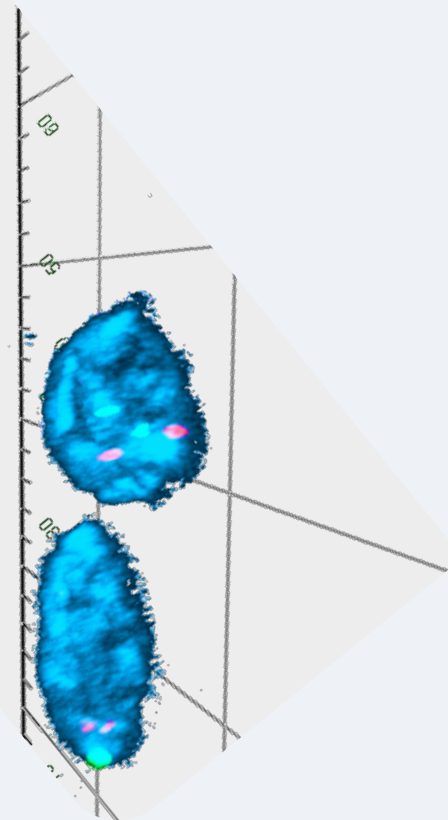
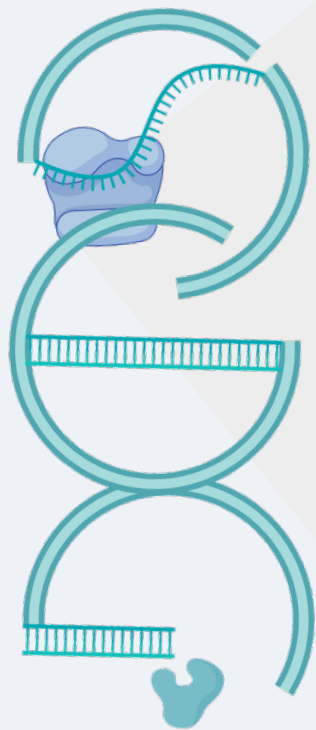


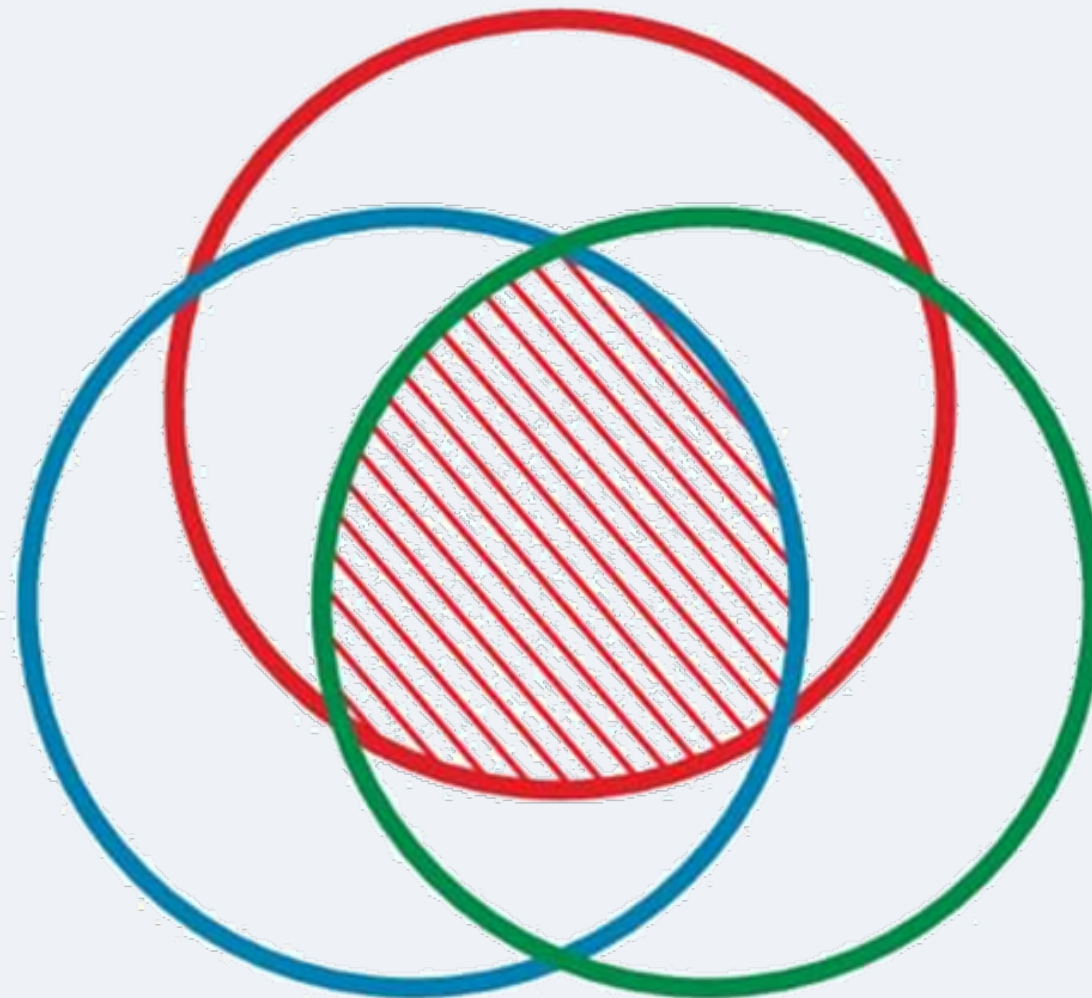
GENETIKAI ÚJDONSÁGOK



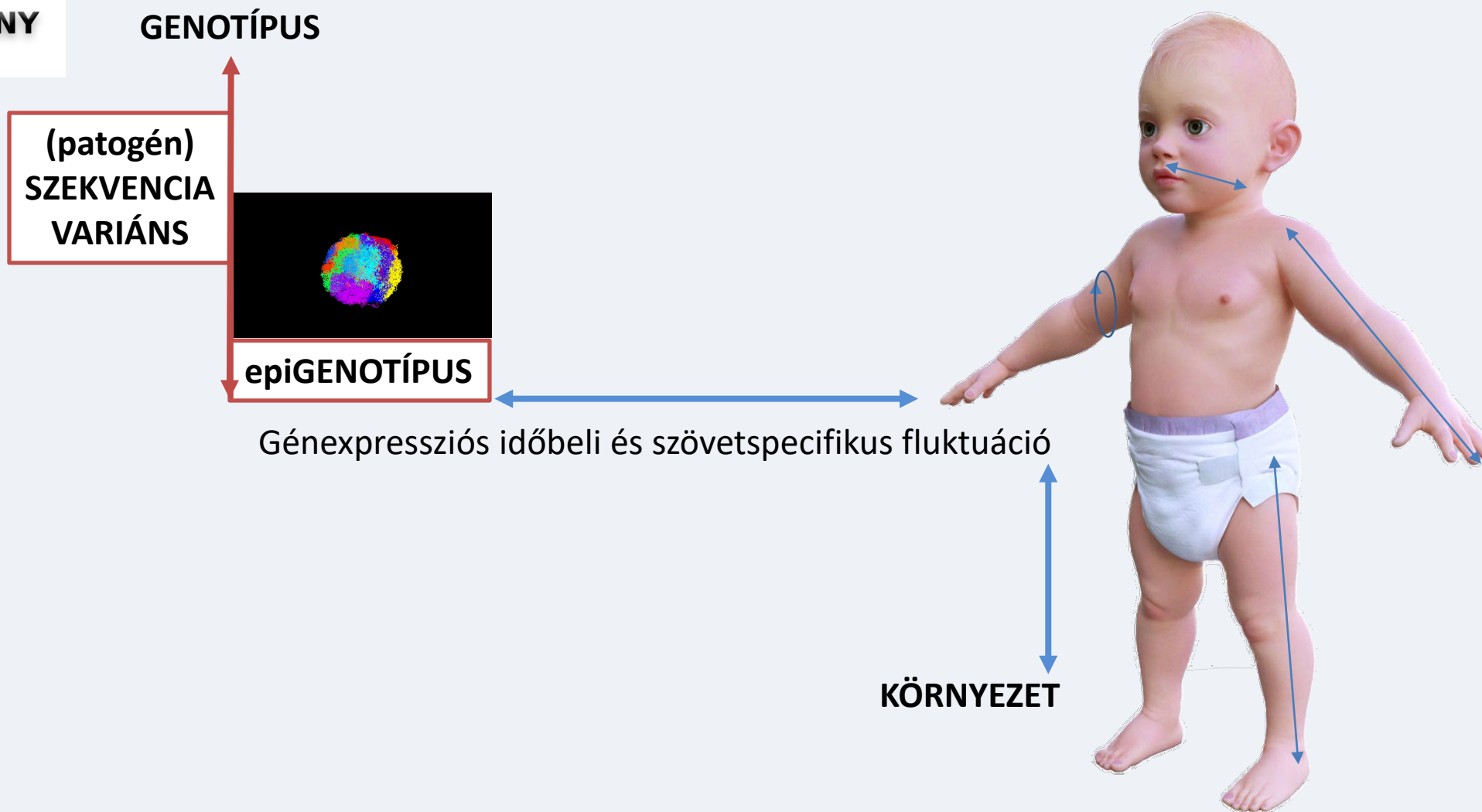
2021.09.29.

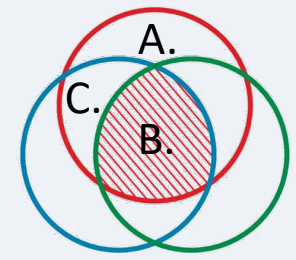
KLINIKAI KÉP (FENOTÍPUS)

GENOM

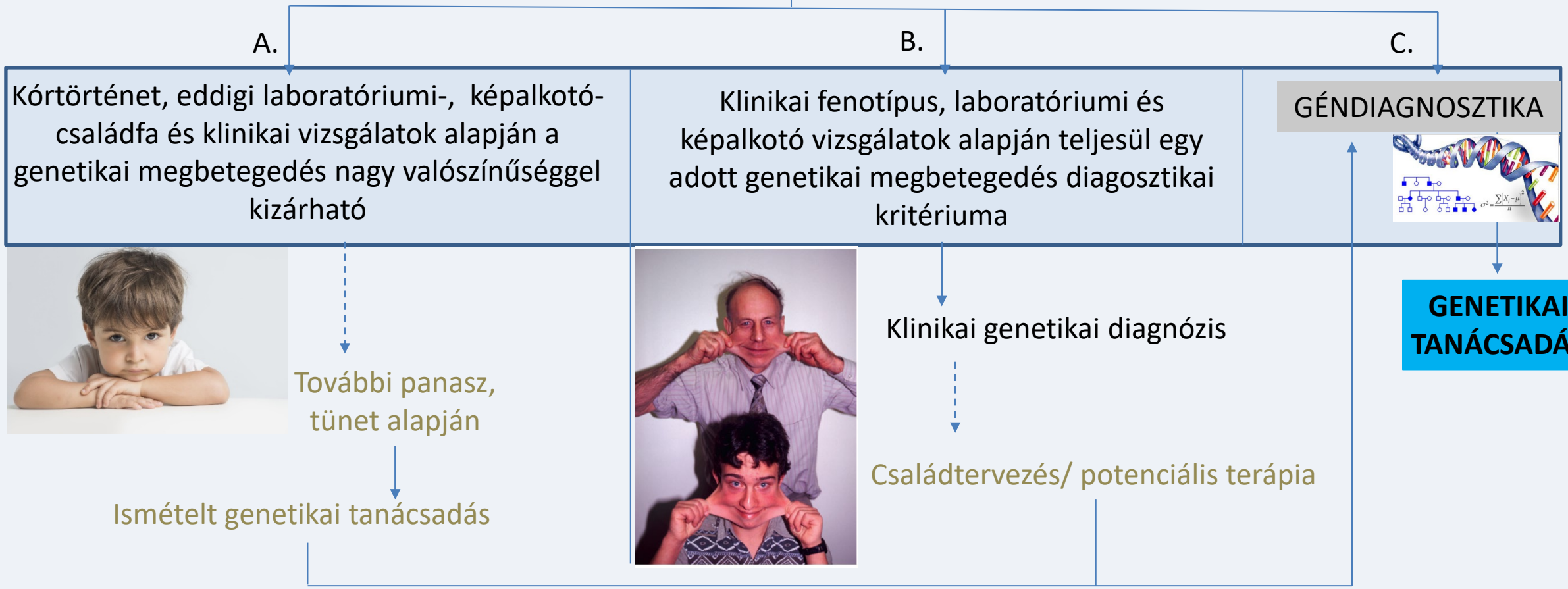


EPIGENOM





GENETIKAI TANÁCSADÁS



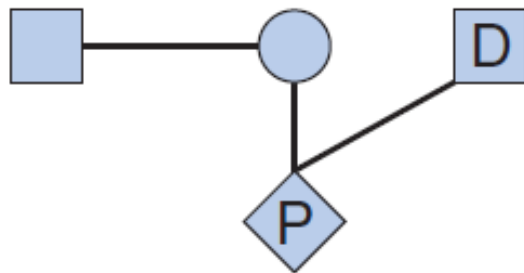
CSALÁDFA ANAMNÉZIS



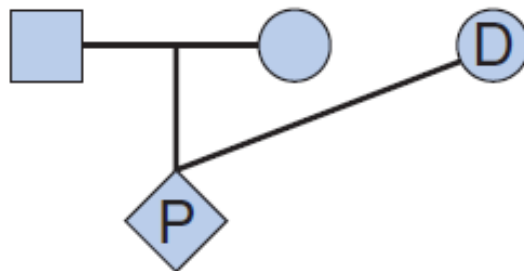
- I. PROBANDUS/PROBANDA/INDEX PÁCIENS: TERHESSÉG, SZÜLÉS, PERINATÁLIS ESEMÉNYEK, SZOMATIKUS ÉS MENTÁLIS FEJLŐDÉS
- II. ELSŐ FOKÚ ROKONOK (50%-OS GENOMÁLLOMÁNY EGYEZÉS): FENOTÍPUS ÉS KÓRKÉPEK
- III. KÉRDÉSEKET TESZÜNK FEL A BETEGSÉG CSALÁDI ELŐFORDULÁSÁNAK TISZTÁSÁRA:
 - I. SZENVED-E VALAKI A CSALÁDBAN HASONLÓ ELVÁLTOZÁSOKBAN?
 - II. VAN-E A CSALÁDBAN ÖRÖKLŐDŐ BETEGSÉG?
 - III. ELŐFORDULT-E A CSALÁDBAN SPONTÁN VETÉLÉS, HALVASZÜLETÉS VAGY GYERMEKTELENSÉG?
 - IV. SZENVED-E VALAKI RITKABETEGSÉGBEN?
 - V. MEGHALT-E VALAKI TISZTÁZATLAN BETEGSÉG MIATT?
- IV. VAN-E ROKONHÁZASSÁG A CSALÁDBAN?

Asszisztált reprodukció jelölése a családfán:

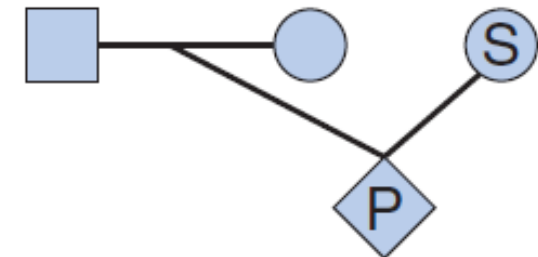
Spermium donor



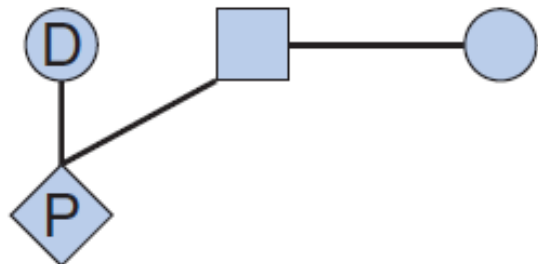
Petesejt donor



Béranya



Béranya és petesejt donor

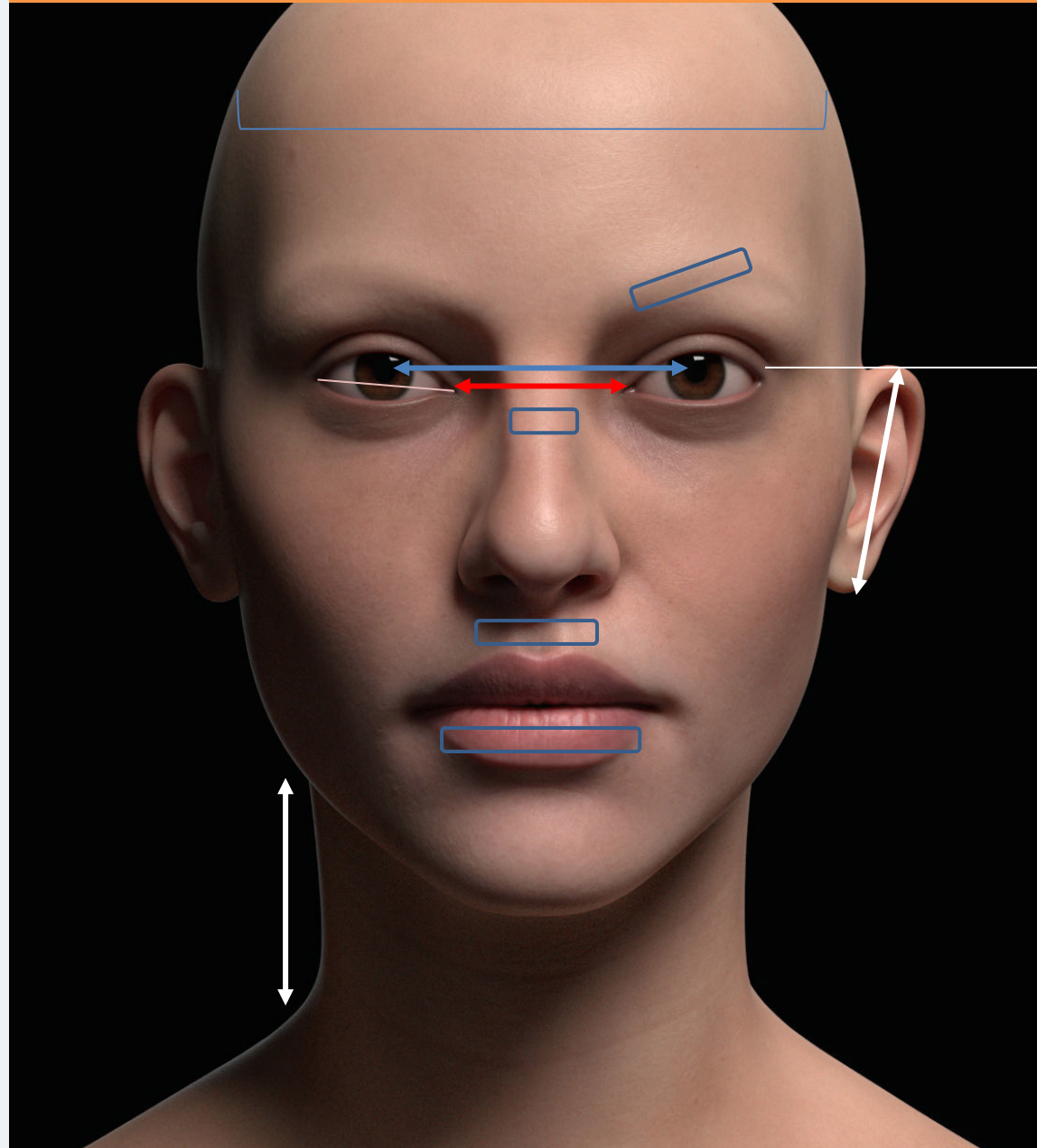


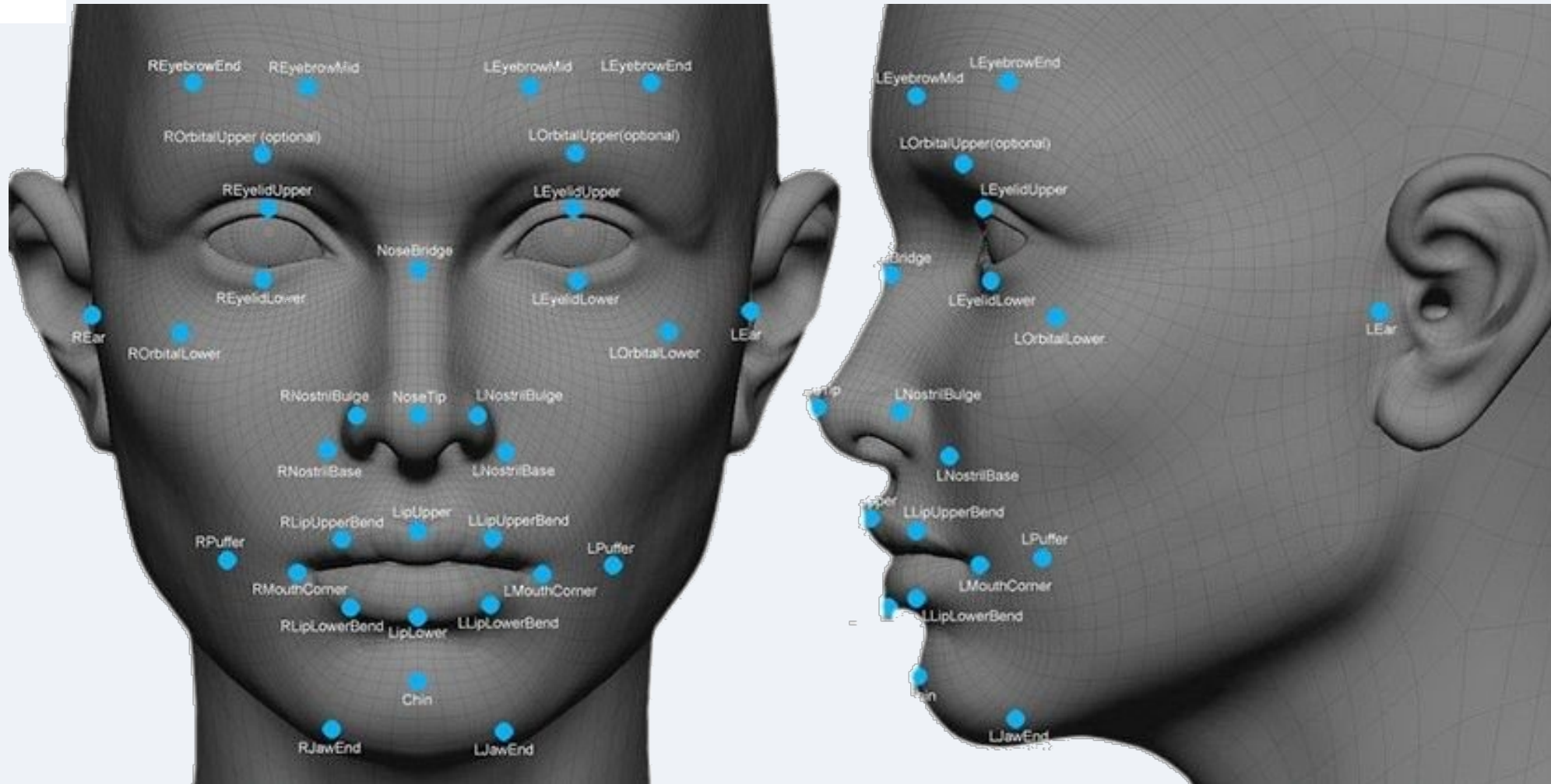


MINOR ANOMÁLIA TÉRKÉPEZÉS

Dysmorphia megítéléséhez szükséges mérések:

