

GENETYKA dla NIE-GENETYKÓW

„OMIKA” - NOWA DZIEDZINA DIAGNOSTYCZNA
Nie tylko choroby rzadkie.

NIEODPŁATNE
KURSY

dla lekarzy, diagnostów
i innych specjalistów

edu-metgen.imid.med.pl



Mukowiscydoza i nie tylko. Choroby uwarunkowane mutacjami genu *CFTR*.

Katarzyna Wertheim-Tysarowska

Zakład Genetyki Medycznej
Instytut Matki i Dziecka

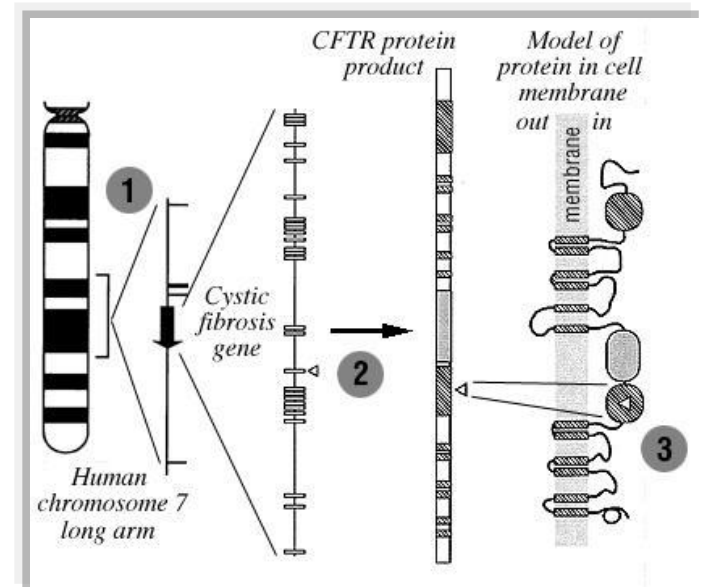
KURS: Genetyka i genomika w codziennej praktyce lekarskiej.

HISTORIA CF

1938- opisano mukowiscydozę jako zwłóknienie torbielowate trzustki (*łac. mucoviscidosis, ang. cystic fibrosis of the pancreas*)

1953-59- wykazano, że u chorych dochodzi do nadmiernej utraty soli w pocie, wprowadzono pomiar zawartości chlorków w pocie jako podstawową metodę diagnostyczną

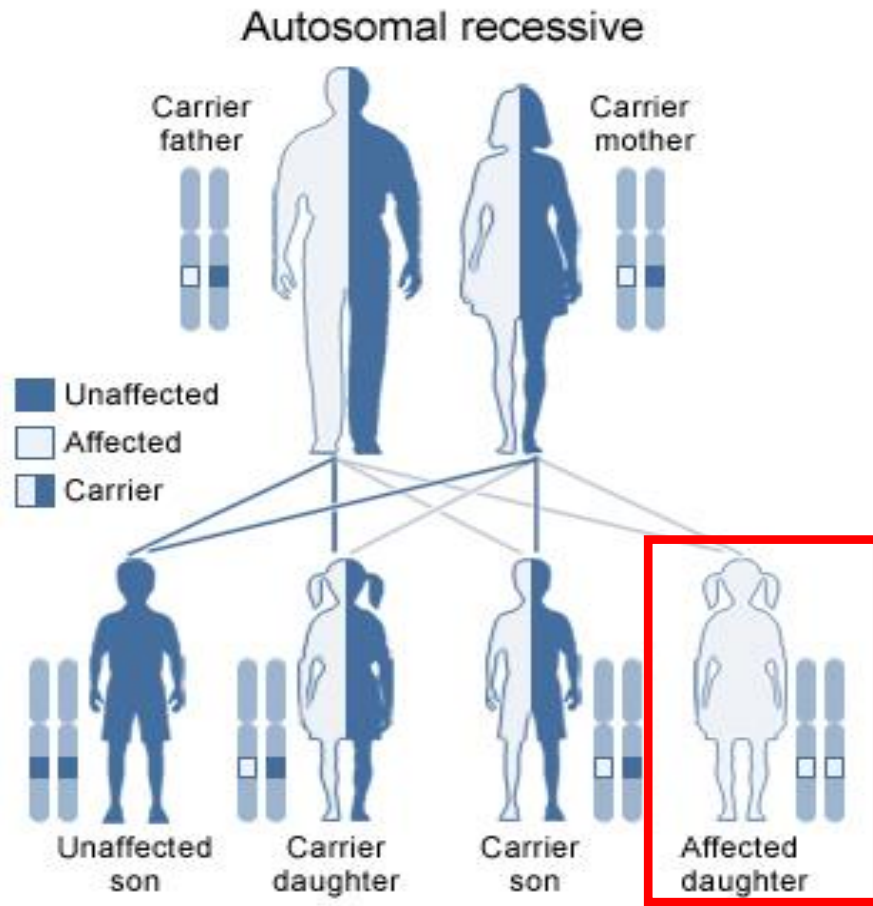
1989- sklonowano i scharakteryzowano gen *CFTR*



