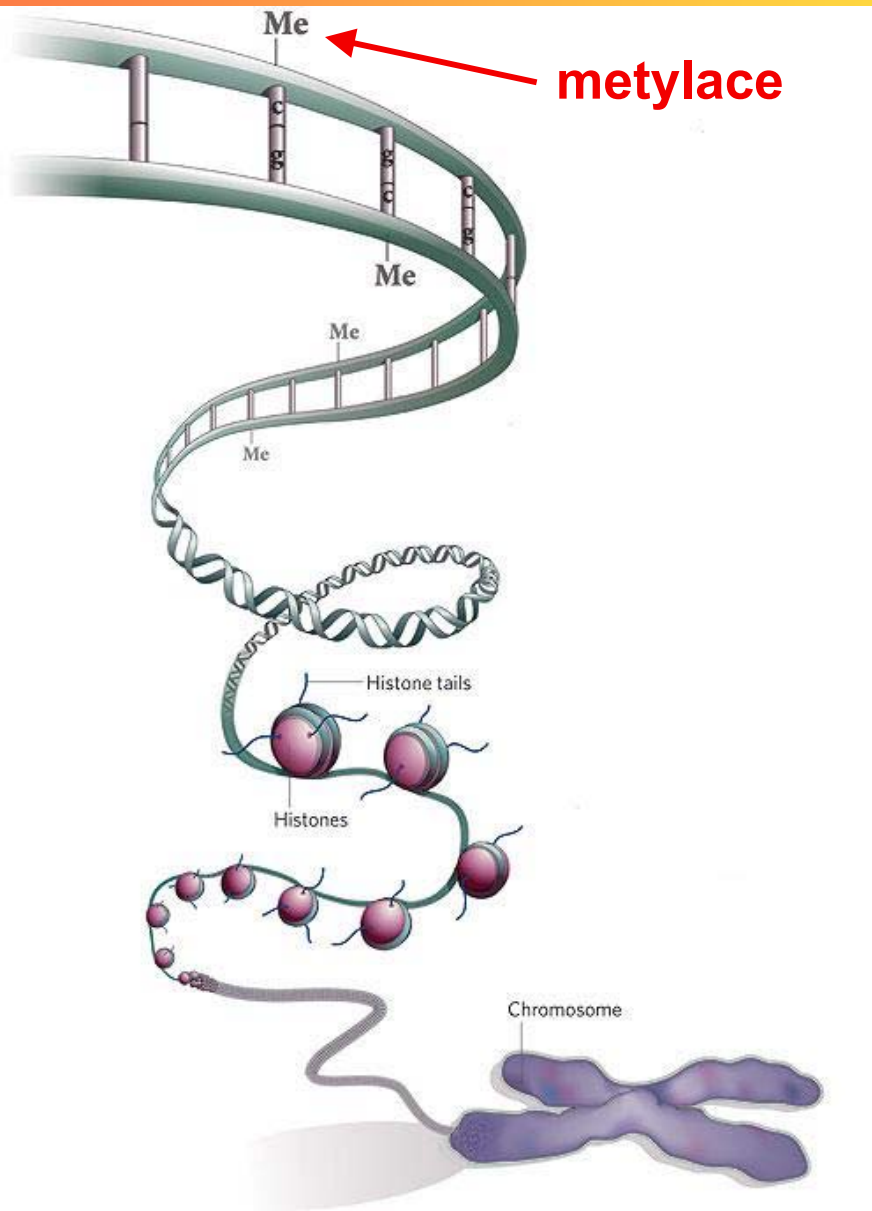
# 1.FSHD a chromatin

Remodelace chromatinu:

heterochromatin → euchromatin



## 2. FSHD a metylace



### Metylace DNA

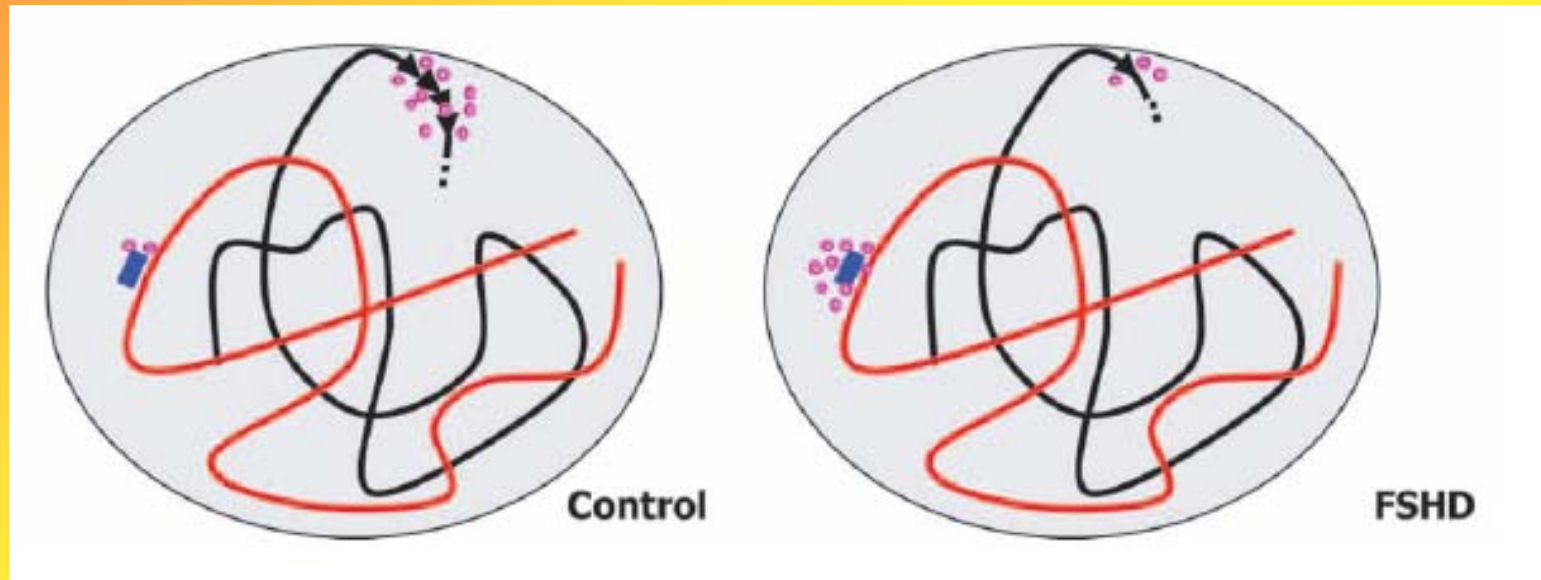
- modifikace DNA
- zpravidla vede k inaktivaci genu
- regulátor genové funkce

FSHD:

Repetice D4Z4  
hypometylovány



### 3. FSHD a jaderná organizace



Envelope disorders:

primární defekt - protein

sekundární defekt - remodelace chromatinu

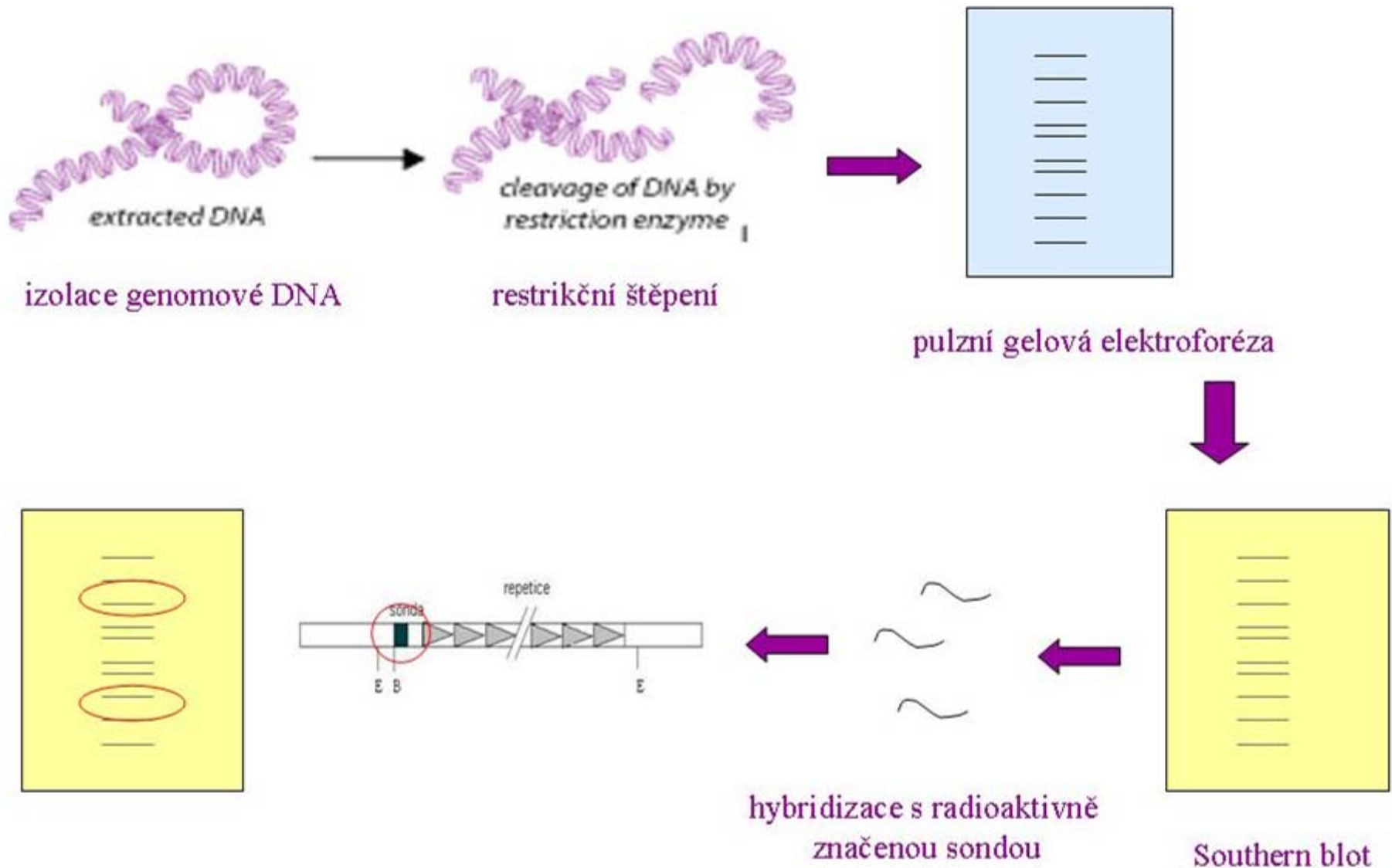
FSHD: primární defekt - remodelace chromatinu

# DNA diagnostika FSHD

## Metodika:

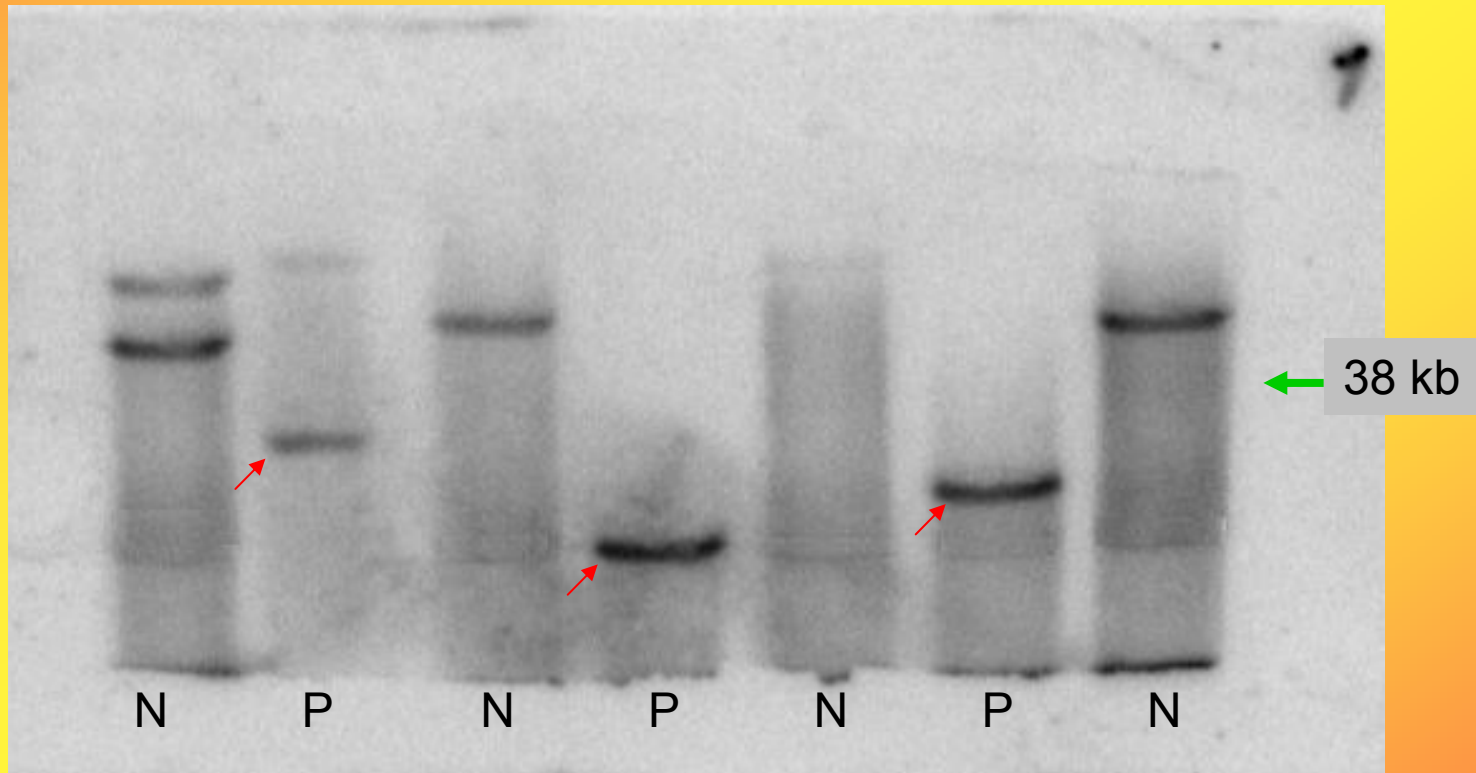
- Izolace DNA
- Štěpení DNA
- Pulzní elektroforéza (PFGE)
- Southern blot
- Hybridizace s radioaktivně značenou sondou