1. Testmagasság
2. Karok távolsága
3. Testsúly
4. Alsó szegmens (a pubis felső széléig; m.k.o.)
5. Felső szegmens = testmagasság – also szegmens; m.k.o.
6. Interpupilláris távolság
7. Belső szemzúgok távolsága
8. Philtrum-mandibularis szög távolság, mko.
9. Fejkörfogat
10. Testis térfogata
11. Fül hossza





CHARGE Syndrome

FDNA

FACIAL GESTALT



FDNA.COM

PHENOTYPES

Retina-choroid
Stenosis
Hyposmia
Growth deficiency
Developmental
delay

...



GENES

SEMA3E
CHD7

...



MESTERSÉGES INTELLIGENCIA-ALAPÚ FENOTÍPIZÁLÁS



Ehlers-Danlos
Syndrome, Type VII,
Autosomal Dominant



Fabry Disease



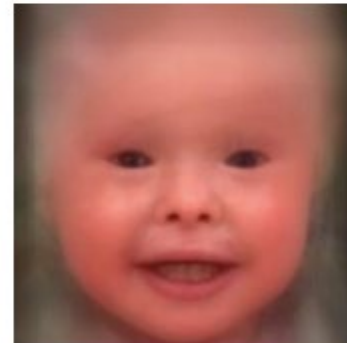
Coffin-Siris
Syndrome



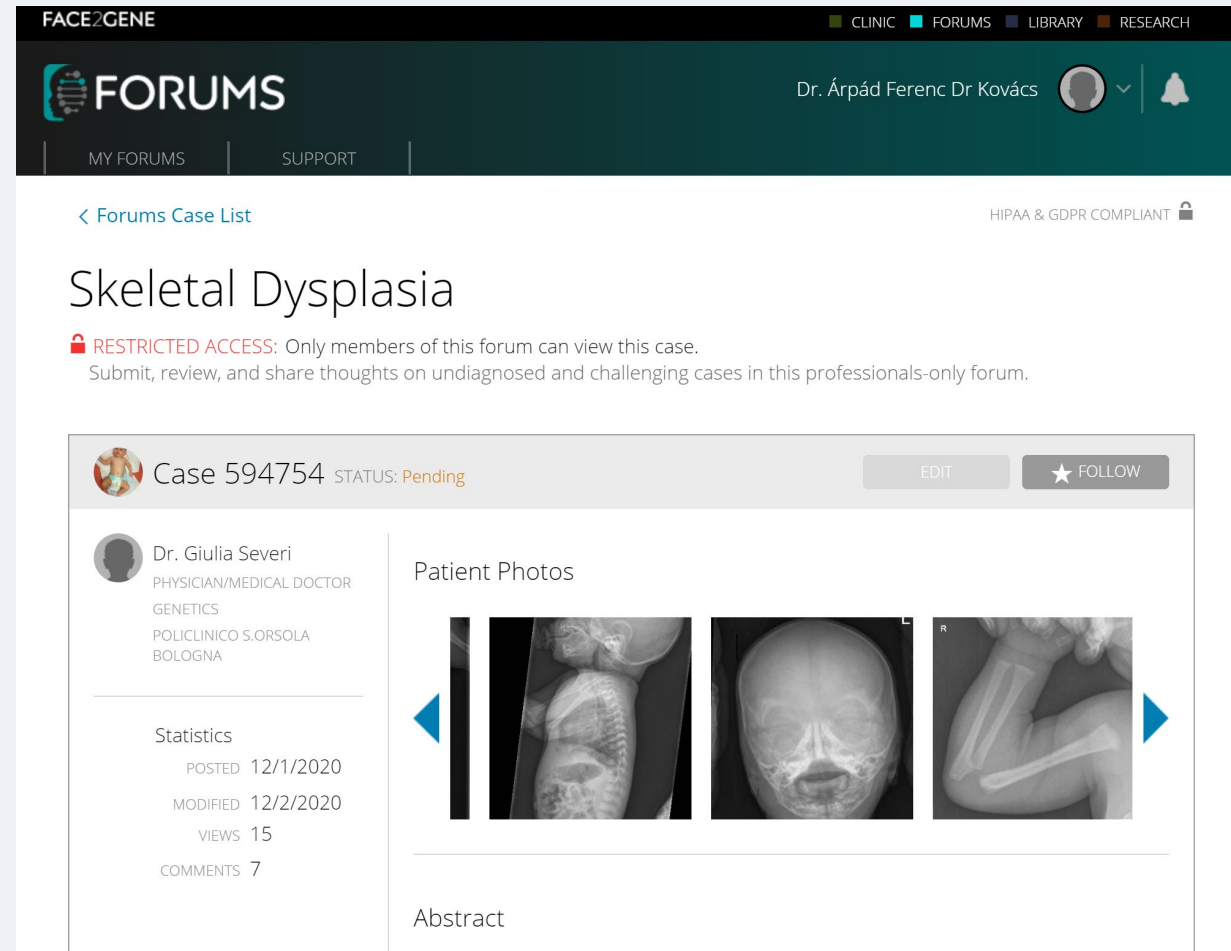
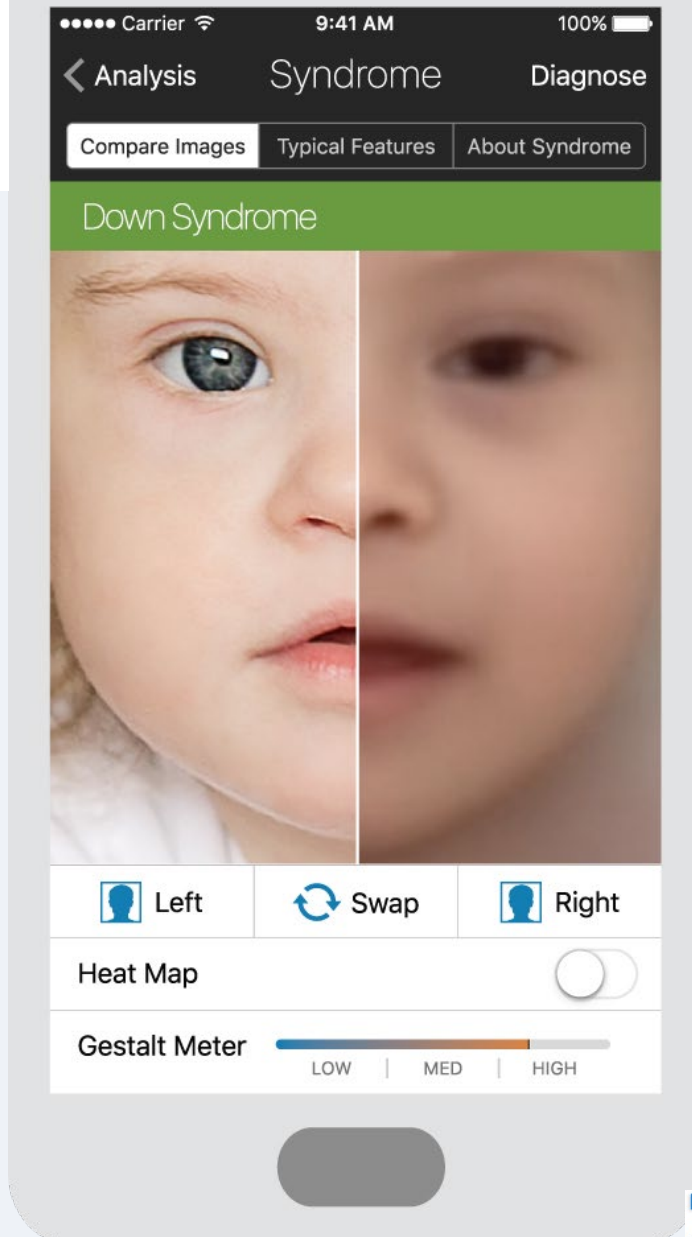
Incontinentia
Pigmenti



Cutis Laxa,
Autosomal Recessive

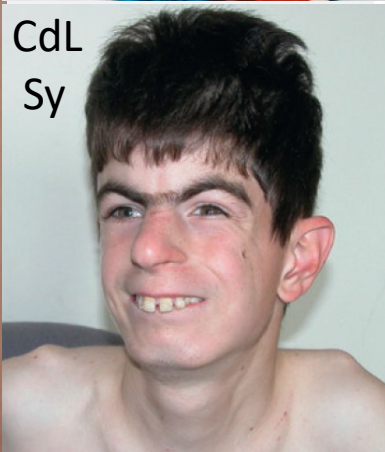
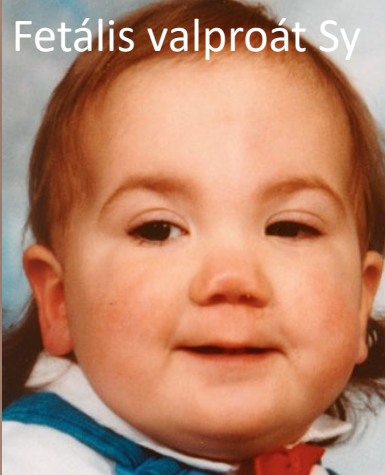