<http://www.science.ca/scientists/scientistprofile.php?plD=19&pg=1>

05.2019-2066 wariantów allelicznych genu *CFTR*

MUKOWISCYDOZA JEST DZIEDZICZONA AUTOSOMALNIE RECESYWNIE



U.S. National Library of Medicine

- częstość nosicielstwa:
 $1 / 25$

- częstość występowania:
 $1 / 2500 \text{ ż.u.}$



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita Polska



Instytut Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

<i>Country</i>	<i>CF incidence</i>
Austria	1:3500
Belgium	1:2850
Bulgaria	1:2500
Czech Republic	1:2833
Denmark	1:4700
Estonia	1:4500
France	1:4700
Germany	1:3300
Greece	1:3500
Italy	1:4238
Netherlands	1:4750
Slovakia	1:1800
Slovenia	1:3000
Sweden	1:5600
Poland	1:5000
	1:4394 (from this study)

Sobczyńska-Tomaszewska, European Journal of Human Genetics (2012), 1–6

GEN *CFTR* I JEGO PRODUKT

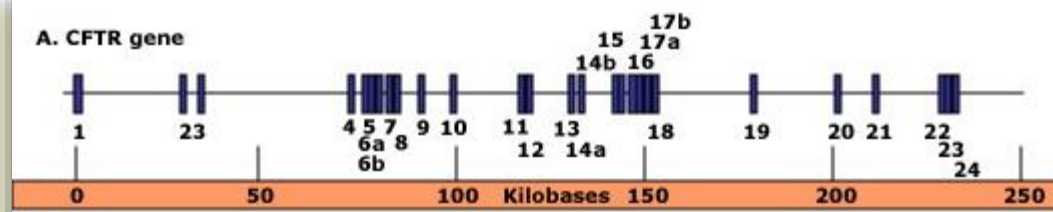


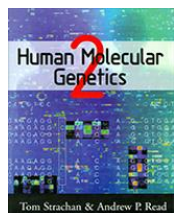
Table 7.7 Average sizes of exons and introns in human genes

Gene product	Size of gene (kb)	Number of exons	Average size of exon (bp)	Average size of intron (bp)
tRNA ^{tyr}	0.1	2	50	20
Insulin	1.4	3	155	480
β-Globin	1.6	3	150	490
Class I HLA	3.5	8	187	260
Serum albumin	18	14	137	1100
Type VII collagen	31	118	77	190
Complement C3	41	29	122	900
Phenylalanine hydroxylase	90	26	96	3500
Factor VIII	186	26	375	7100
<i>CFTR</i> (cystic fibrosis)	250	27	227	9100
Dystrophin	2400	79	180	30 000

Gen *CFTR* ma wielkość około 250kb

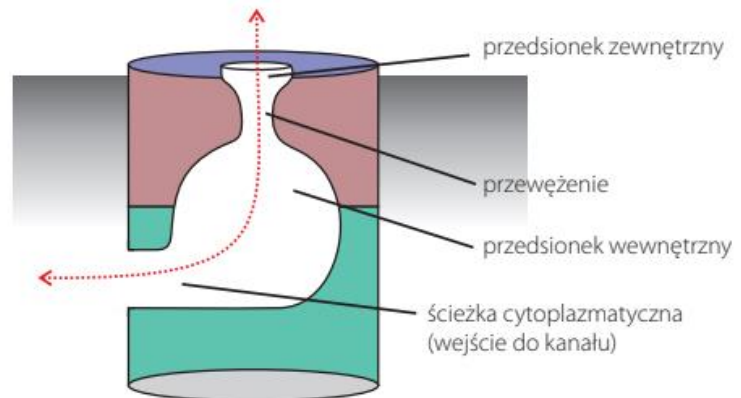
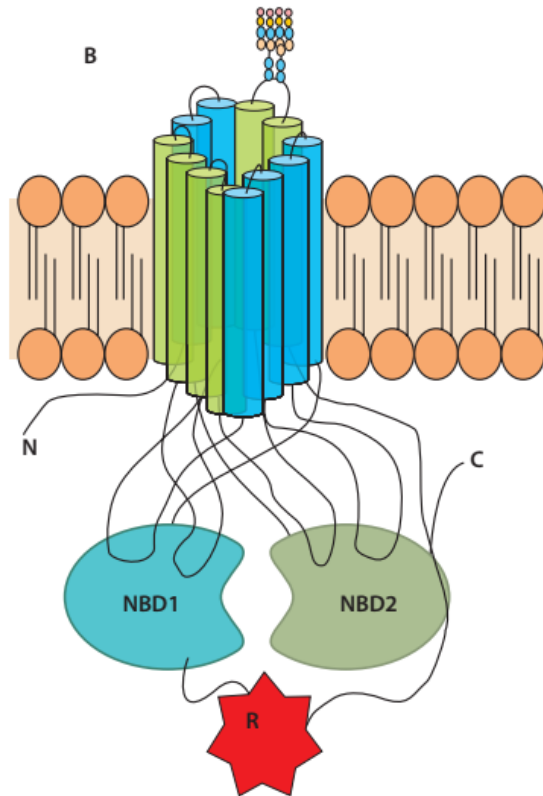
Zawiera 27 eksonów (wielkość 37-723pz)

Eksony stanowią 2,4% genu *CFTR*



Human Molecular Genetics. 2nd edition. Strachan T, Read AP. New York: [Wiley-Liss](http://www.wiley-liss.com); 1999.