# DNA diagnostika FSHD metodika



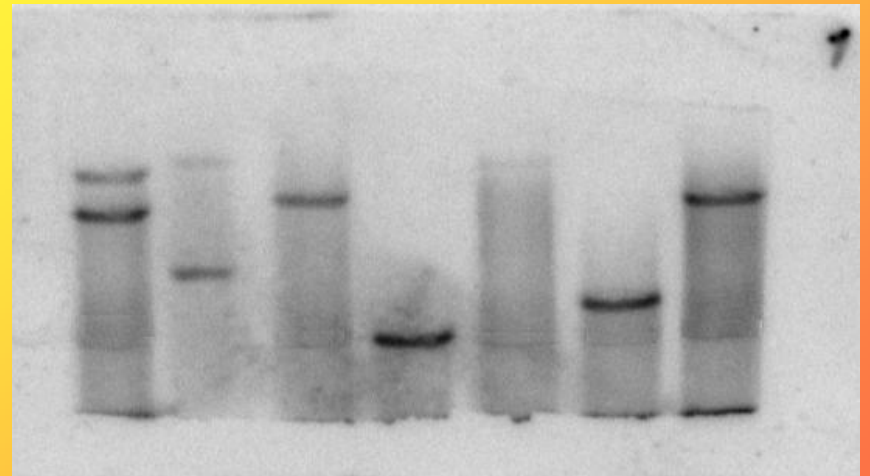
# DNA diagnostika FSHD

## metodika - výsledky



# Komplikace při DNA diagnostice

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



# Naše výsledky

91 pozitivních pacientů z 125 suspektních

## Korelace počet repetice ~ klinické projevy

- nižší počet repetice > nižší věk nástupu onemocnění
- rodiny se stejným počtem repetice ~ fenotypová variabilita



# Poděkování

MUDr. Josef Bednařík  
MUDr. Renata Gaillyová  
MUDr. Vladimír Gregor  
MUDr. Miluše Havlová  
MUDr. Josef Kofer  
MUDr. Martina Langová  
MUDr. Taťána Maříková  
MUDr. Radim Mazanec  
MUDr. Lucie Nováková

MUDr. Pavlína Plevová  
MUDr. Zdeňka Roubalová  
MUDr. Pavla Solařová  
MUDr. Kamila Světnicová  
MUDr. Alena Šantavá  
MUDr. Simona Širůčková  
MUDr. Ivan Šubrt  
MUDr. Stanislav Voháňka  
MUDr. Petr Vondráček