Ichthyosis, Congenital,
Autosomal Recessive



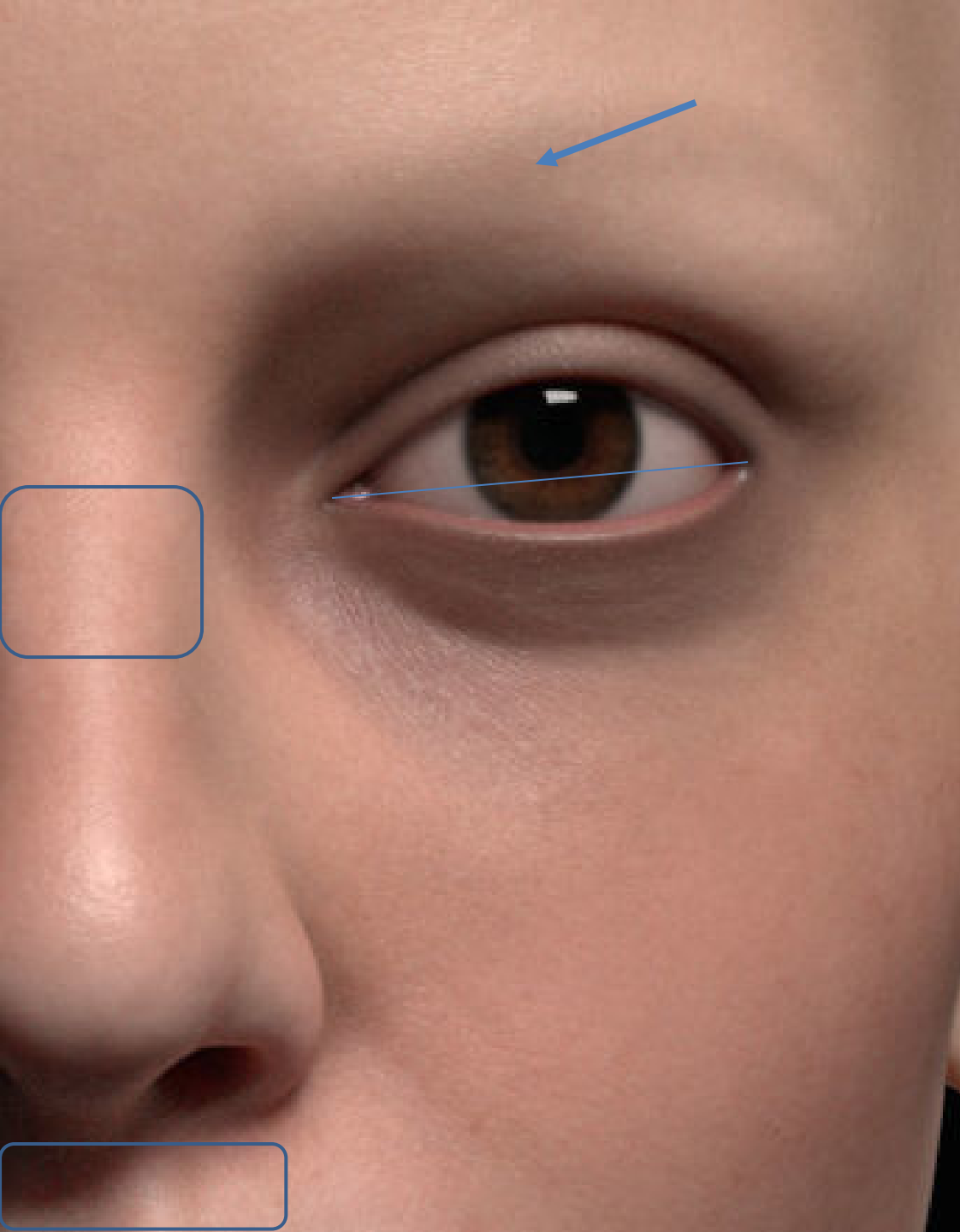


Fetális valproát Sy



CFC Sy





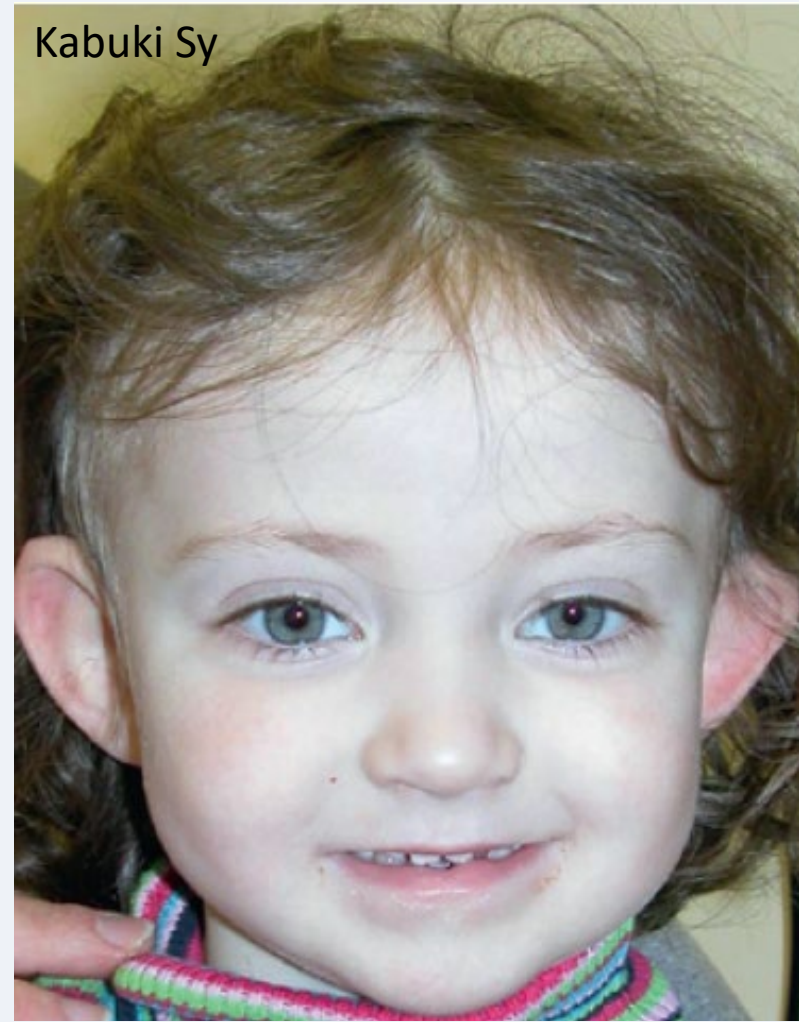
Wolf-Hirschhorn Sy



Down Sy

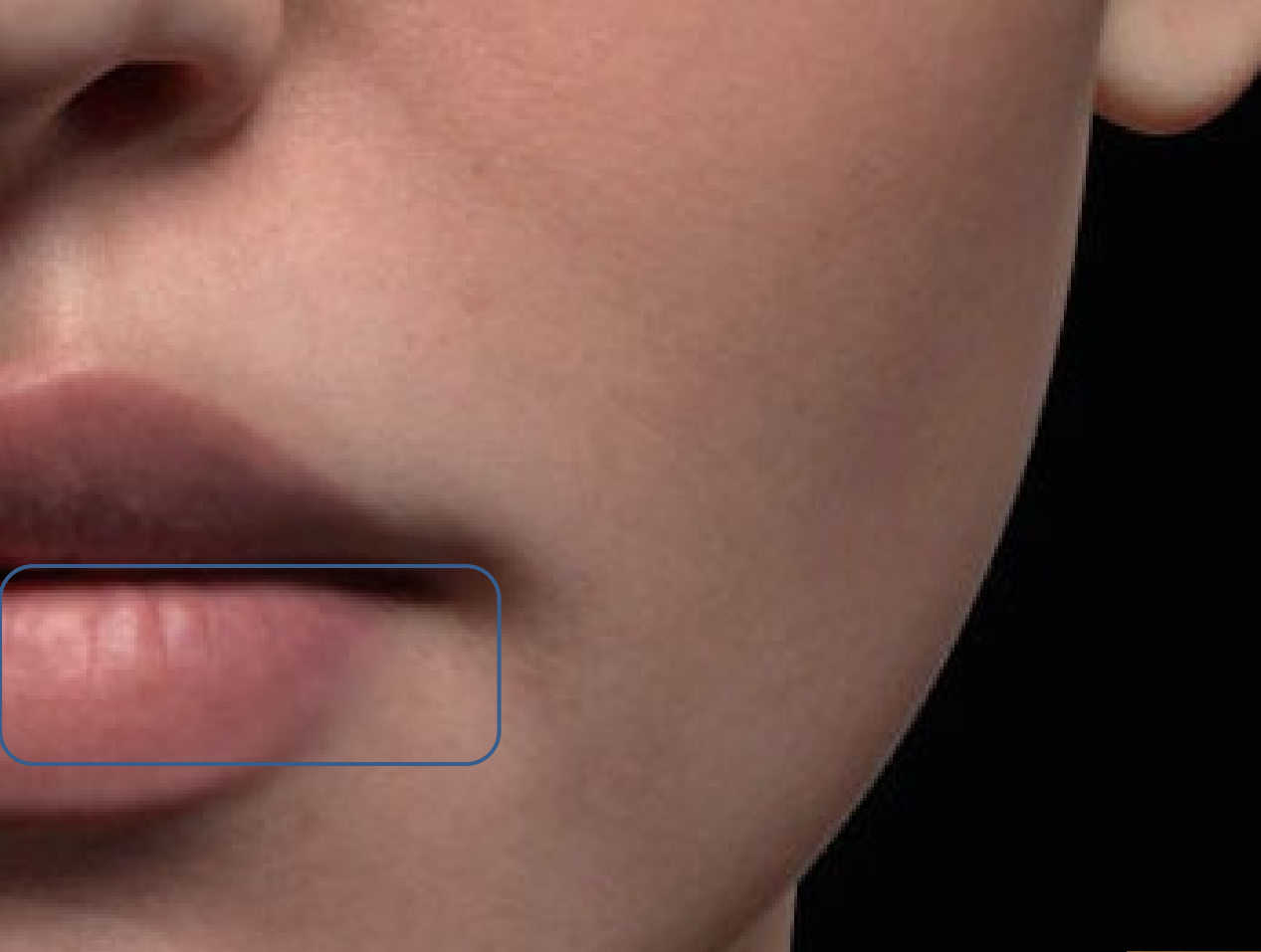


Kabuki Sy



Ataxia telangiectasia

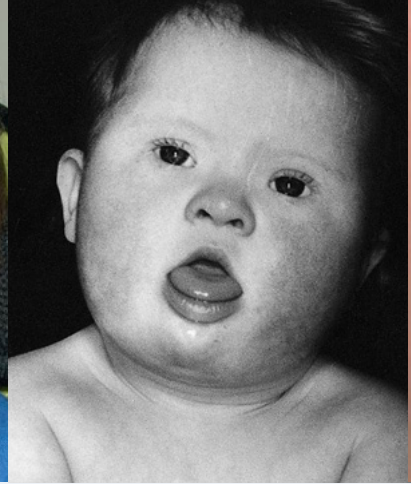




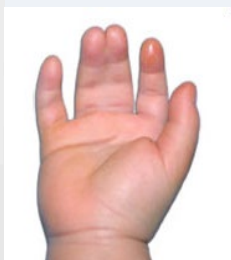
PJ Sy

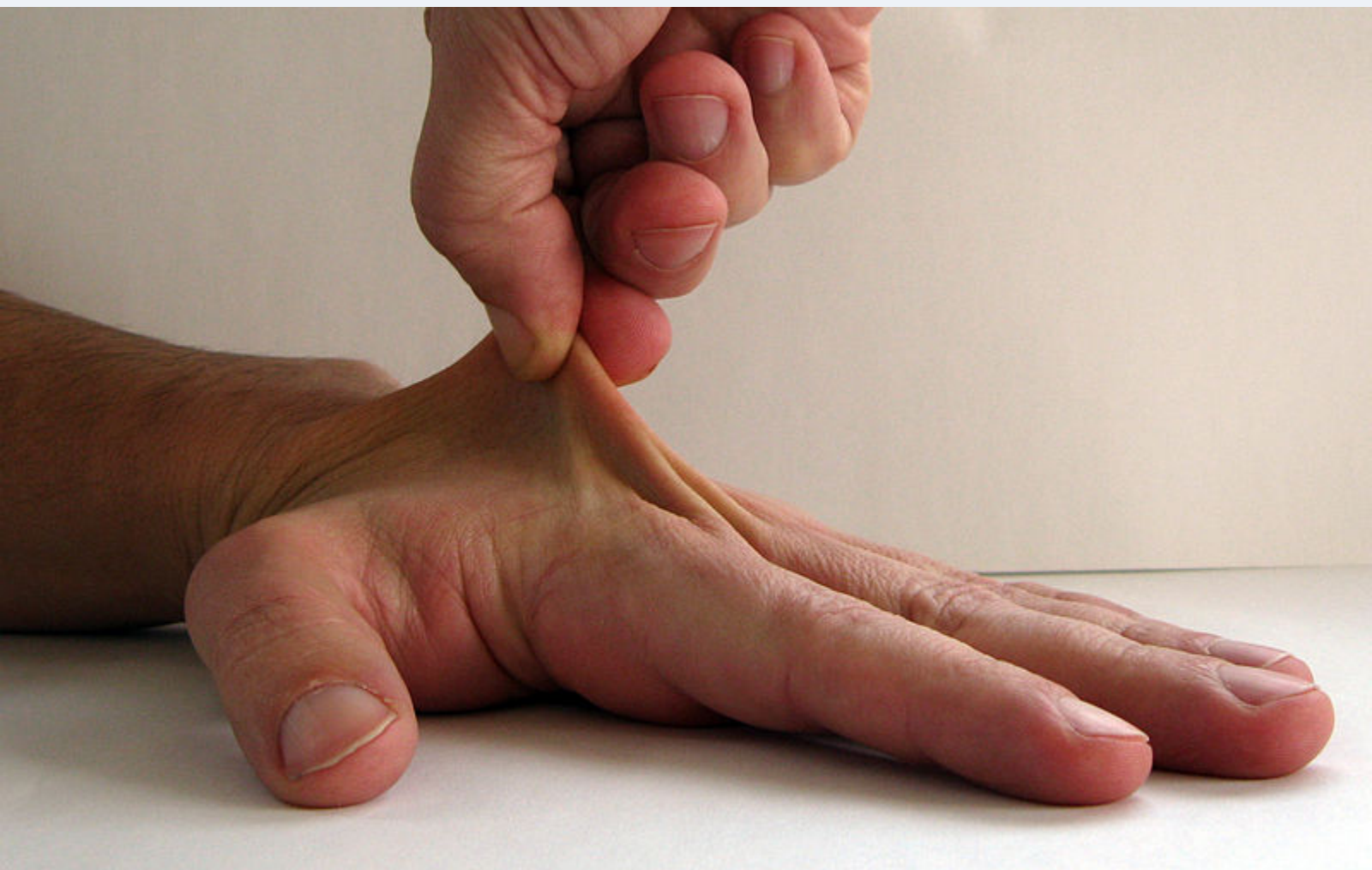


Angelman Sy

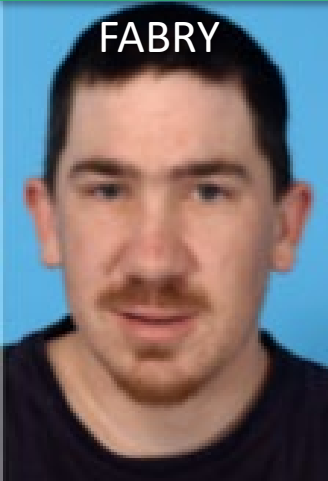


Hereditær hemorragias telangiectasia









FABRY



PROPION ACIDÉMIA



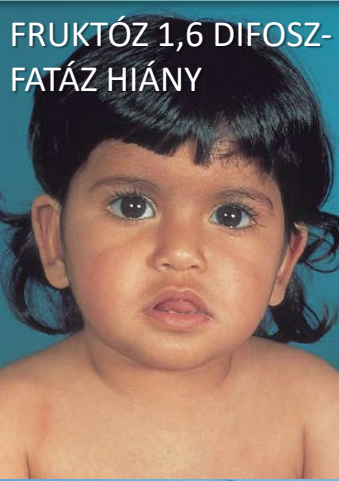
BIOTINIDÁZ HIÁNY



FENILKETONURIA



HMG-CoA LIÁZ HIÁNY



FRUKTÓZ 1,6 DIFOSZ-
FATÁZ HIÁNY



SANFILIPPO



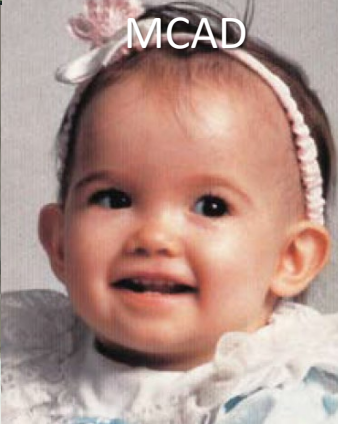
TAY-SACHS



GAUCHER



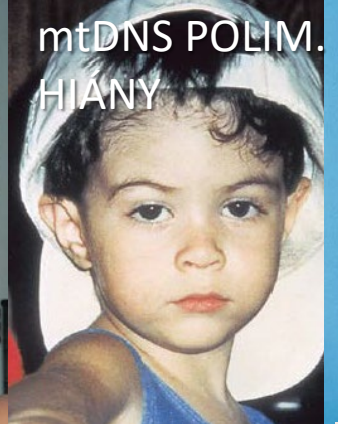
ORNITIN TRANZ-
KARBAMILÁZ HIÁNY



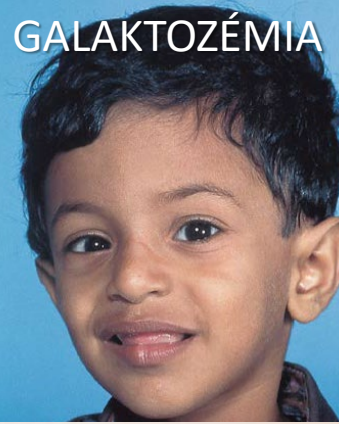
MCAD



MERRF



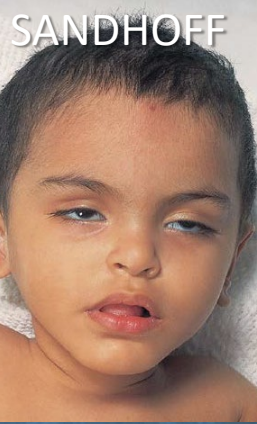
mtDNS POLIM.
HIÁNY



GALAKTOZÉMIA



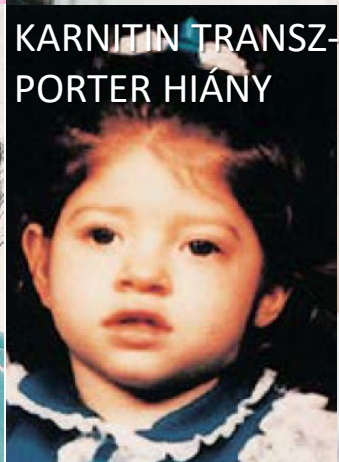
HURLER



SANDHOFF



HEPATORENÁLIS
TIROZINÉMIA



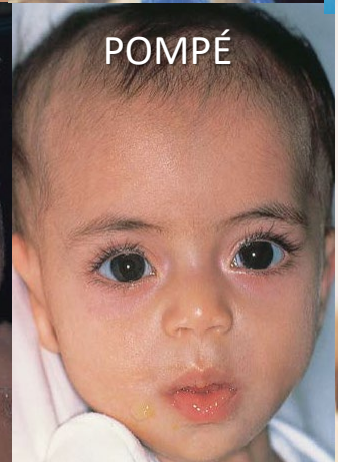
KARNITIN TRANZ-
PORTER HIÁNY



NIEMANN-PICK



PEARSON



POMPÉ



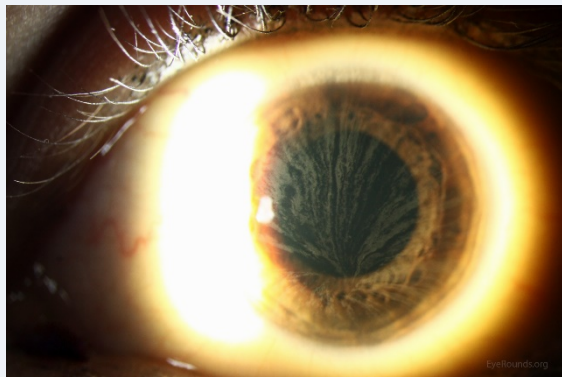
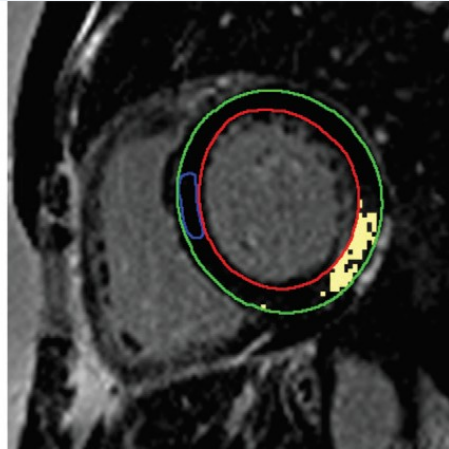
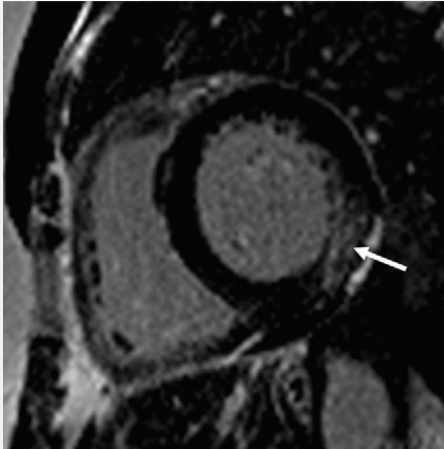
ADRENO-
LEUKODISZTRÓFIA



LESCH-NYHAN

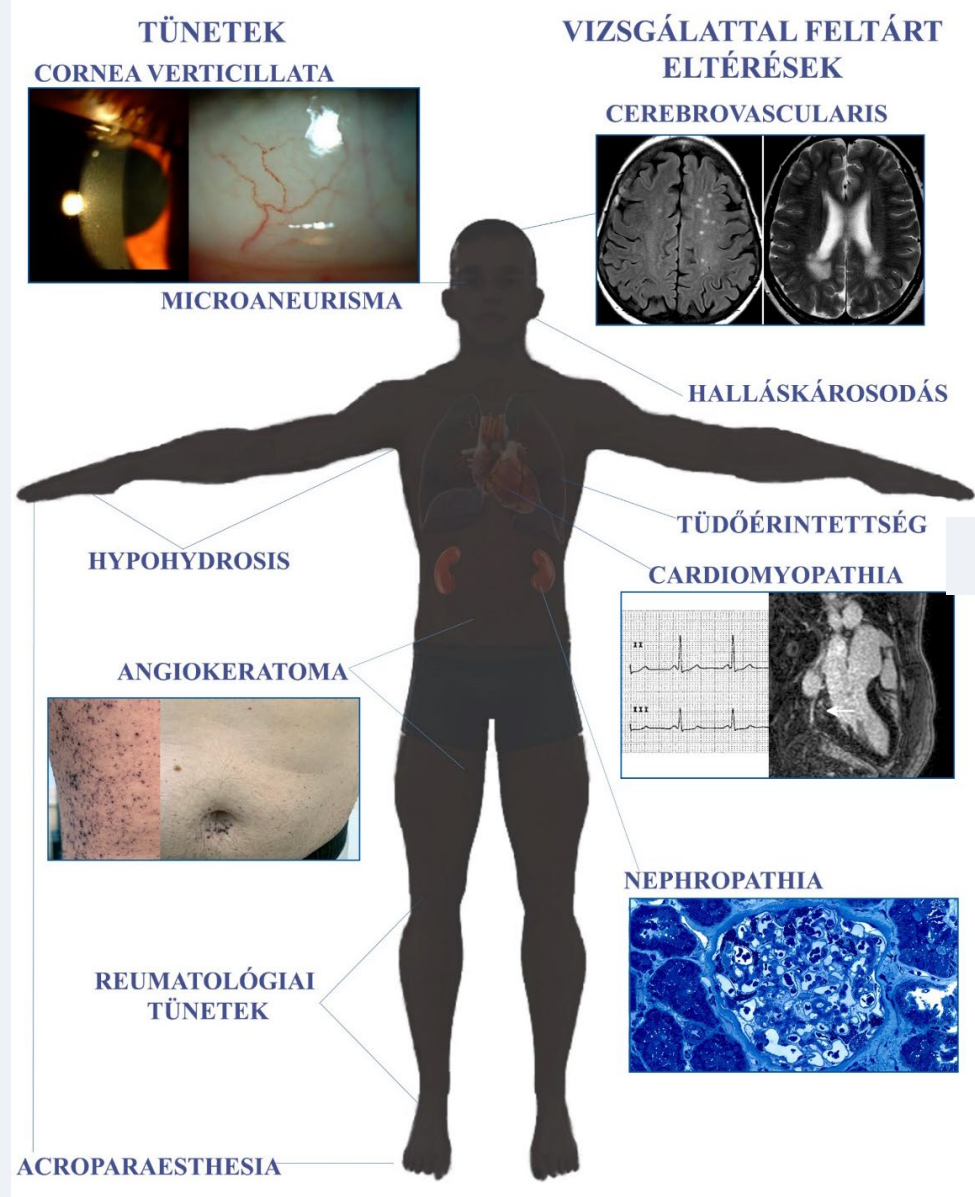
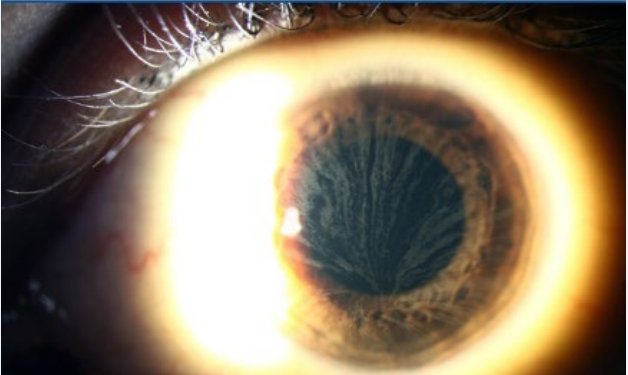


LIPOPROTEIN
LIPÁZ HIÁNY

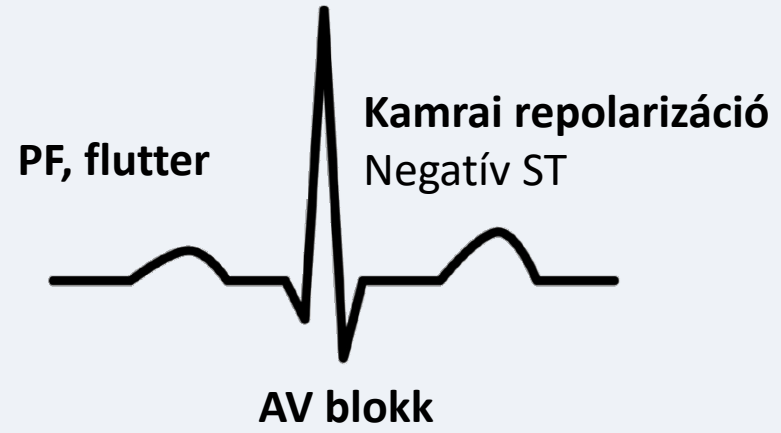




Fabry-betegség: jellegzetes tünetek és eltérések



Kamrai depolarizáció
Bal-/jobbszárblokk, VES, VT



FABRY-BETEGSÉG

Fabry-kór (Frissítve: 2020.10.10)



Áttekintés Diagnosztika Terápia Betegtájékoztató Betegszervezetek **Humán fenom ontológia**