GEN *CFTR* I JEGO PRODUKT

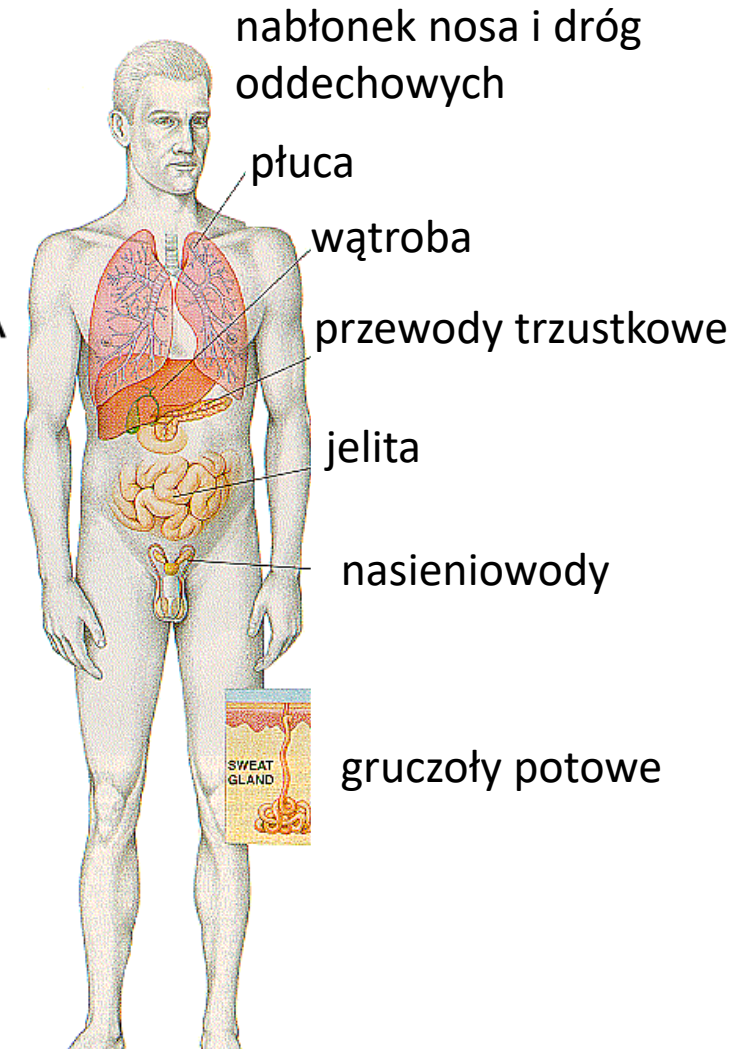


Mukowiscydoza choroba wieloukładowa, Termedia 2018

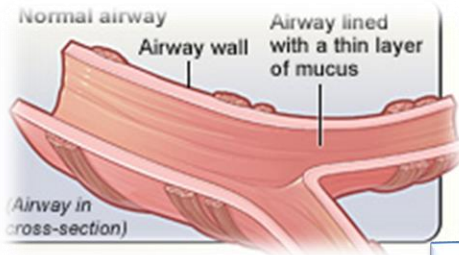
CFTR- przez błonowy regulator przewodnictwa
(ang. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)

ROLA BIAŁKA CFTR

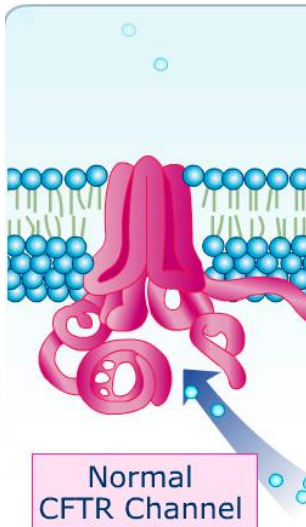
- transporter jonów
- regulator aktywności innych kanałów i transporterów jonowych: ENaC, TMEM16A (ANO1), SLC26A9 i SLC26A4, akwaporyny,
- Jako transporter HCO_3^- utrzymanie pH płynów zewnątrzkomórkowych
- Rola w kapacytacji i być może w samej spermatogenezie



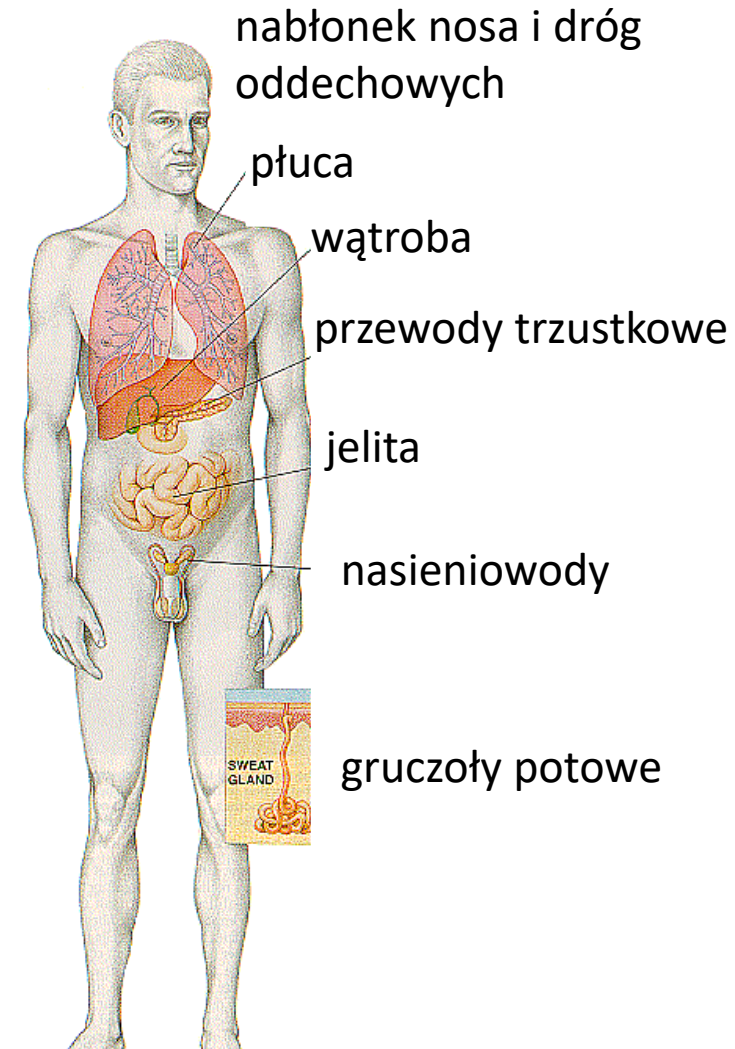
GEN *CFTR* I JEGO PRODUKT



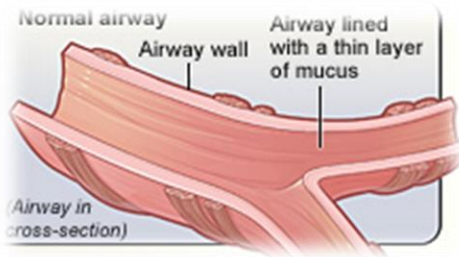
ZDROWY



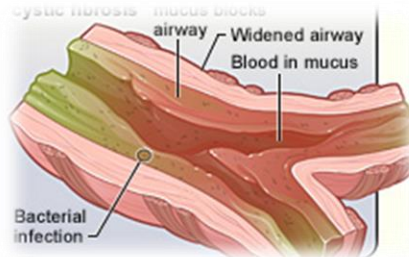
Prawidłowy przepływ jonów chlorkowych, prawidłowy przepływ wody, prawidłowy skład śluzu



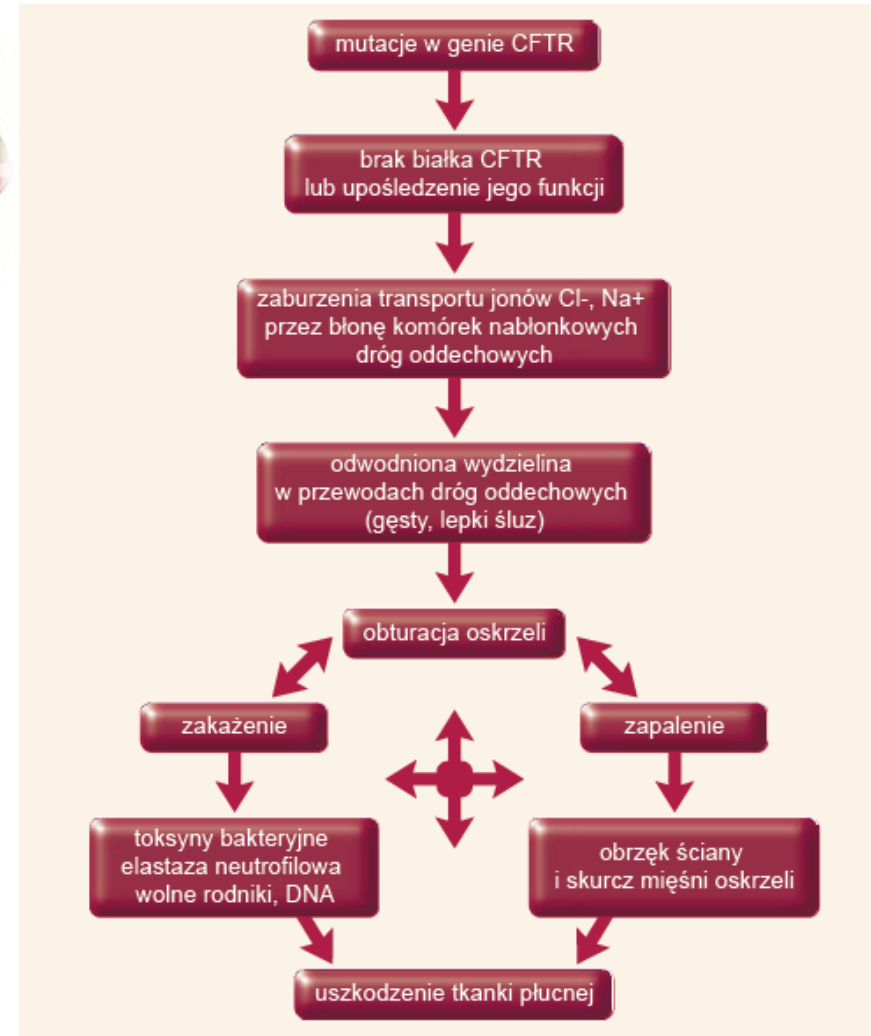
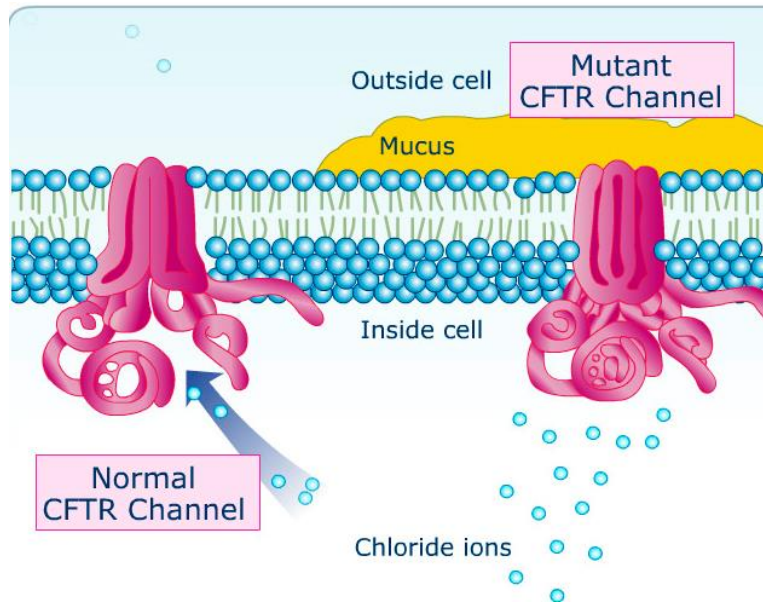
GEN *CFTR* I JEGO PRODUKT