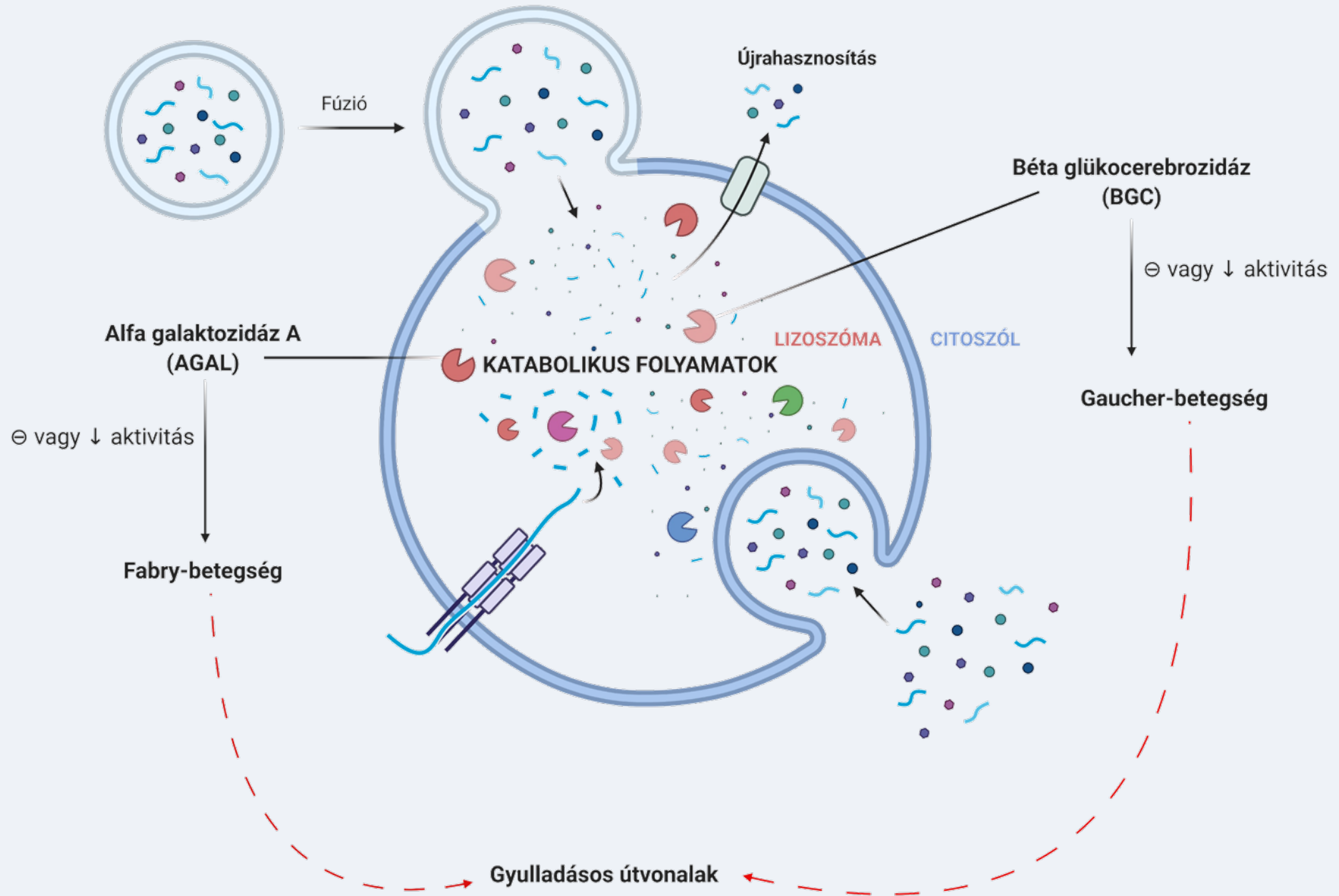
Referencia

| HPO kód | Tünet/ panasz | Gyakoriság (%-ban) |
|------------|---------------------------------|--------------------|
| HP:0001071 | Angiokeratóma | 36-66 |
| HP:0500008 | Cornea verticillata | 70-75 |
| HP:0007550 | Hypohidrosis vagy hyperhidrosis | 25,3-58 |
| HP:0031006 | Akroparesztézia | 80-86 |
| HP:0011675 | Szívritmuszavar | 6,8-7,6 |
| HP:0001654 | Valvulopátia | 14,6-18,3 |
| HP:0001685 | Miokardiális fibrózis | 16,7-38,1 |
| HP:0001639 | Hipertrófiás kardiomiopátia | 30-50 |
| HP:0000365 | Halláskárosodás | 39-55 |
| HP:0012592 | Albuminuria | 13,2-19,7 |
| HP:0001297 | Stroke | 4,3-15,7 |
| HP:0031246 | Száraz köhögés | 36 |
| HP:0001004 | Limfödéma | 17-25 |

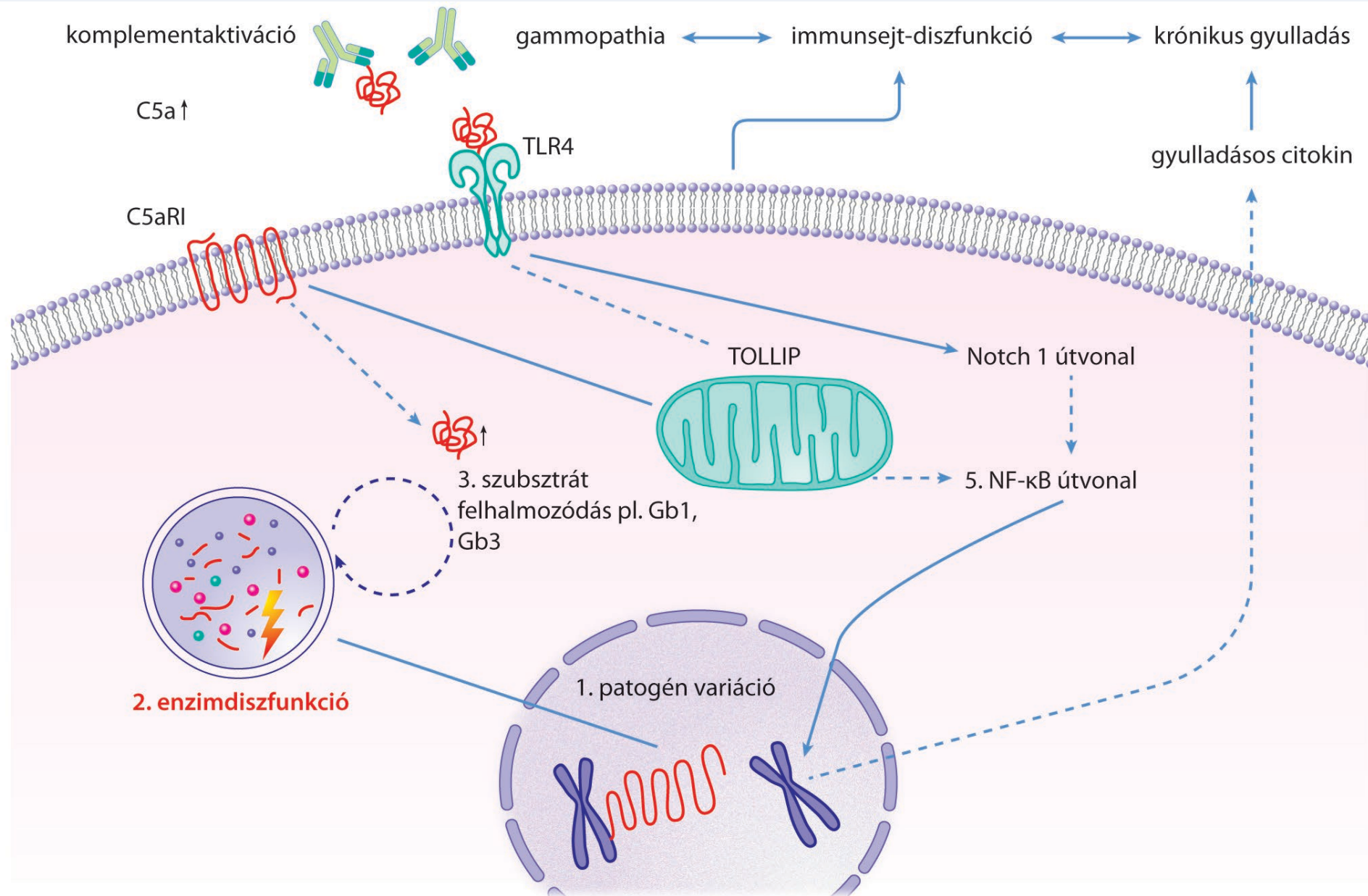
Bezárás



FABRY-BETEGSÉG



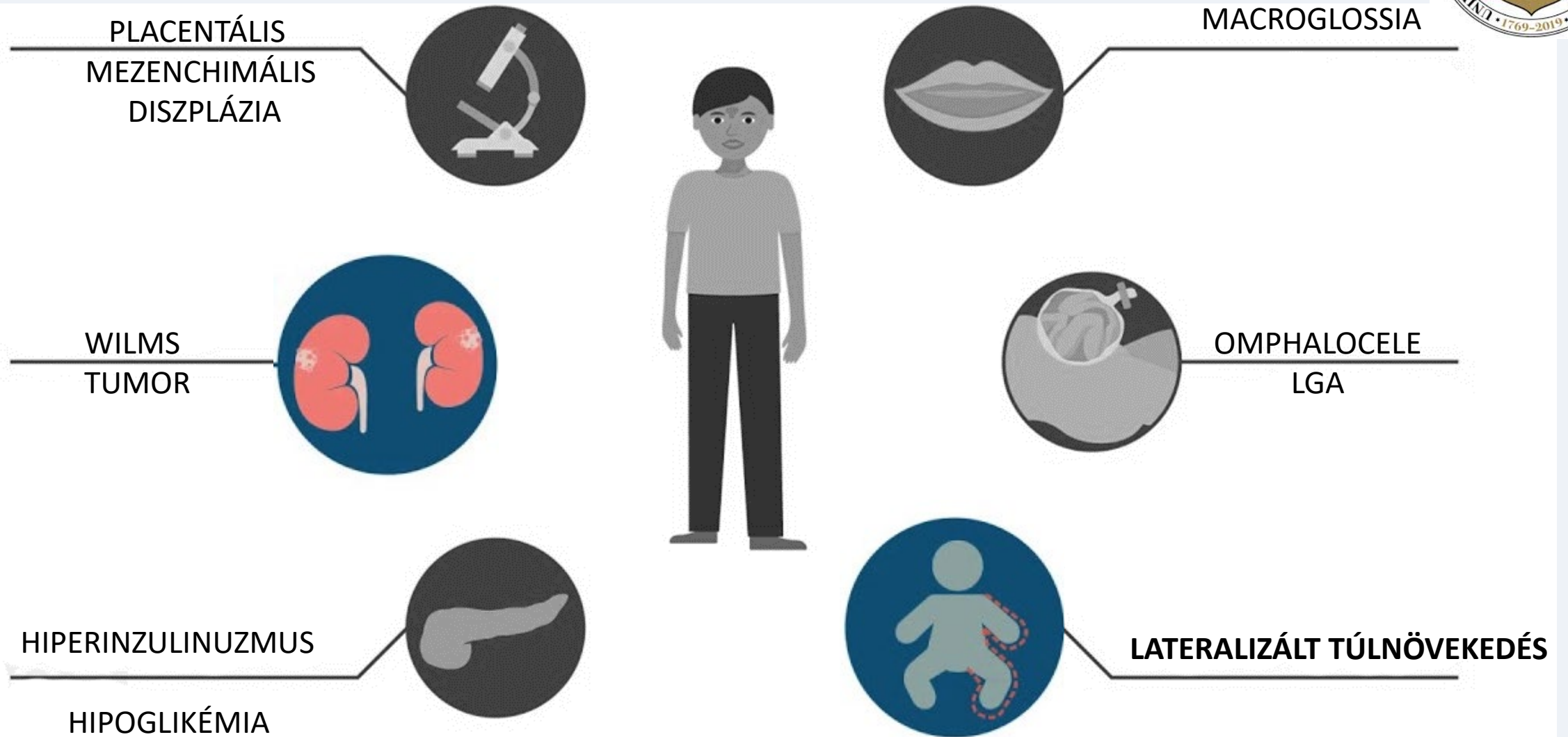
FABRY-BETEGSÉG



IZOLÁLT LATERALIZÁLT TÚLNÖVEKEDÉS



OMIM 23500



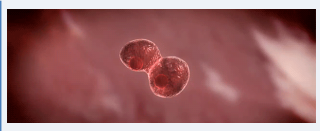
EKTODERMÁLIS DISZPLÁZIA





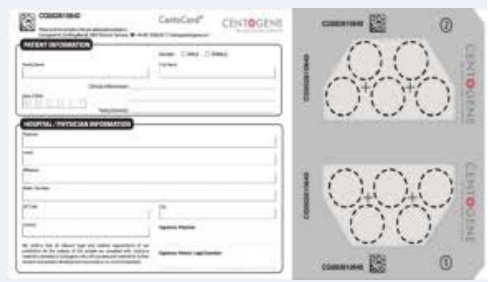
VIZSGÁLATI MINTA

BIOPSZIA



PERIFÉRIÁS VÉRMENTA/
Csontvelő

- Bőr
- Izom
- Tumor**
- Chorion



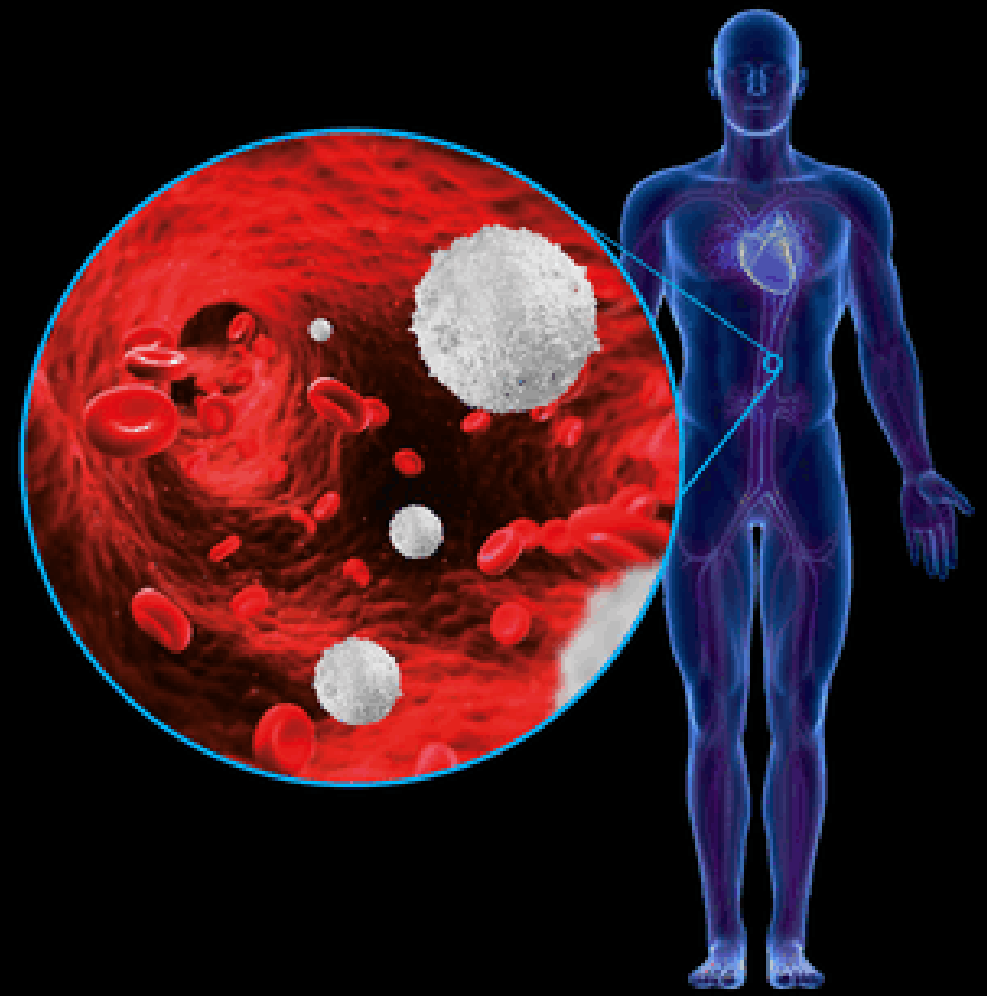
50 µL

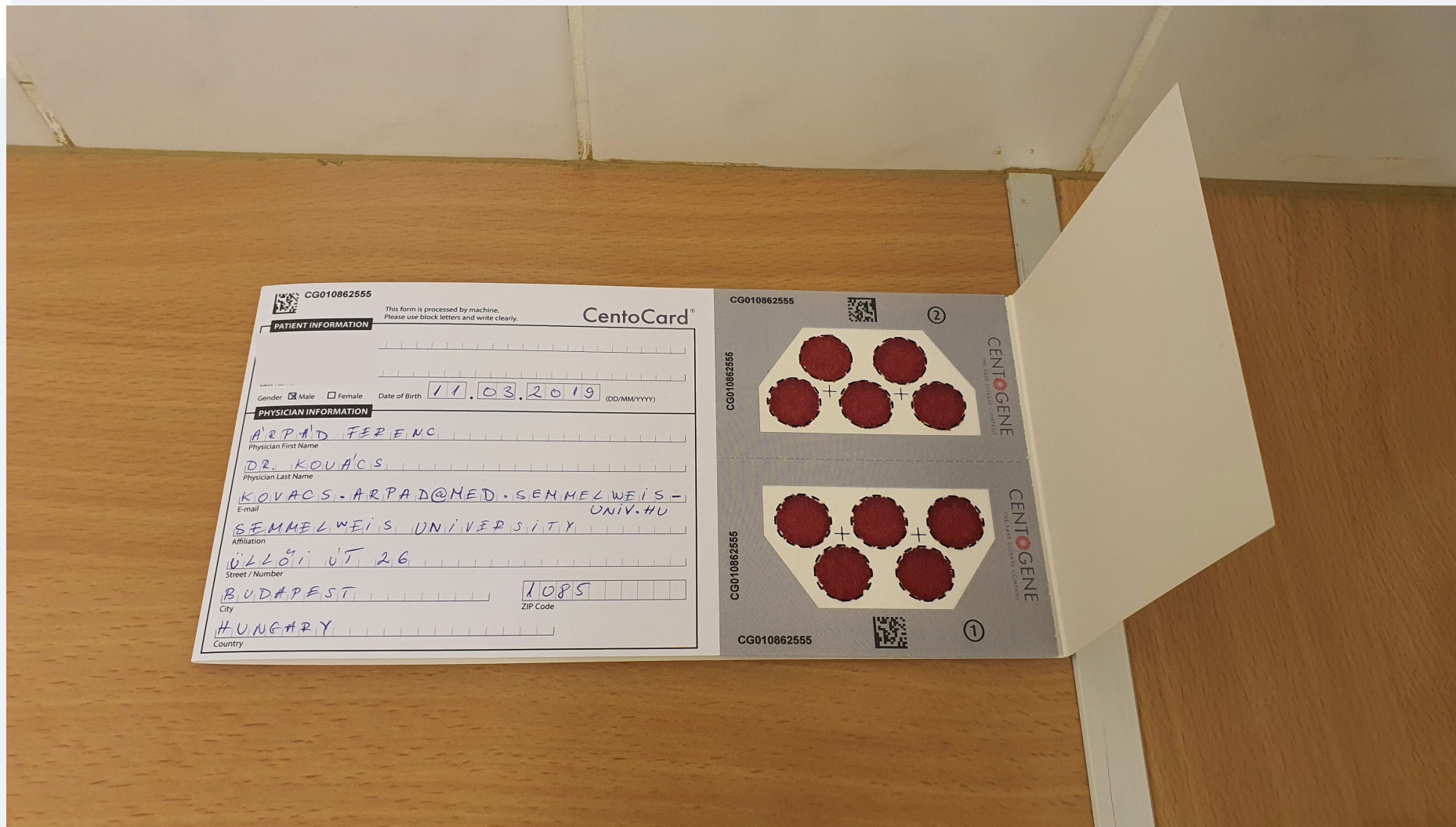


2 mL



2-4 mL





CG010862555
This form is processed by machine.
Please use block letters and write clearly.