ZDROWY



CF



OBJAWY KLINICZNE CF

- Częste infekcje dróg oddechowych
- Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki
 - Słony pot
 - Niedrożność smółkowa
- Niepłodność męska i obniżona płodność u kobiet
- Choroby wątroby



TABELA 1. Najczęstsze stany i objawy kliniczne występujące u chorych na mukowiscydozę.

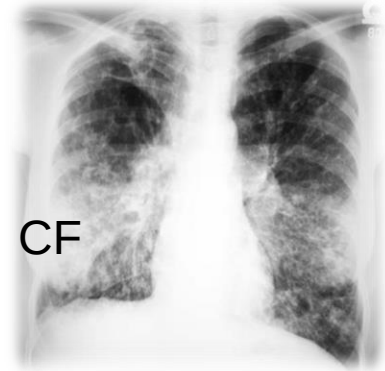
OKRES PŁODOWY I NOWORODKOWY	OKRES NIEMOWLĘCY I PONIEMOWLĘCY	OKRES DZIECIŃSTWA I DOROSŁOŚCI
■ zwapnienia w jamie otrzewnej płodu ■ poszerzenie jelita cienkiego płodu w badaniu USG ■ niedrożność smółkowa ■ przedłużająca się cholestaza wewnątrz-wątrobową	■ niedobór masy ciała ■ przewlekły kaszel ■ nawracające zapalenia płuc, oskrzelików ■ astma wczesnodziecięca ■ przewlekłe zakażenie dróg oddechowych <i>P. aeruginosa</i> i/lub <i>S. aureus</i> ■ zmiany w RTG płuc – nawracająca niedo- dyma, rozdęcie ■ bardzo słony pot ■ odwodnienie z hipokaliemią, hipona- tremią i zasadowicą hipochloremiczną (rzekomy zespół Barttera) ■ zapaść podczas upałów ■ cuchnące, tłuszczowe, obfite stolce ■ objawy zespołu złego wchłaniania (konieczność różnicowania z celiakią) ■ wypadanie błony śluzowej odbytnicy ■ objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach	■ przewlekły kaszel ■ nawracające zapalenia płuc ■ polipy nosa ■ przewlekłe zapalenie zatok przynosowych ■ rozstrzenie oskrzeli ■ palce pałeczkowate ■ krwiotłucie ■ marskość żółciowa wątroby ■ kamica żółciowa u dzieci ■ nadciśnienie wrotne, żylaki przełyku, splenomegalia ■ nawracające zapalenie trzustki ■ cukrzyca ■ niedobór wysokości i masy ciała ■ nawracające obrzęki ślinianek przyusz- nych ■ osłabienie dojrzewania płciowego

**Zasady rozpoznawania i leczenia
mukowiscydozy**
Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy
2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

DO ROZPOZNANIA MUKOWISCYDOZY UPOWAŻNIA STWIERDZENIE:

- przynajmniej jednego objawu klinicznego występującego w chorobie;
- występowania mukowiscydozy u rodzeństwa i/lub rodziców;
- dodatniego wyniku badania przesiewowego noworodków w kierunku CF



ORAZ

NIEPRAWIDŁOWY WYNIK JEDNEGO Z PONIŻSZYCH BADAŃ:

- próby potowej – wykazanie znamienne wysokich stężeń anionów chlorkowych w pocie
- badania molekularnego – wykrycie mutacji w obu allelach genu *CFTR*
- pomiaru potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa

Badanie chlorków w pocie – złoty standard?

Dzieci i dorośli: do 40 mmol/l	Norma
Noworodki i niemowlęta: do 30 mmol/l	Norma
40-60mmol/l	Szara strefa
powyżej 60 mmol/l	Wynik nieprawidłowy

Prawidłowy wynik testu potowego nie wyklucza rozpoznania CF przy obecności objawów klinicznych !!!

Genotyp	Wyniki testu potowego
F508del/F508del	90-130 mmol/l
F508del/F508del	55 mmol/l
F508del/3849+10kbC>T	17-40 mmol/l

BADANIE PRZESIEWOWE NOWORODKÓW W POLSCE

1. Pilotaż 1999- 2002 tylko mutacja F508del
2. Aktualnie - od 2006r. od 2009 – badaniami objęto całą Polskę

DAWID PRZESIEWOWE NOWORODKÓW

Przebieg: 5

Nazwisko: ...

Imię: ...

Płeć: ...

Imię matki: Ewa

Data urodz.: 24.09.10 Godz.: 15

Data pob.: 24.09 Godz.: 15

Ciepłota: 36.5 Ciężar: 3.5

Apogon: ... Transfuzja? data: ...

Antybiotyki: ...

Karmienie: Piers ☒ Sól ☒ Długość ☒ Ciężar ☒

Adres do: ...

Kontakt: ...

Telefon: ...

Podpis: ...

09-2011

IRT/DNA

IRT

>99.4%

DNA

Analiza 16 najczęstszych mutacji w populacji polskiej i 660 mutacji rzadkich, sekwencjonowanie

↓
1 MUTACJA

↓
Analiza wszystkich eksonów

Sweat
Chloride

CFTR-opatie

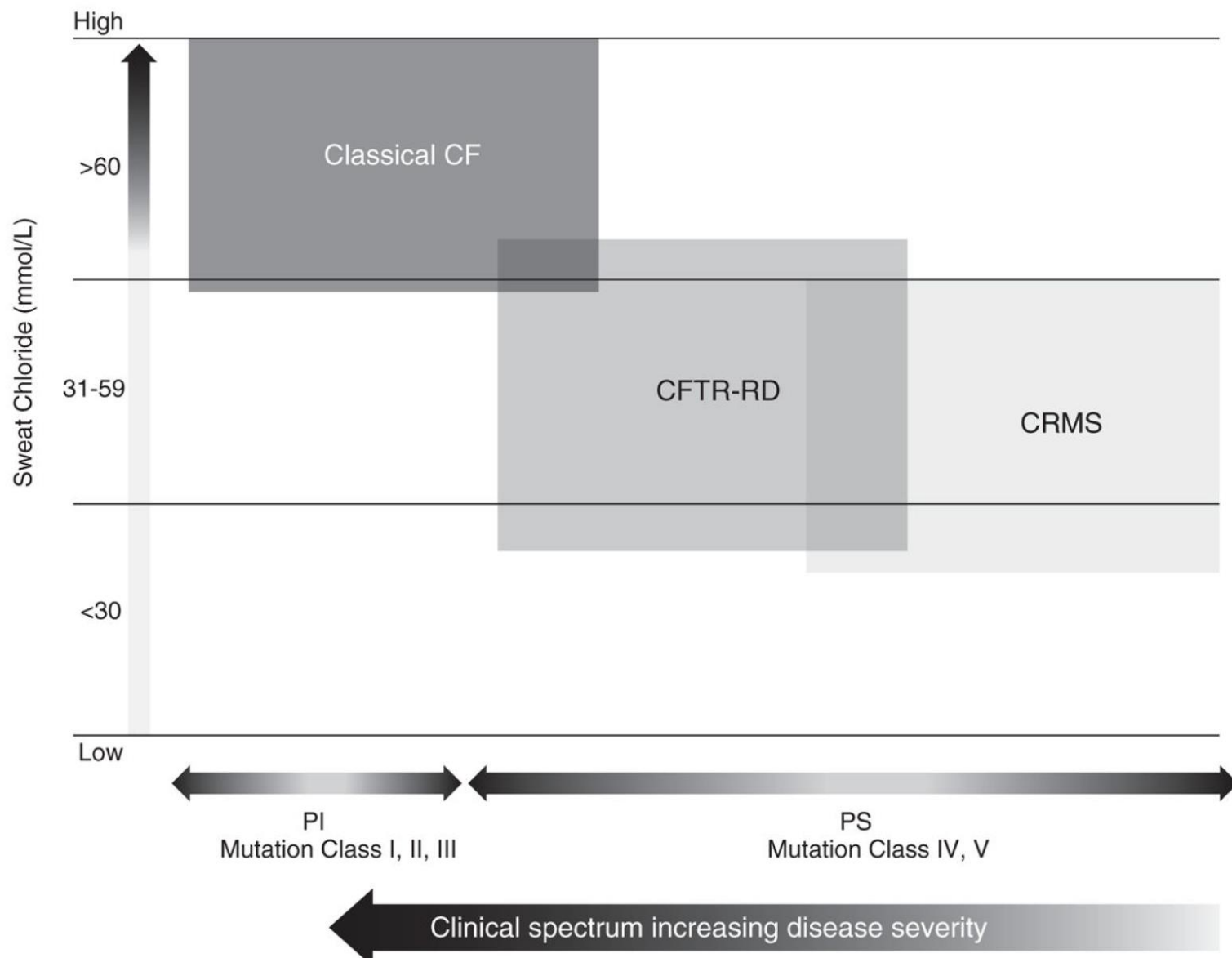
Choroby CFTR-zależne (CFTR-RD)