PATIENT INFORMATION

Gender: Male Female Date of Birth: 11.03.2019 (DD/MM/YYYY)

PHYSICIAN INFORMATION

Physician First Name: ARPAD FERENC
Physician Last Name: DR. KOVACS
E-mail: KOVACS.ARPAD@MED.SEMMELWEIS-UNIV.HU
Affiliation: SEMMELWEIS UNIVERSITY
Street / Number: ÜLLÖI ÚT 26
City: BUDAPEST ZIP Code: 1085
Country: HUNGARY

CG010862555

2

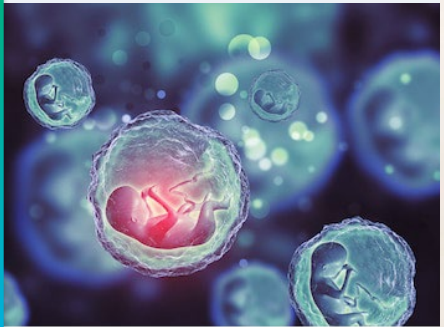
CENTOGENE
THE SAFE STORAGE SOLUTION

CG010862555

1

CENTOGENE
THE SAFE STORAGE SOLUTION

IDŐZÍTÉS JELENTŐSÉGE



FEJLŐDÉSI ELMARADÁS

KORAI TÜNET

CSALÁDTERVEZÉS

FARMAKOGENOMIKA

ÚJSZÜLÖTTKORI
SZŰRÉS

PRENATÁLIS

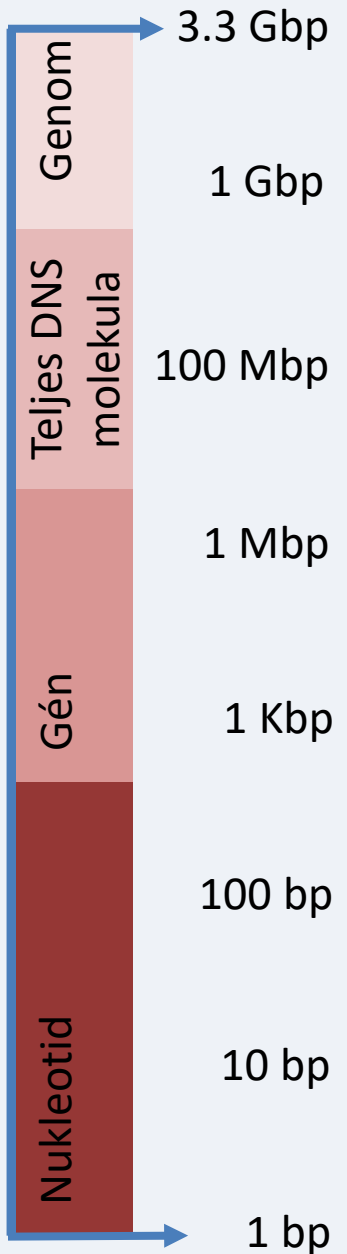
6 ----- 20 HÉT

PREIMPLANTÁCIÓ

GENETIKAI VARIÁCIÓK



FELBONTÁS

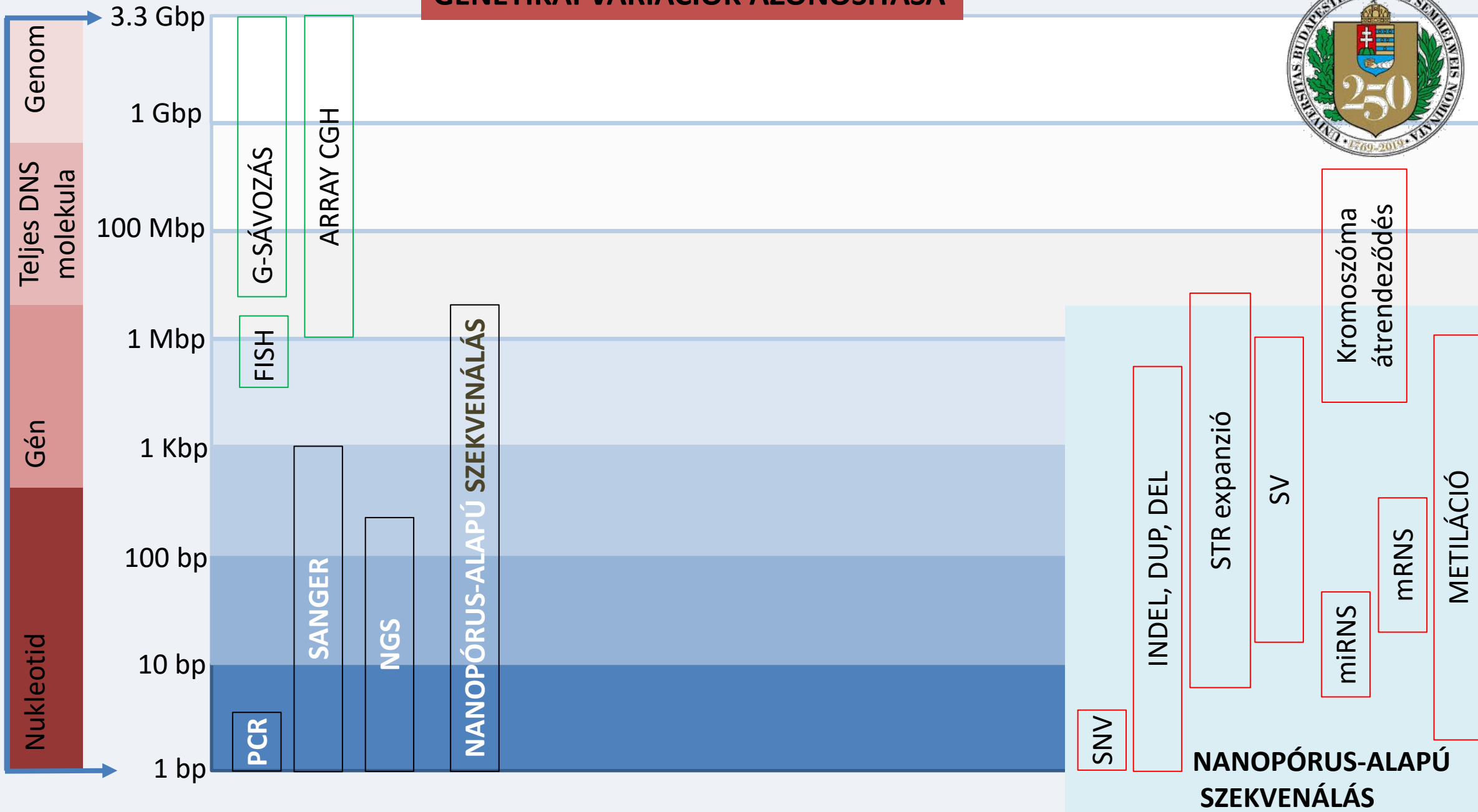


| | | |
|---|---|---------------------------------|
| <p>TRIPLOID</p> | <p>TETRAPLOID</p> | I. KROMOSZÓMA SZÁM |
| <p>TRISZÓMIA</p> | <p>MONOSZÓMIA</p> | |
| | | II. KROMOSZÓMA STRUKTÚRA |
| TRANSZLOKÁCIÓ | | |
| | | INVERZIÓ |
| | | DUPLIKÁCIÓ |
| | | DELÉCIÓ |
| | | |
| <p>IDE IDE IDE VÁR MÁR HÉT ÓRA ÓTA</p> <p>IDE VÁM ÁRH ÉTÓ RAÓ TA</p> <p>IDE VÁR MÁR HÉT KÉP ÓRA ÓTA</p> <p>IDE VÁR MÁR HÉT DAL ÓRA ÓTA</p> <p>IDE VÁR MÁR HÉT ÓRA ÓTA</p> <p>IDE VÁG MÁR HÉT ÓRA ÓTA</p> | <p>EXPANZIÓ</p> <p>FRAMESHIFT</p> <p>INDEL</p> <p>INSZERCÍÓ</p> <p>DELÉCIÓ</p> <p>PONTMUTÁCIÓ</p> | III. DNS SZEKVENCIA |
| <p>IDE VÁR MÁR HÉT ÓRA ÓTA</p> | | |

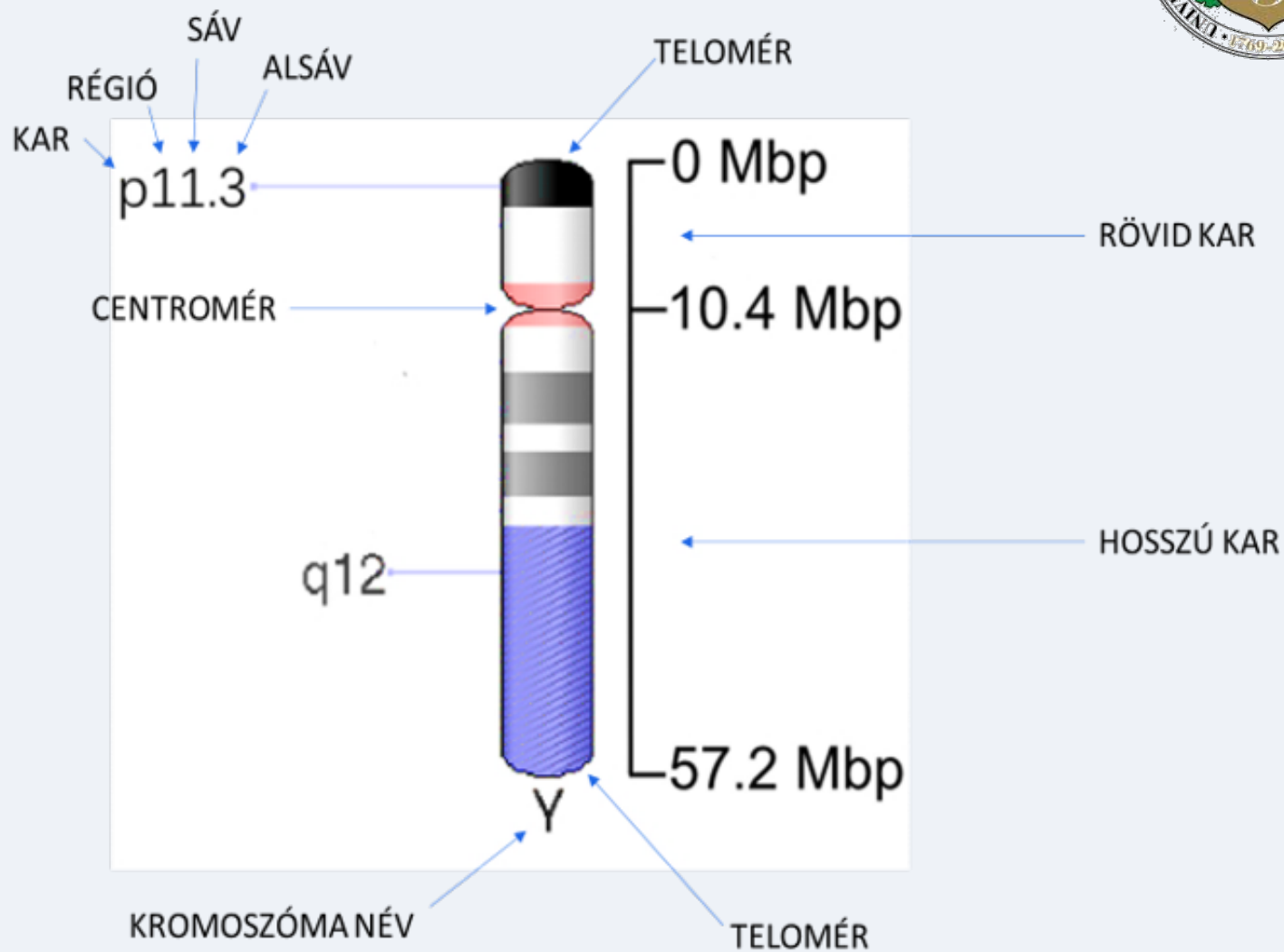
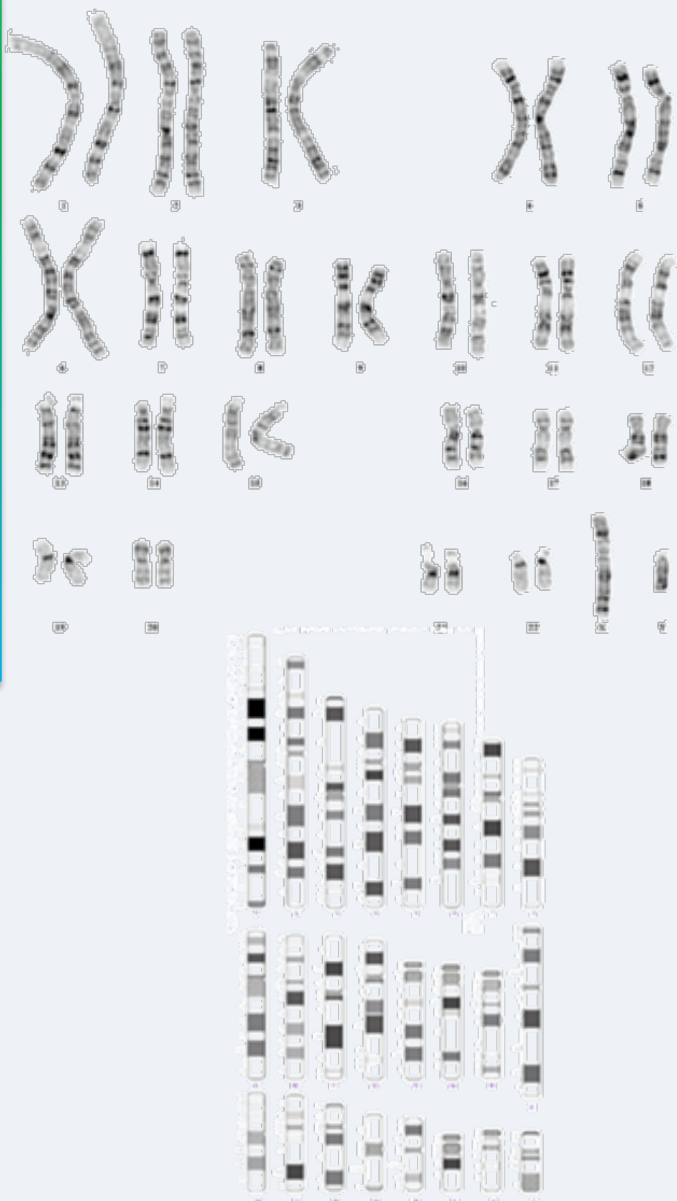
GENETIKAI VARIÁCIÓK AZONOSÍTÁSA



FELBONTÁS



A HUMÁN KROMOSZÓMÁK SZERKEZETE



HUMÁN CITOGENETIKAI NEVEZÉKTAN



47,XX,+21

Kromoszóma szám

Szex kromoszóma

Abnormalitás

CAVE! Mindig vesszővel (,) választjuk el az egységeket!

add – addíció

del – deléció

der – derivált kromoszóma

dic – dicentrikus kromoszóma

dup – duplikáció

inv – inverzió

mar – marker kromoszóma

t – transzlokáció

Sorrend mozaicizmus esetén: 1. a megváltozott sejt; legutolsó a fiziológias sejt

pl. 46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[5]/46,XX[15]

ISCN 2020



An International System for
Human Cytogenomic Nomenclature (2020)

Editors

Jean McGowan-Jordan

Ros J. Hastings

Sarah Moore



Karger

RESEARCH

BETEGSÉGRIZIKÓ



| | | |
|--|--|---|
| Protektív variánsok | I. osztály: Benignus variáns (B) | IV. Osztály valószínűleg patogén variáns (LP) |
| Valószínűleg protektív variánsok | II. osztály: Valószínűleg benignus variáns (LB) | V. Osztály: patogén variáns (P) |
| III. osztály: Ismeretlen jelentőségű variáns (VUS) – 0,05-0,949 | | |

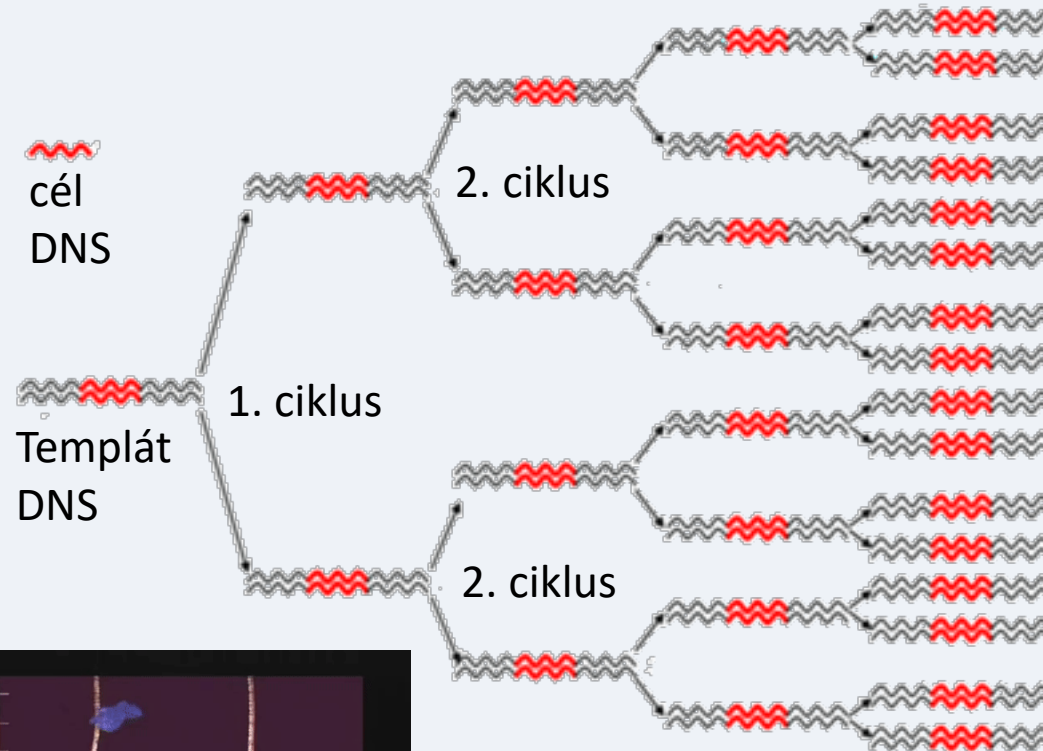
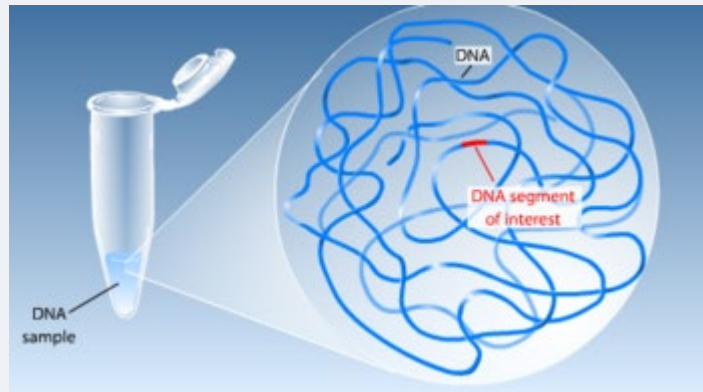


POLIMERÁZ LÁNCREAKCIÓ (PCR)

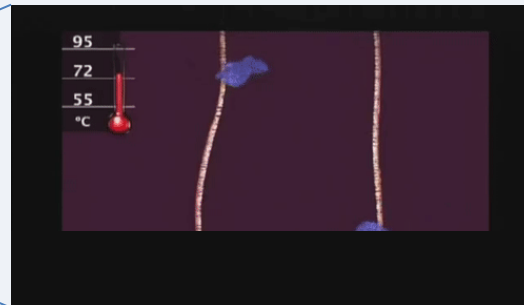
In vitro DNS klónozás/ amplifikáció



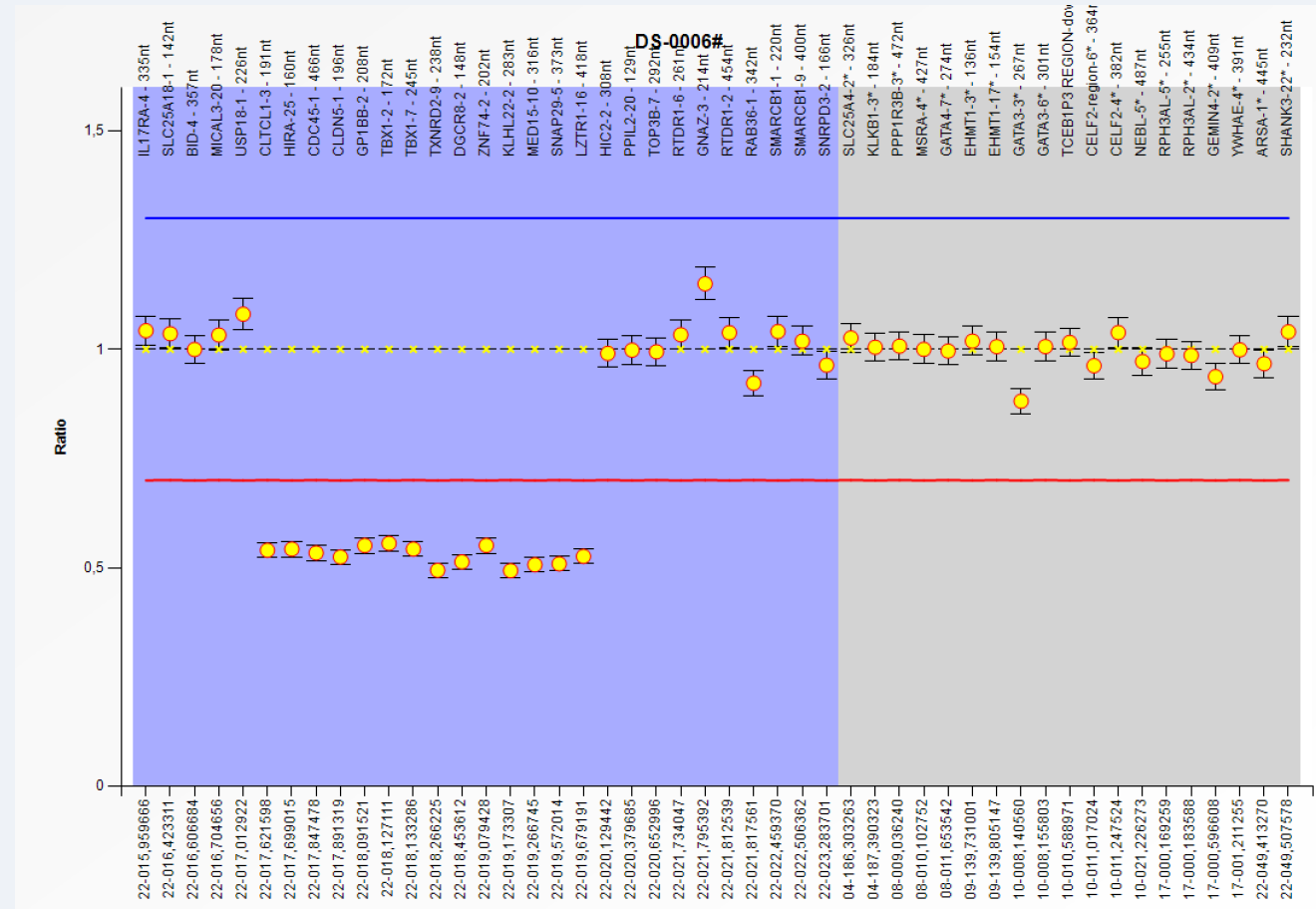
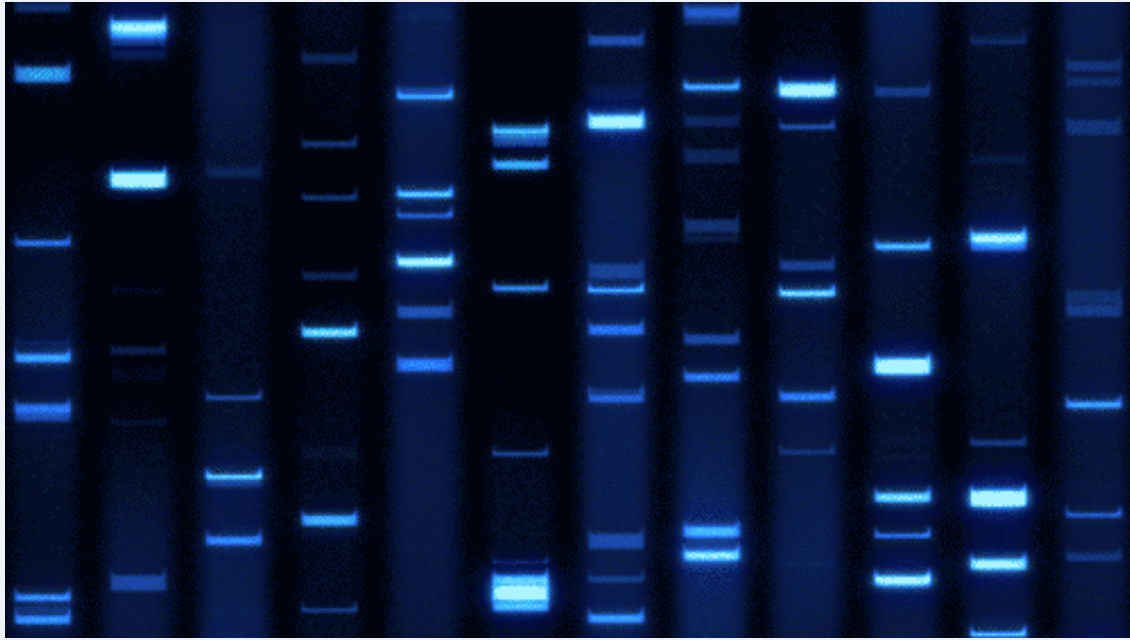
1. DNS izolálás