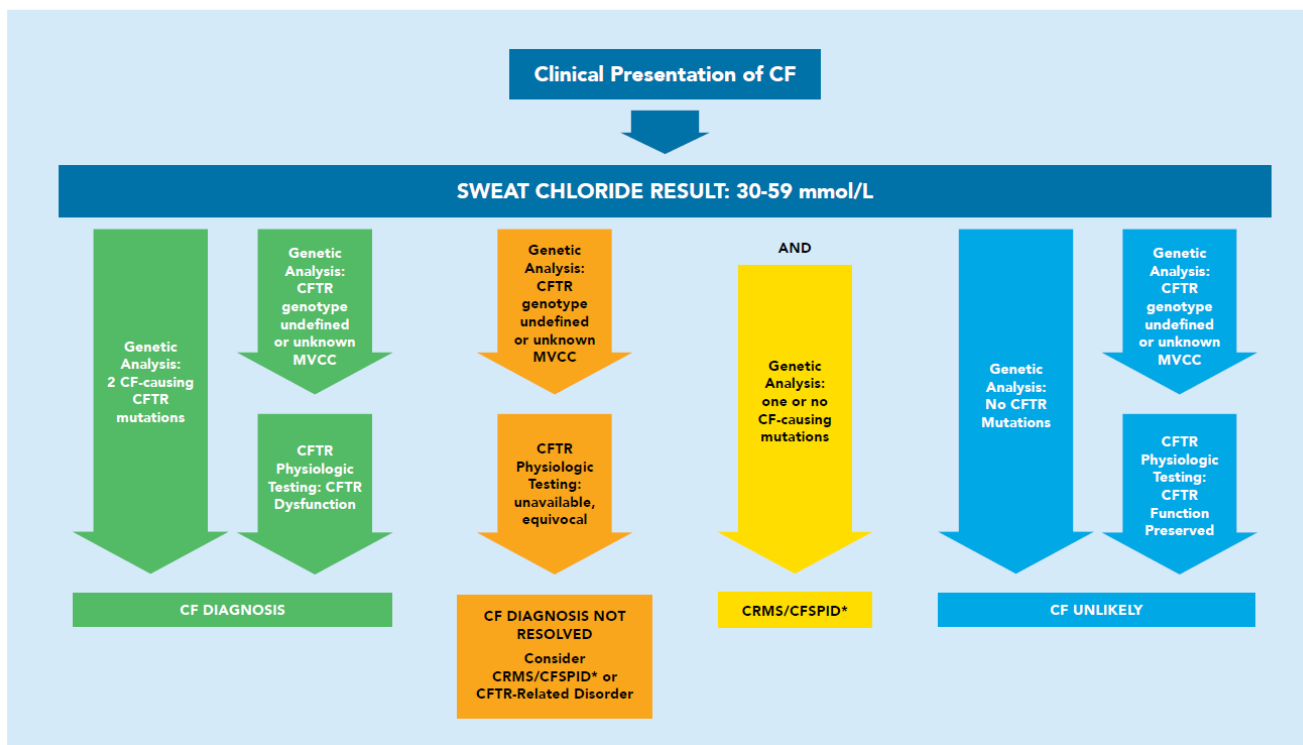
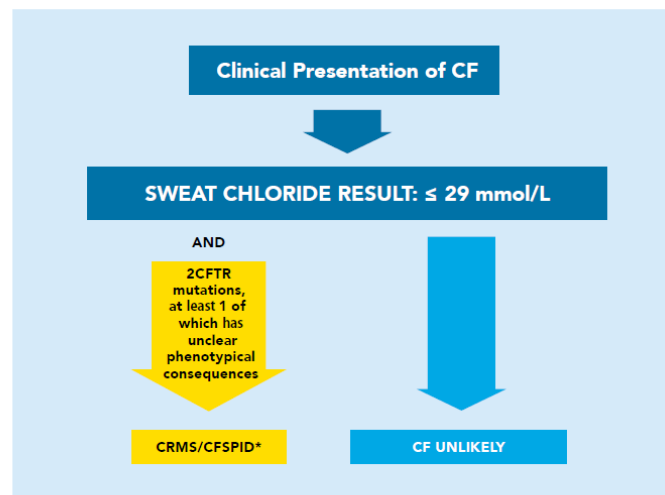
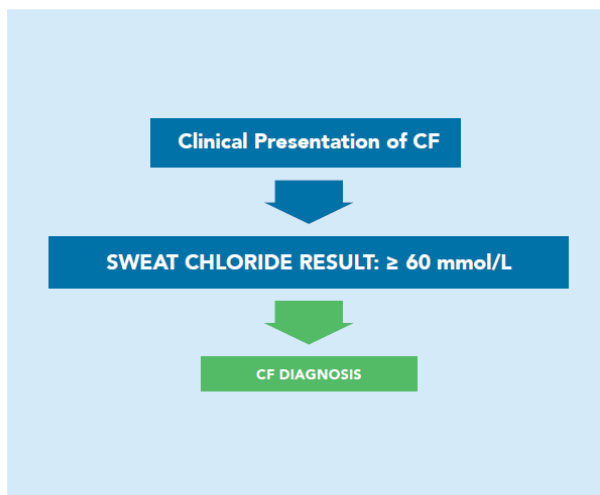
jednostki chorobowe związane z dysfunkcją CFTR, które nie spełniają kryteriów diagnostycznych dla CF

- izolowana azoospermia spowodowana wrodzoną niedrożnością nasieniowodów (CBAVD),
- przewlekłe zapalenie trzustki,
- rozsiane rozstrzenie oskrzeli,
- uogólnione zapalenie oskrzelików,
- alergiczna aspergilloza oskrzelowo-płucna,
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych,
- przejściowa hipertrypsynogenemia noworodków.