40 ciklus után:
 2^{40} kópia



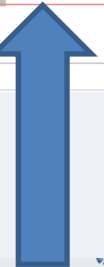
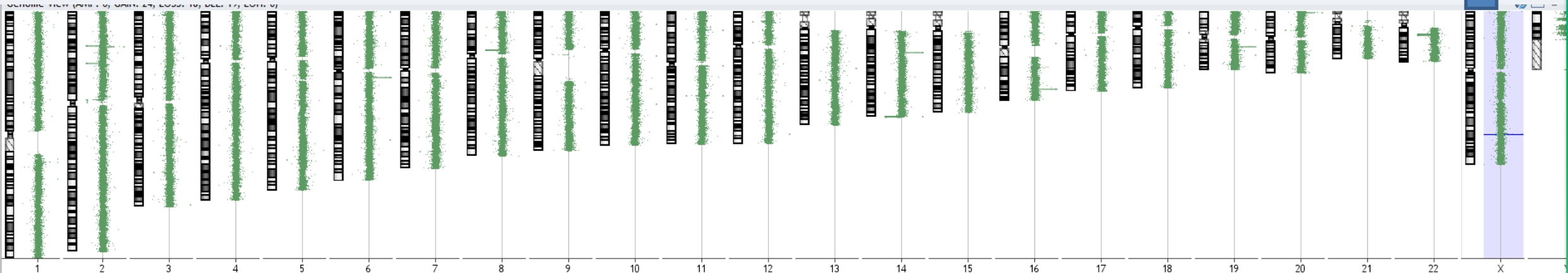
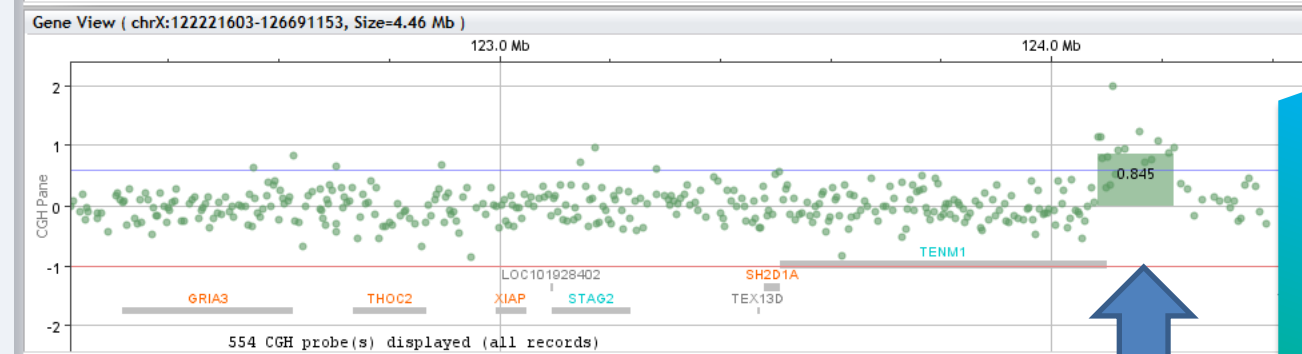
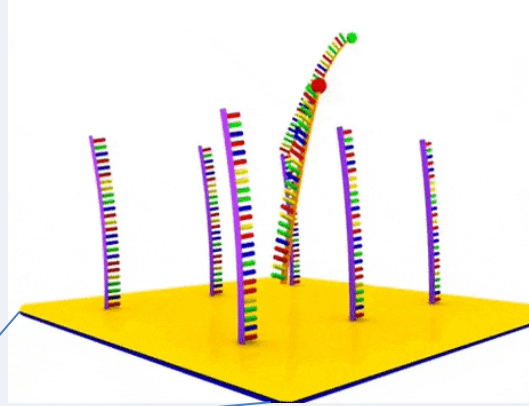
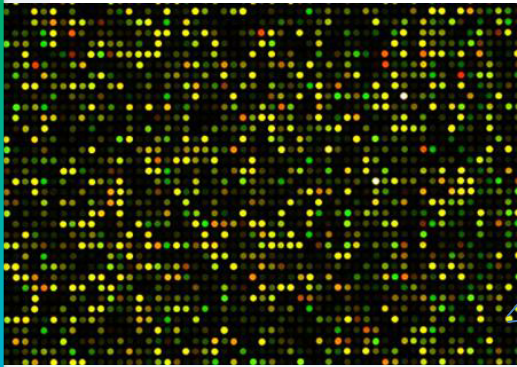
MULTIPLEX LIGÁCIÓ-FÜGGŐ PRÓBA AMPLIFIKÁCIÓ (MLPA)



ARRAY CGH



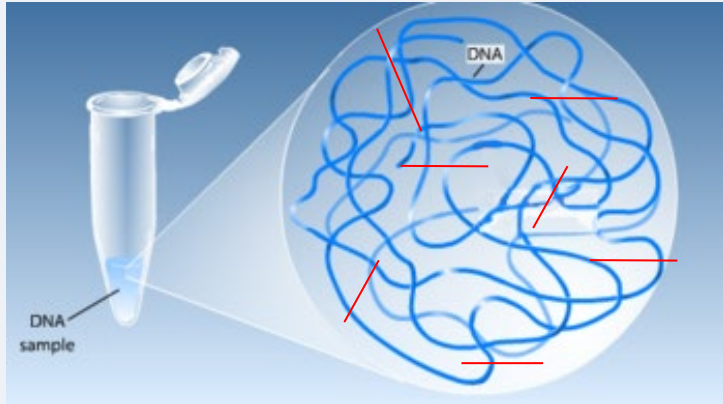
Páciens DNS Referencia DNS



NGS (2. GENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁS)



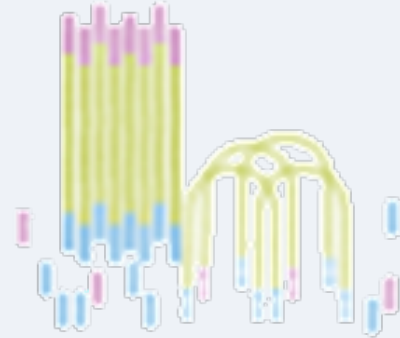
1. DNS izolálás



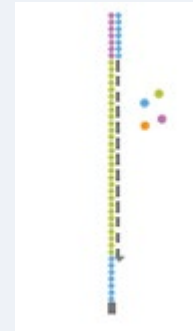
FRAGMENTÁCIÓ
150-400 bp-ra



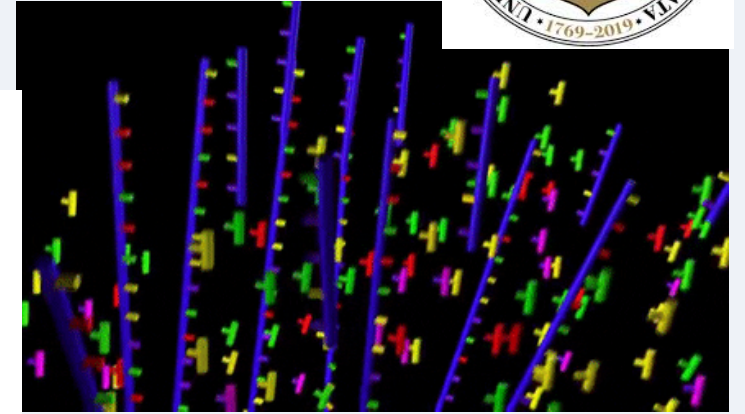
KÖNYVTÁR
KÉSZÍTÉS



KLASZTER-
GENERÁLÁS



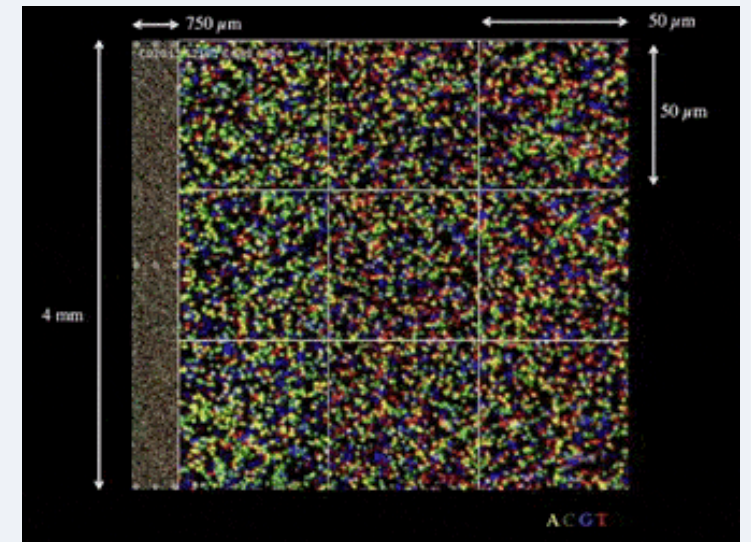
SZEKVENÁLÁS



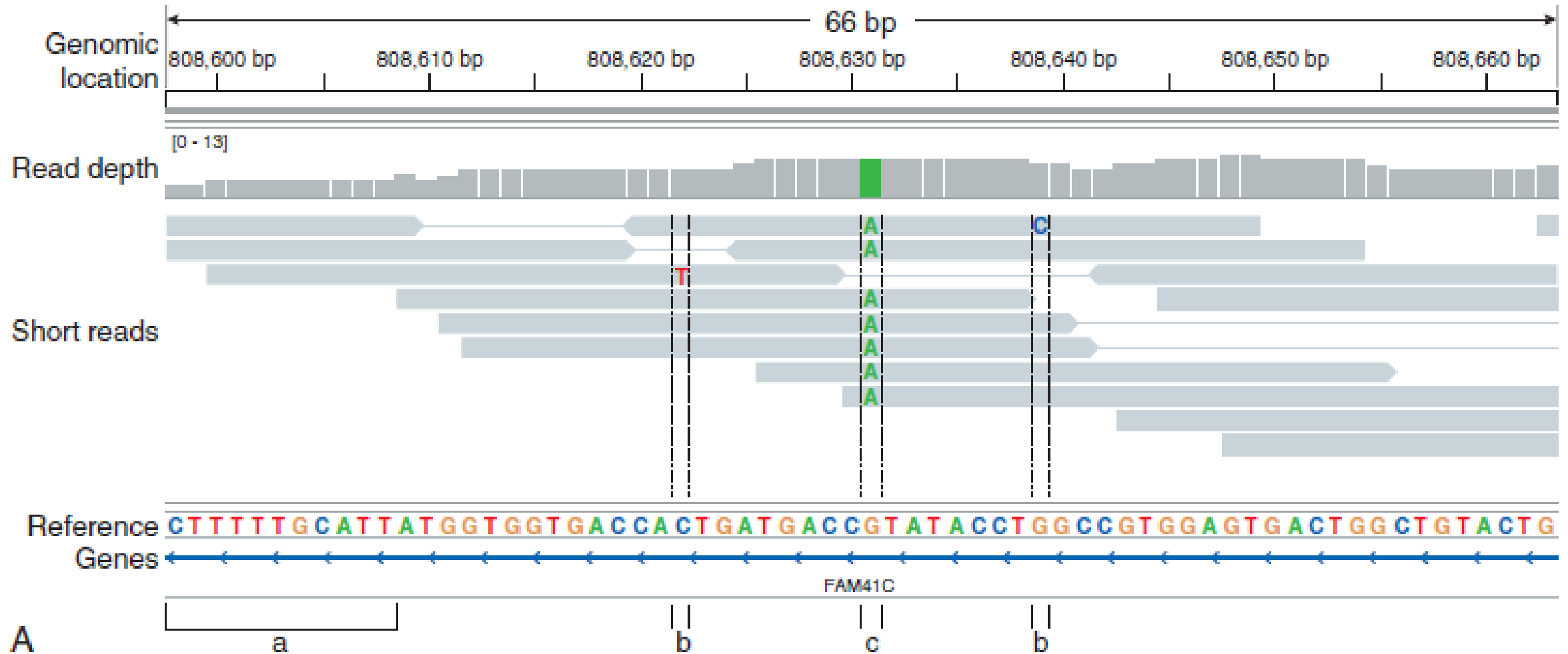
ÉRTELMEZÉS



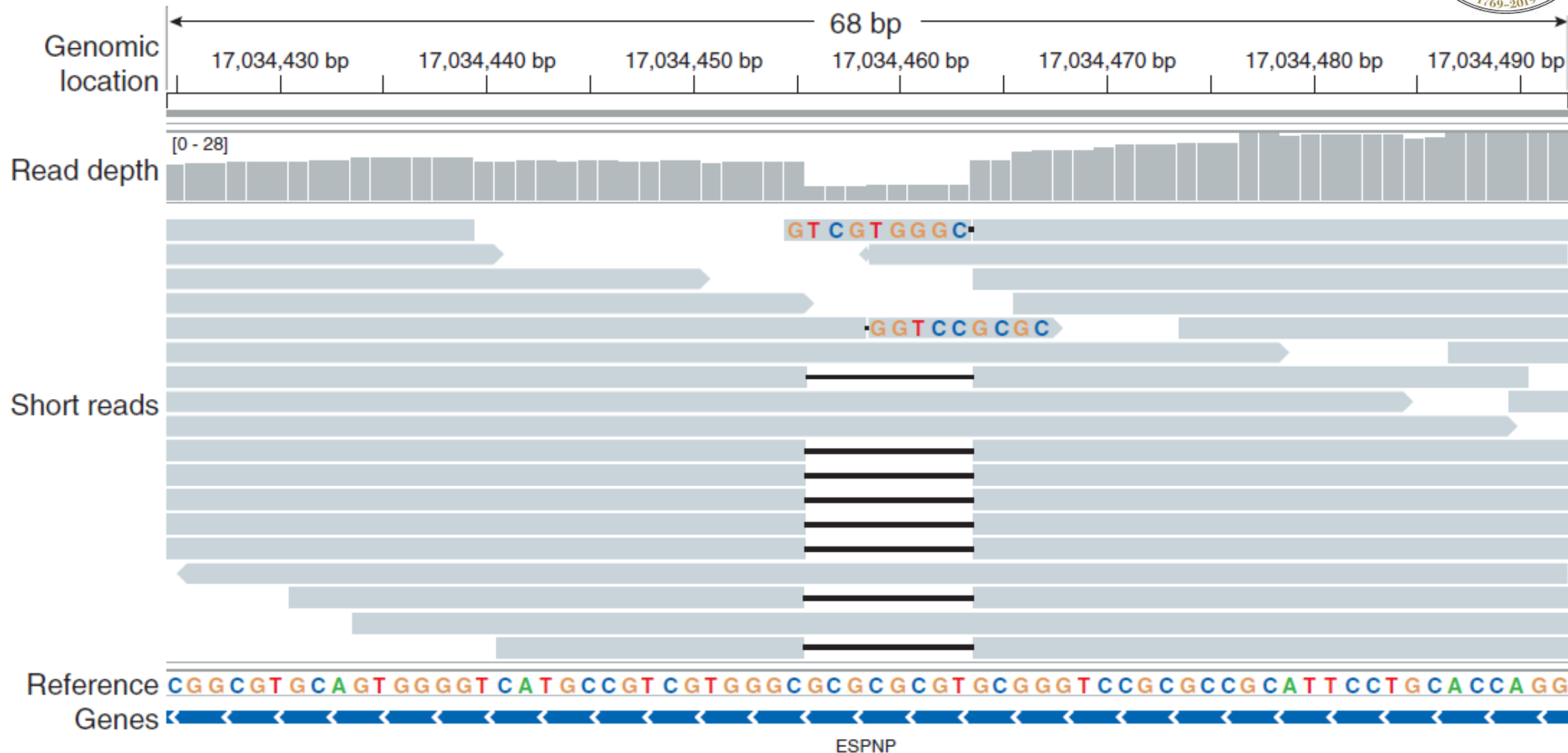
SZEKVENCIA ILLESZTÉS
REFERENCIA GENOMHOZ



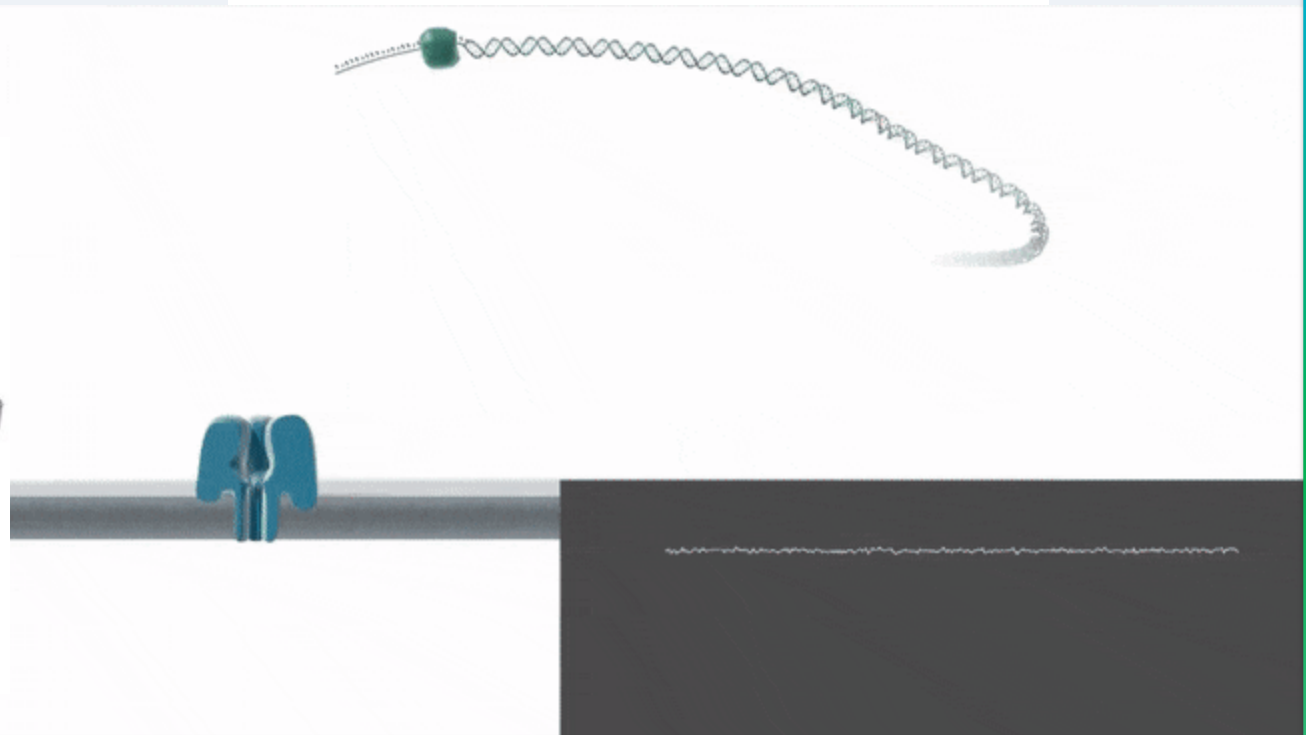
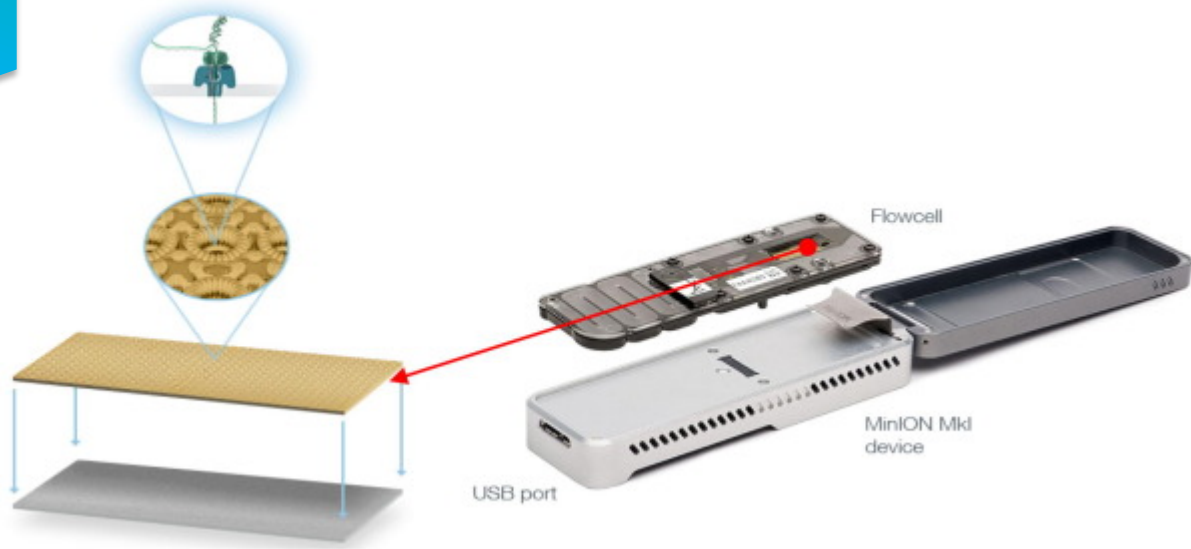
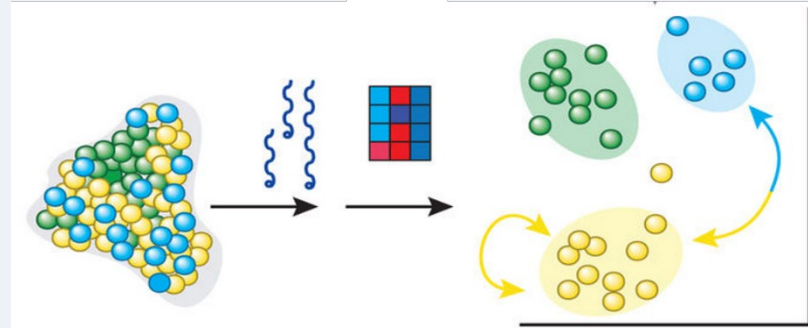
NGS (2. GENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁS)

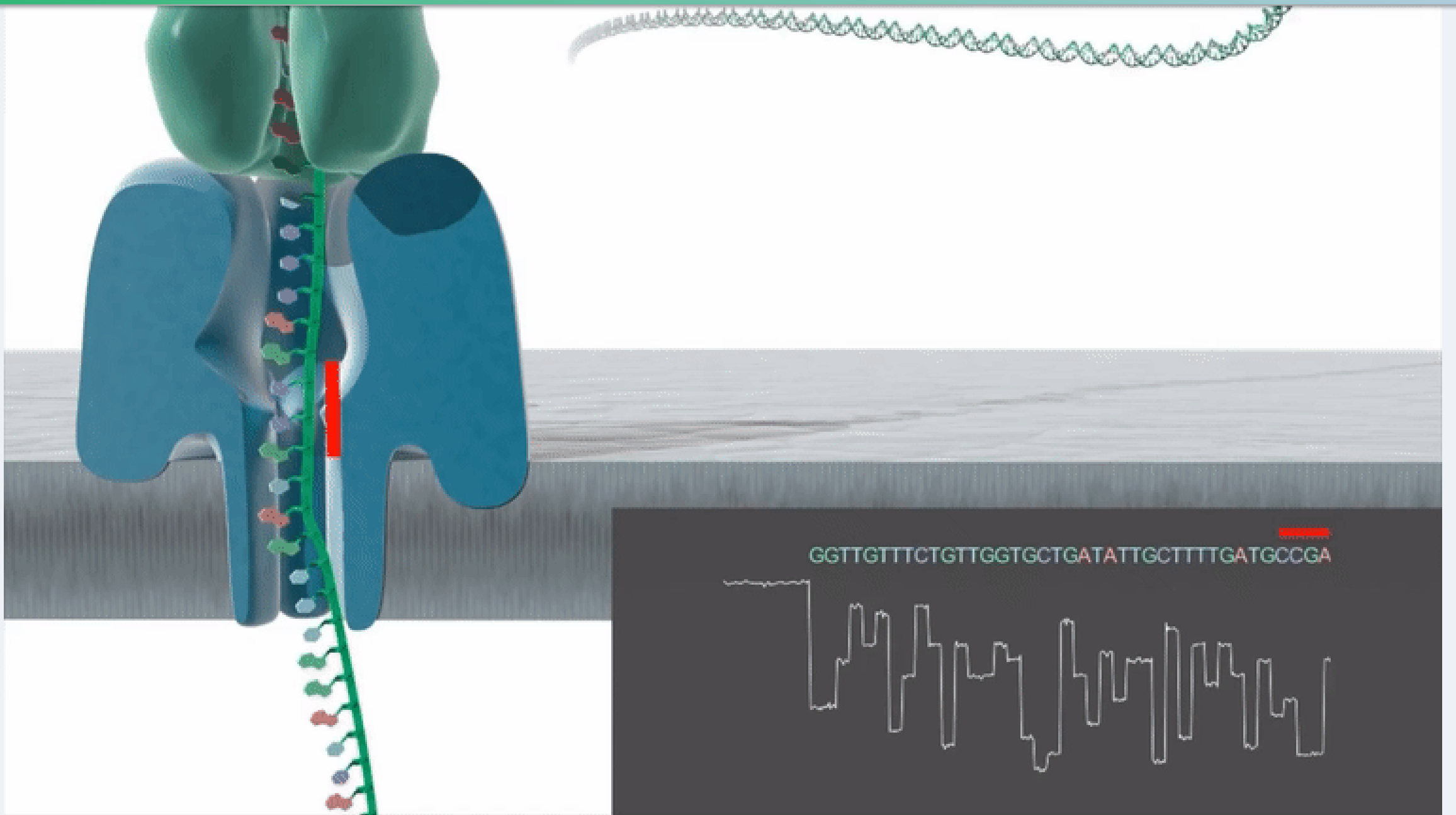


NGS (2. GENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁS)

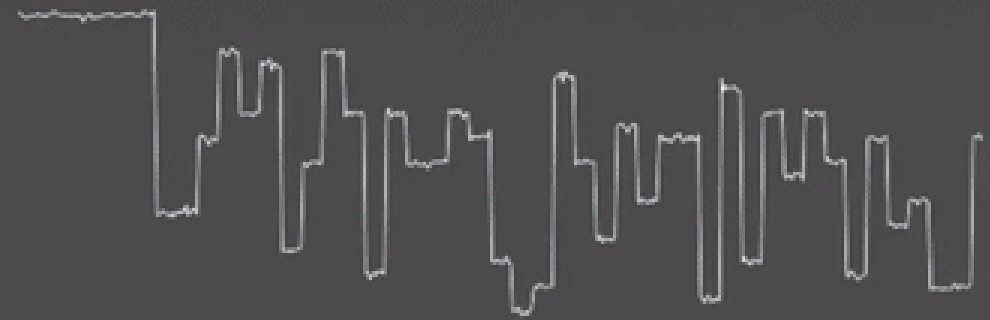


NANOPÓRUS SZEKVENÁLÁS (3. GENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁS)





GGTGGTTCTGTTGGTGCTGATATTGCTTTGATGCCGA



GENOMIKAI ESZKÖZTÁR

Génközpontú analízis



| | Nanopórus-alapú | NGS | Sanger | CGH | FISH |
|-----------------------|--|---|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Elemezhető nukleinsav | DNS, RNS, cDNS | DNS, cDNS | DNS, cDNS | DNS, RNS | DNS, RNS |
| Analízis | Nukleinsav szekvencia+ metiláció (WGS génpanel vagy célzott) | Nukleinsav szekvencia (WGS, WES, génpanel vagy célzott) | Nukleinsav szekvencia (célzott) | Sok proba hibridizáció (WG) | Célzott proba hibridizáció (targeted) |
| Felbontás | 1 bp – 2.3 Mbp | 1 bp – 400 bp | 1 bp – 1000 bp | > 1 Mbp | 100 Kbp – 2 Mbp |
| Mozaicismus | >1% | >10-18% | >40% | >10% | >10% |
| Heterogenitás | Egy-sejt | Átlag | Átlag | Átlag | Egy-sejt |
| Áteresztőképesség | Közepes-magas | Igen magas | Alacsony | Magas | Alacsony |
| Multiplexelhetőség | Igen | Igen | Nem | Nem | Korlátozott |



*Oktatás, kutatás, szószívítés: 250 éve
az orvostudomány szolgálatában*

SEMMEIWEIS EGYETEM

ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Igazgató, egyetemi tanár

Dr. Kovács Gábor DSc.



GENETIKAI SZAKVÉLEMÉNY

(szül.: TAJ: betegünket gyér és törékeny haja, törékeny körmök, mamilla aszimmetria és unilaterális mamilla hipoplázia, fogcsíra hiány (23 maradandó fog), hegyes és kúp alakú fogak, valamint csökkent verejtékező képessége miatt vizsgáltuk genetikai tanácsadás keretében. Sarolta kórelőzményéből kiemelendő a gyermekkori allergiás asthma, allergiás rhinitis, illetve a kétoldali myopia. Saroltának egy 6 éves lánya van, akinél 1 éve allergiás rhinitis-t diagnosztizáltak, valamint Lauránál is jelen van a mamilla aszimmetria.

A családban hasonló tünetegyüttesről Sarolta lánytestvérénél, valamint édesanyjánál és anyai nagymamájánál számoltak be. Az apai ágon a fenti tünetek nem fordultak elő. A klinikai kép alapján Saroltánál ektodermális diszplázia valószínűsíthető, melynek vizsgálatára Sarolta és lányának perifériás vérmintájából a németországi ZSE – Zentrum für Ektodermale Dysplasien Erlangen laboratóriumban a célzott genetikai vizsgálatot kérelmeztük.

EREDMÉNYEK:

A vizsgálat eredményét 2020. 07. 17.-én kaptuk meg, amelyben Saroltánál **találtak egy patogén (betegségkókozó) variációt az EDA génben** (citogenetikai lokusz: Xq13.1, genomikai lokalizáció: X:70033475 (GRCh38). Az azonosított génvariáns:

| Gén | Variáns | Zigozitás | Öröklődés | MAF (%) | <i>In silico</i> predikció | Klasszifikáció |
|-----|-------------------------|-----------|-----------|---------|----------------------------|----------------|
| EDA | c.871G>A (p. Gly291Arg) | Hemi | XR | <0,01* | Patogén | Patogén** |

* rs397516677, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs397516677>

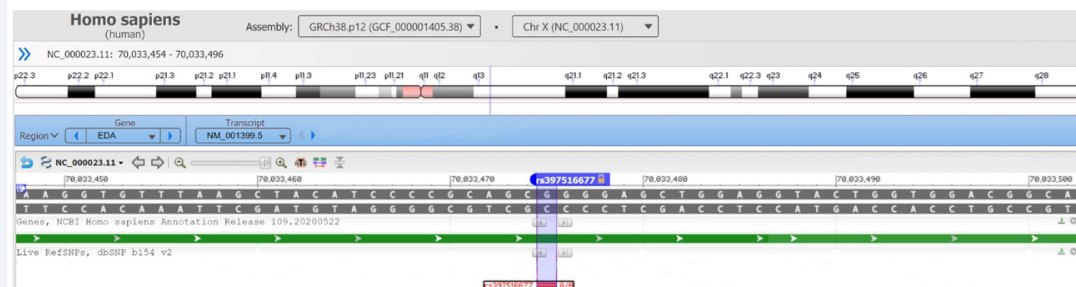
** NM_001399.5, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/44211/#id_first

Cím: 1085 Budapest, Üllői út. 26.
Postacím: 1085 Budapest, Üllői út. 26.; 1428 Budapest, Pf. 2.
Klinika címe: 1094 Budapest, Tüzoltó u. 7-9.

Tel.: (06-1) 215-1380, (06-1) 459-1500/52800, 52870
Fax: (06-1) 218-1000.
Web: <http://semmelweis.hu/gyerekklinika>



Oldal 1 / 3



Forrás: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/?q=rs397516677>

Sarolta lányánál, , az EDA génben patogén génvariánst nem azonosított a vizsgálat.

INTERPRETÁCIÓ:

Az eredmények alapján olyan *EDA* génvariánssal (misszenz mutáció) rendelkezik, amelyről nem keletkezik megfelelő Ectodysplasin A fehérje (a fehérje 291. aminosava arginin glicin helyett) és emiatt a fehérje biológiai aktivitása (funkcionalitása) szignifikánsan lecsökken. Tekintettel, hogy az *EDA* gén az X kromoszómán helyezkedik el, illetve a véletlenszerű és/ vagy tökéletlen X kromoszóma inaktivációra, a patogén – betegséget okozó – génmutáció magyarázza Sarolta tüneteit.

Sarolta lányánál az *EDA* génben patogén mutáció nem volt azonosítható. Jelenleg több ektodermális diszpláziás esettanulmányban leírtak unilaterális mamilla hipopláziát és aszimmetriát, de az *EDA* gén és a fenotípus közötti összefüggést még nem vizsgálták^{1,2,3}. A mamilla aszimmetria hátterében, valószínűleg más génvariáció vagy szöveti mozaicizmus állhat a háttérben.

KLINIKAI SZIGNIFIKANCIA:

genetikai vizsgálata X-hez kötött hypohidrotikus ektodermális diszpláziát (MIM: 305100) igazolt. A kórkép szövődményeként kialakulhat száraz szem szindróma, krónikus ekcéma, allergiás reakciók, obstruktív légúti megbetegedés, otitis media, ismeretlen eredetű láz⁴. Sarolta tovább örökítheti az *EDA* gén patogén variánsát: várhatóan a lány magzatok 50%-a örökölheti a patogén génavariációt, ez esetben a születést követően vagy tünetmentes hordozók vagy ektodermális diszpláziára jellemző tünetekkel rendelkezhetnek. A fiú magzatok esetében 50%-a várhatóan az *EDA* gén nem patogén variánsát örökli, illetve 50%-a az *EDA* gén patogén variánsát örökli, hypohidrotikus ektodermális diszpláziát okozva. Azon fiú magzatok esetében, akik az *EDA* gén patogén variánsát öröklik, lehetőség van

Cím: 1085 Budapest, Üllői út. 26.
Postacím: 1085 Budapest, Üllői út. 26.; 1428 Budapest, Pf. 2.
Klinika címe: 1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9.

Tel.: (06-1) 215-1380, (06-1) 459-1500/52800, 52870
Fax: (06-1) 218-1000,
Web: <http://semmelweis.hu/gyerekklinika2>

Oldal 2 / 3



a terhesség 3. trimeszterében Németországban az Ektodermális Diszplázia Centrumban Fc-EDA (rekombináns fúziós fehérje) terápiára, amelynek alkalmazása pótolja a patogén variánst tartalmazó gén működése során képződött fehérje funkcióját, így a patogén *EDA* mutációt hordozó gyerekek is várhatóan tünetmentesek lesznek. Emiatt indokolt lenne egy következő várandósság során, prenatálisan az első trimeszterben a magzat nemének a meghatározása, majd a második trimeszterben egy részletes videó-dokumentált magzati ultrahang készítése (előzetes egyeztetés alapján a Németországi Centrummal), amely alapján a genetikai vizsgálat indikációja meghatározható. Amennyiben fiú magzatnál kimutatható az *EDA* gén patogén mutációja, lehetőség van Németországban elvégezni a terápiás beavatkozást, ha a szülők kívánnak élni a terápiás lehetőséggel.



1 Shen, L., Liu, C., Gao, M., et al. (2019) Novel mutation of EDA causes new asymmetrical X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia phenotypes in a female. J Dermatol, 46: 731-733. doi:10.1111/1346-8138.14978

2 Mégarbané, H., Cluzeau, C., Bodemer, et al. (2008). Unusual presentation of a severe autosomal recessive anhydrotic ectodermal dysplasia with a novel mutation in the EDAR gene. American journal of medical genetics. Part A, 146A(20), 2657–2662. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32509>

3 Taylor, C. D., & Clugston, P. A. (1999). Breast reconstruction in ectodermal dysplasia. Annals of plastic surgery, 43(1), 36–41. <https://doi.org/10.1097/00000637-199907000-00006>

4 Wohlfart, S., Meiller, R., Hammersen, J. et al. 7 (2020). Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: a 5-year follow-up study. Orphanet J Rare Dis 15, <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1288-x>

TOVÁBBI AJÁNLÁSOK:

Javasolt évente Sarolta szemészeti vizsgálata és amennyiben várandós lesz, az első trimeszterben pedig genetikai tanácsadás.

Kelt: Budapest, 2020 év 08 hó 04 nap

Prof. Dr. Fekete György

Dr. Kovács Árpád Ferenc



Oktatás, kutatás, gyógyítás: 250 éve az egészség szolgálatában

SEMMELWEIS EGYETEM

ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Igazgató, egyetemi tanár
Dr. Kovács Gábor DSc.

DiGeorge-szindróma (I. és II. típus) és CES-szindróma multiplex ligáció-függő próba amplifikáció-alapú (MLPA) géndiagnosztikai vizsgálata

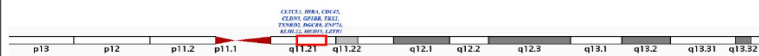
| | |
|------------------|---------------|
| Beteg neve: | |
| TAJ szám: | |
| Születési dátum: | 2021. 03. 19. |
| Anyja neve: | |

Releváns kórelőzmény

A I/I. terhességből származó fél éves csecsemőnél (9/10-es APGAR, 38. gesztációs héten született szül. súly 2890 gramm) első napon észlelt bágyadtság, nehezen ébreszthetőség, 2=6-os szisztolés zöreje miatt, illetve szívultrahanggal azonosított I. típusú truncus arteriosus, tricuspidalis truncalis billentyű, valamint vesultrahang vizsgálattal igazolt hydronephrosis grad I-II. miatt indokoltak tartjuk a DiGeorge-szindróma irányú vizsgálatát. A csecsemőnél az alábbi minor anomáliákat azonosítottuk: lapos occiput, micro-retrognathia, felélel ívelő százug, mélyen ülő fülek, hátrafele rotált fülkagylók. Laboratóriumi vizsgálatban jelzett csökkent IgG (3,6 g/L).

Eredmény

Az MLPA vizsgálat a 22 kromoszóma hosszú karján található (22q11.21) citogenetikai régióban) *CLTCL1* (végső arány 0,56), *HIRA*(végső arány 0,56), *CDC45* (végső arány 0,51), *CLDN5* (végső arány 0,52), *GP1BB* (végső arány 0,6), *TBX1* (végső arány 0,62), *TXNRD2* (végső arány 0,68), *DGCR8* (végső arány 0,52), *ZNF74* (végső arány 0,59), *KLHL22*(végső arány 0,51), *MED15* (végső arány 0,52), *SNAP29* (végső arány 0,79), *LZTR1* (végső arány 0,51) gének heterozigóta delécióját (chr22:19,179,473-20,999,032) mutatta ki. Minta minőségi mutatói: detektált próbaszám 48/48; referencia próba 19/19; FMRS 100%; PSLP: megfelelő, nemi kromoszóma meghatározás: megfelelő.



Interpretáció

Az elvégzett MLPA-alapú vizsgálat az előző FISH-vizsgálattal kimutatott *TBX1* gén heterozigóta delécióját igazolta, valamint a 22-es kromoszómán a deletálódott további géneket és deléciós határokat is azonosította. A vizsgálat a klinikai kép alapján felmerült DiGeorge-szindróma I. típusát (BNO 8210) támasztja alá.



Oktatás, kutatás, gyógyítás: 250 éve az egészség szolgálatában

SEMMELWEIS EGYETEM

ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Igazgató, egyetemi tanár
Dr. Kovács Gábor DSc.

Klinikai szignifikancia

- Timusz hipoplázia/ aplázia esetén évenkénti immunológiai utánkövetés javasolt.
- Javasolt a beszéd korai fejlesztése, a nagy valószínűséggel kialakuló orrhang korrigálása céljából. - Ugyanakkor az obstruktív alvási apnoe magasabb kialakulási rizikó miatt utánkövetést igényel.
- Javasolt pszichiátriai szakvizsgálat a fokozott ADHD, depresszió és szorongászavar kivizsgálás céljából.
- Javasolt évente genetikai tanácsadás utánkövetés céljából.

¹Jones, Kenneth Lyons, Marilyn C. Jones, and Miguel del Campo. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. 7th ed. Elseviers p. 358-362. 2013

²Karbarz M. (2020). Consequences of 22q11.2 Microdeletion on the Genome, Individual and Population Levels. *Genes*, 11(9), 977.
³Michaelovsky, E., Frisch, A., Carmel, M., Patya, M., Zurch, O., Green, T., Basel-Vanagante, L., Weizman, A., & Gothelf, D. (2012). Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *BMC medical genetics*, 13, 122.

* Periferiás vérből DNS izolálást követően DNS koncentráció és tisztaság meghatározásával 100 ng DNS-ből MLPA-alapú géndiagnózist végeztünk. Az elvégzett SALSA® MLPA® Probemix P250-B2 DiGeorge vizsgálat *in vitro* diagnosztikára alkalmas minősítéssel rendelkező kit, semikvantitatív esszé, amely alkalmas a DiGeorge-szindróma I. típusának (del22q11.2), CES-szindróma (dup22q11.2) II. típusának (illetve a DiGeorge-szindrómához hasonló fenotípussal járó megbetegedései, pl. Kleeftstra-szindróma), amelyek a 8p23, 10p14, 17p13.3, 4q35 vagy 9q34 régióban található kritikus kópiaszám eltérések kimutatására. A fenti régiók releváns CNV-k detektálására alkalmas MLPA-alapú módszer analitikai szenzitivitása és specifikitása >99%. A módszer analitikai érzékenységét befolyásolhatja a megcélzott DNS szekvenciában található egy nukleotid variációk (SNV) és polimorfizmusok (SNP), a mintaelőkészítés során a nem teljes DNS denaturáció, amelyek fals pozitív vagy fals negatív eredményekhez vezethetnek. Az MLPA nem alkalmas a CNV neutrális inverziók és transzlokációk detektálására. A mintát a Coffalyser v21 szoftverrel elemeztük.

Budapest, 2021.08.09

Vizsgálatot végezte

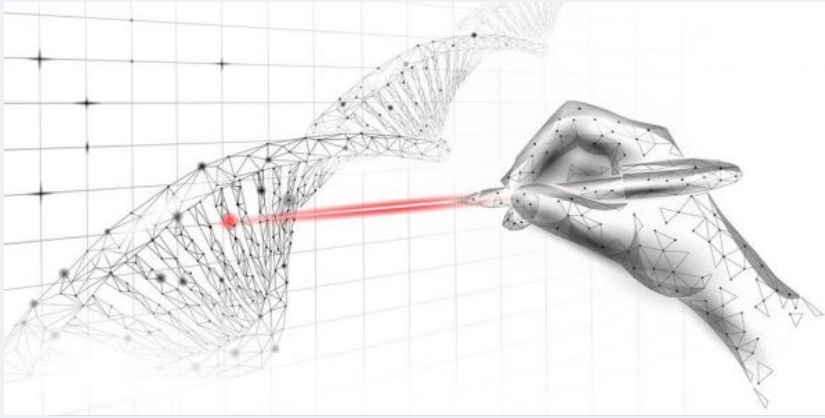
Validálta

Részlegvezető

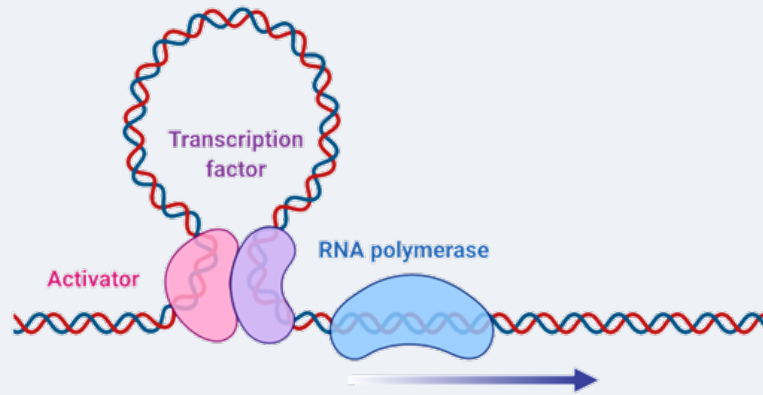
A vizsgálati eredményt 1 példányban átvettem, feltett kérdéseimre hiánytalanul választ kaptam, a válaszokat megértettem, további tisztázatlan kérdéseim jelenleg nincsenek.

Szülő/ Törvényes képviselő

GÉNTÉRÁPIA



DNA level



pre-mRNA



mRNA transcripts

hsa-miR-4742-3p

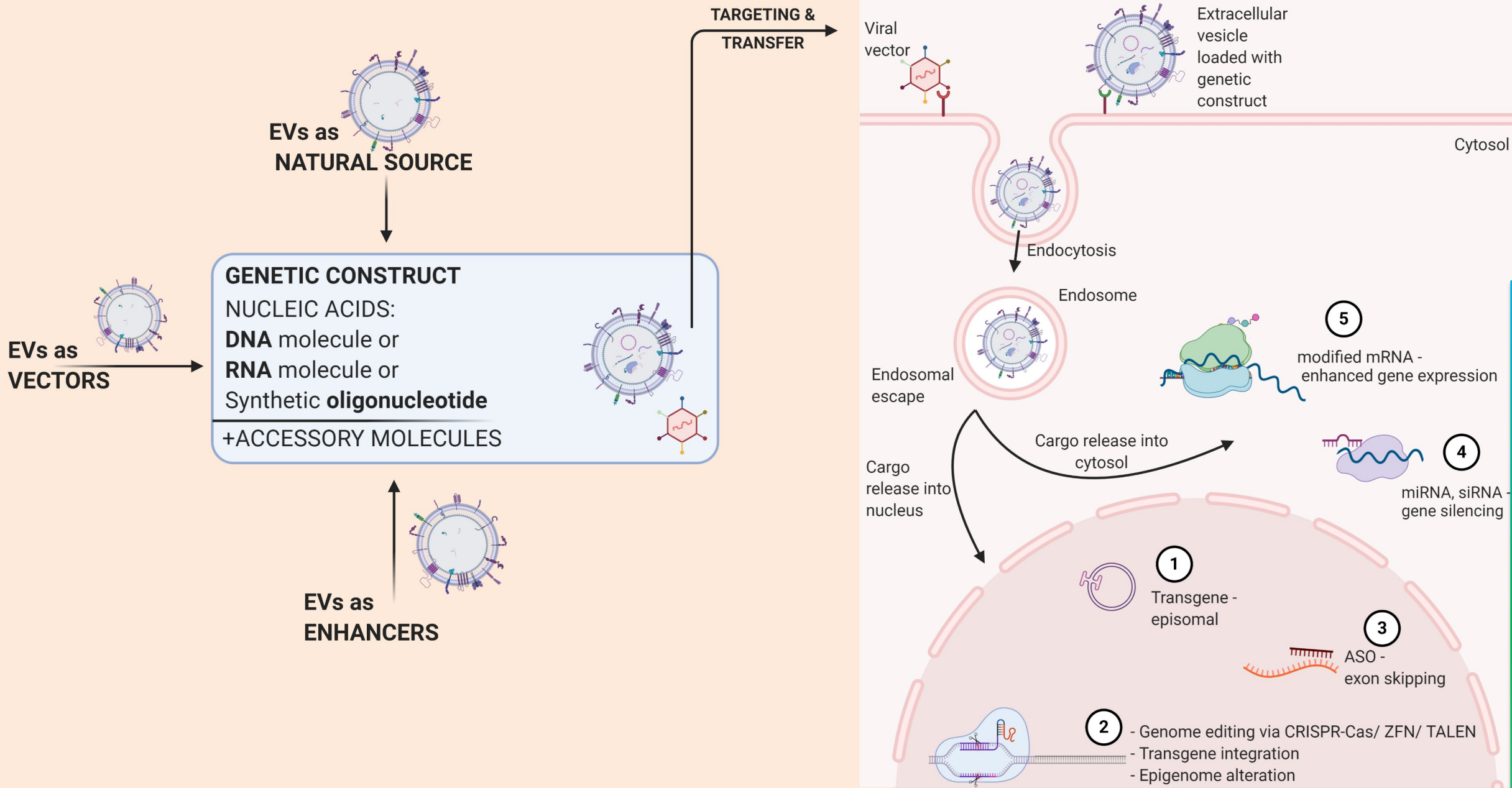
hsa-miR-4795-3p

hsa-miR-5692c

hsa-miR-4272

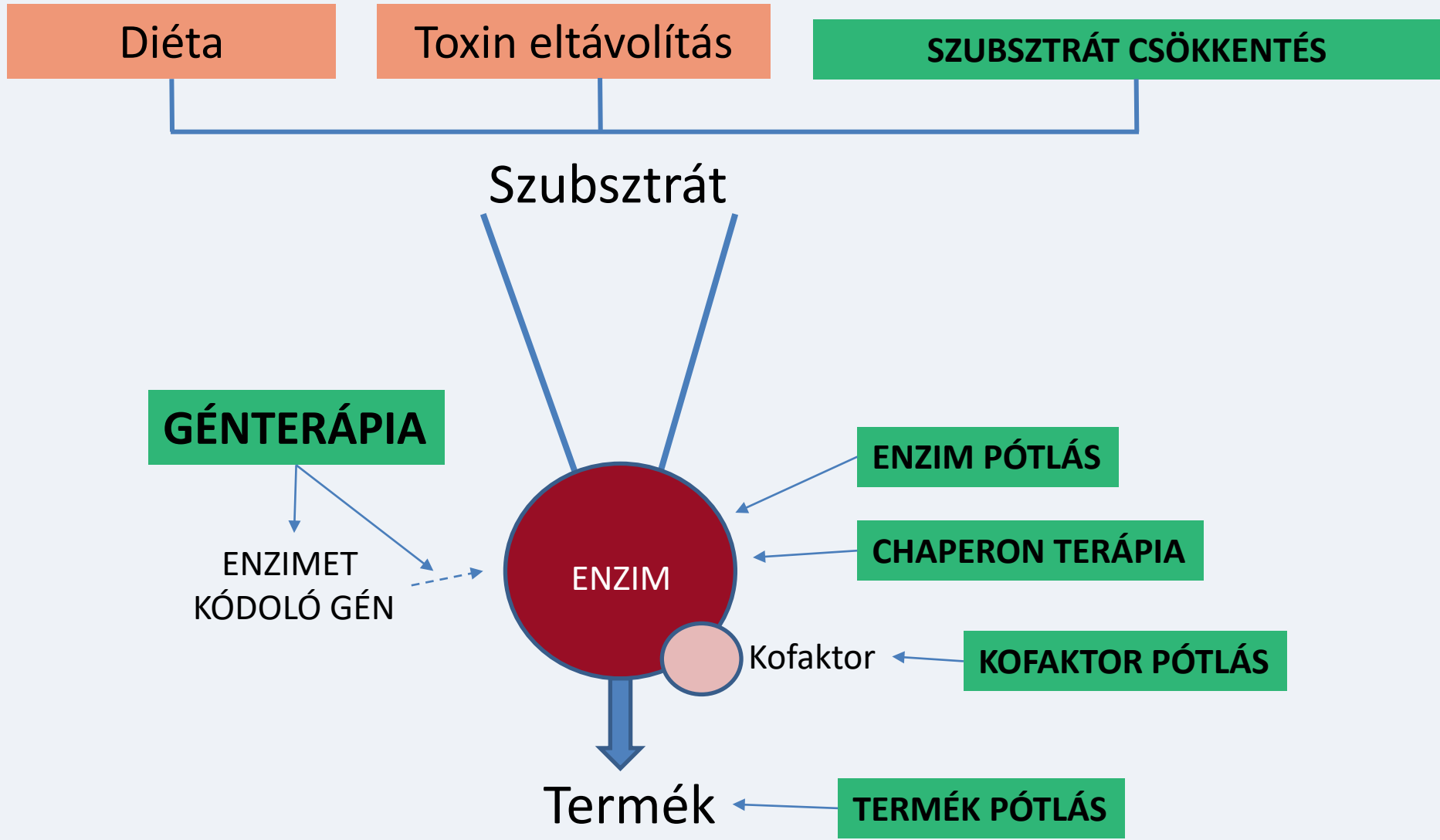
hsa-miR-5692b

hsa-miR-3121-5p





Anyagcserebetegségek terápiája





Gaucher-kór mint rizikótényező

16 szoros rizikó onkohematológiai megbetegedésre

1. HEPATOCELLULÁRIS CARCINOMA

2. BŐR TUMOR

3. PAJZSMIRIGY TUMOR

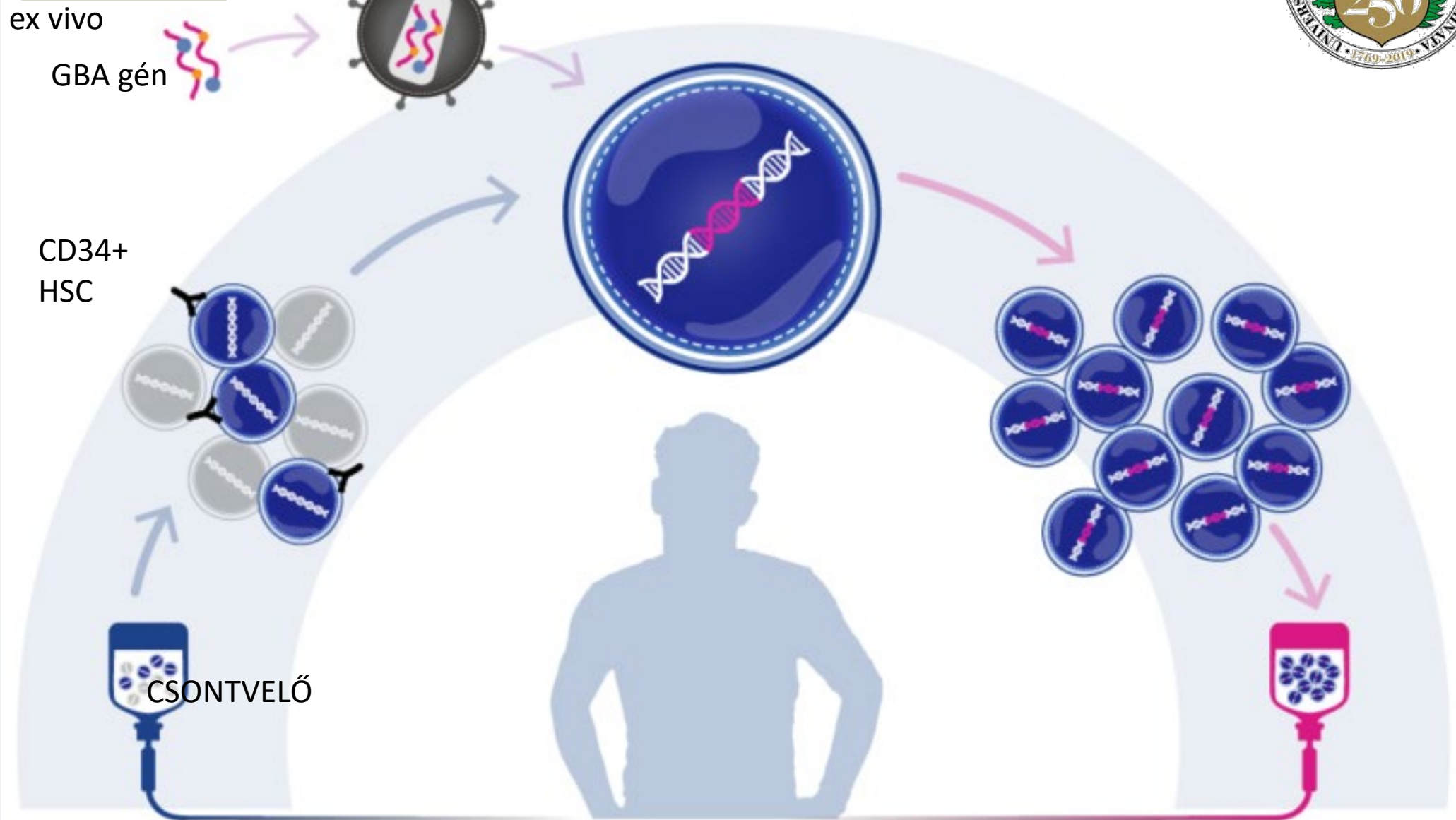
10% *GBA* patogén variációt hordozó egyéneknek **korai Parkinson tüneteit** mutatják

Gaucher-betegség: terápia



Gaucher kór – I. típus

GÉNTERÁPIA



| Name | Active ingredient | Indication | Vector | Target | Route of adm. | Year of Approval |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|---|-----------------------------|------------------|
| VITRAVENE μ (Novartis) | Fomivirsen sodium | CMV retinitis | | CMV IE-2 | Intravitreal | 1998 |
| MACUGEN ^o (Valeant) | Pegaptanib sodium | AMD | | VEGF via ASO | Intravitreal | 2004 |
| GLYBERA* (UniQure) | Alipogene tiparvovec | Lipoprotein lipase deficiency | AAV1 | LPLS447X | Intramuscular | 2012 |
| KYNAMRO** (Kastle) | Mipomersen sodium | hoFH | | Apolipoprotein B-100 | Subcutaneous | 2013 |
| IMLYGIC (Amgen) | Talimogene laherparepvec | Metastatic melanoma | HSV-1 | GM-CSF-HSV-1 | Intratumoral | 2015 |
| STRIMVELIS (GSK) | Autologous CD34+ cells | ADA-SCID | RV (ex vivo) | ADA gene | Intravenous | 2016 |
| EXONDYS 51 (Sarepta) | Eteplirsen | DMD | | Dystrophin | Intravenous | 2016 |
| SPINRAZA (Biogen) | Nusinersen sodium | SMA | | SMN mRNA | Intrathecal | 2016 |
| ZALMOXIS (MolMed) | Allogeneic T cells | Melanoma | RV | RV- Δ LNGFR+ HSV-TK Mut2 | Intratumoral | 2016 |
| KYMRIAH (Novartis) | Tisagenlecleucel | B-cell lymphoma B-cell ALL | | CD19+ cancerous B-cells via CAR-T cells | Intravenous | 2017 |
| LUXTURNA (Spark Therapeutics) | Voretigene neparvovecrzyl | Retinal dystrophy | AAV2 | RPE65 | Subretinal injection | 2017 |
| YESCARTA (Kite Pharma) | Axicabtagene ciloleucel | B-cell lymphoma | | CD19+ cancerous B-cells via CAR-T cells | Intravenous | 2017 |
| ONPATTRO (Alnylam) | Patisiran sodium | hATTR | Lipid nanoparticle | Transthyretin | Intravenous | 2018 |
| TEGSEDI (Akcea Therapeutics) | Inotersen sodium | hATTR | | Transthyretin | Subcutaneous | 2018 |
| ZOLGENSMA (AveXis) | Onasemnogene abeparvovec-xioi | SMA | AAV9 | episomal SMN1 gene augmentation | Intravenous | 2019 |
| ZYNTEGLO (Bluebird Bio) | Betibeglogene autotemcel) | Beta-thalassaemia | LV (ex vivo) | β^{A-T87Q} -globin | Intravenous | 2019 |
| WAYLIVRA*** (Akcea Therapeutics) | volanesorsen | Familial chylomicronaemia | | apoCIII mRNA via ASO | Subcutaneous | 2019 |
| LEQVIO (Novartis) | inclisiran | LDL-C-hypercholesterolemia | | PCSK9 via siRNA | Subcutaneous (yearly twice) | 2020 |
| TECARTUS (Kite Pharma) | brexucabtagene autoleucel | Mantle cell lymphoma | gRV (ex vivo) | CD19+ cancerous B-cells via CAR-T cells | Intravenous | 2020 |



Kérdések?

Köszönöm szépen a figyelmet!