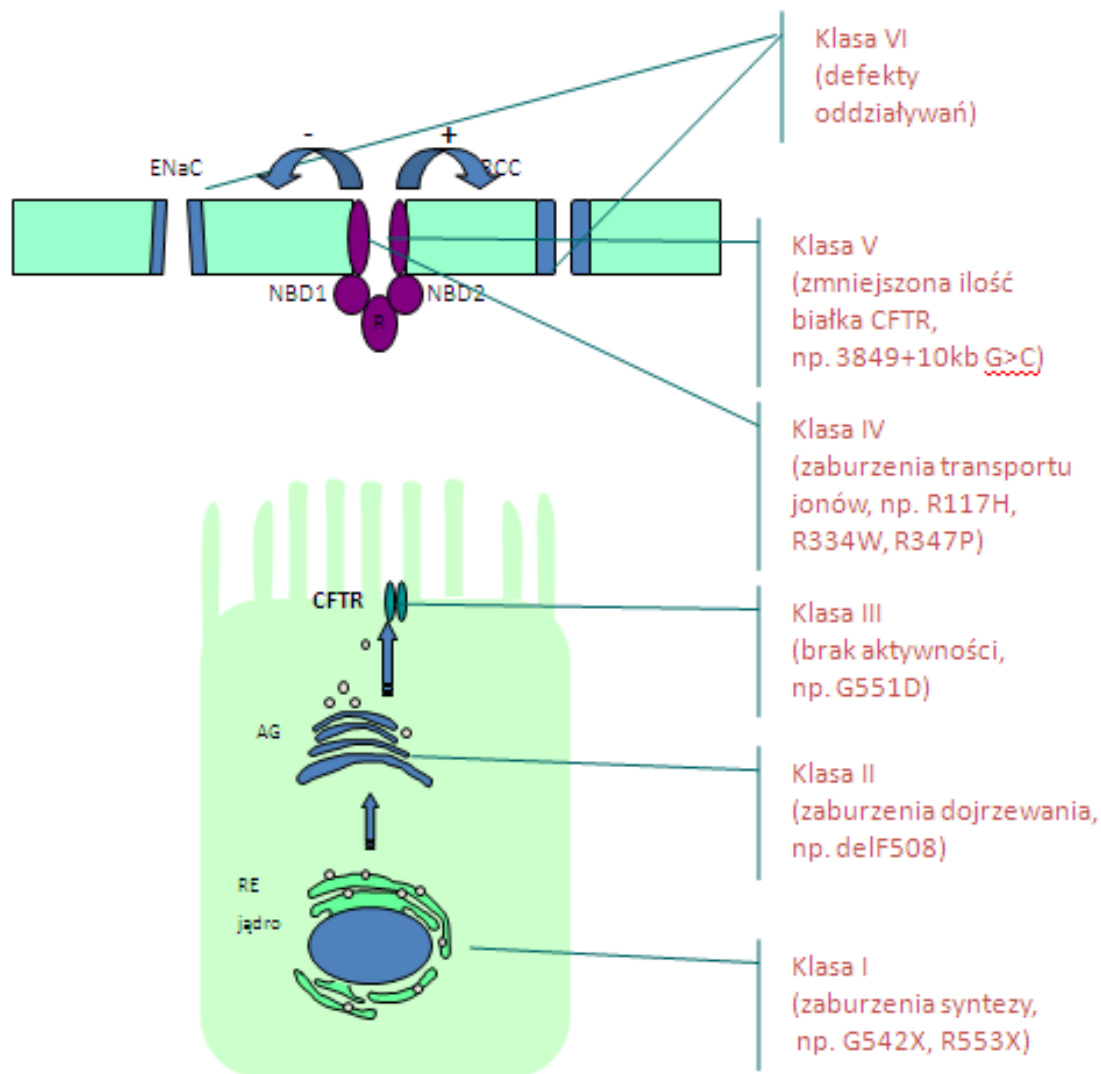
Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID)

CFTR-related metabolic syndrome (CRMS)





WPŁYW MUTACJI W GENIE *CFTR* NA BIAŁKO CFTR



mutacje

łagodne

ciężkie

Typ mutacji	przykłady
A. Mutacje powodujące CF	F508del, R553X, R1162X, R1158X, 2184delA, 2184ins A, 3120+1G>A, I507del, 1677delTA, G542X, G551D, W1282X, N1303K, 621+1G>T, 1717-1G>A, A455E, R560T, G85E, R334W, R347P, 711+1G>T, 711+3A>G* , 1898+1G>A, S549N, 3849+10kbC>T, E822X, 1078delT, 2789+5G>A, 3659delC, R117H-T5*, R117H-T7*, D1152H* , L206W*, TG13-T5*, 2183AA>G, 3272-26A>G, D565G*
B. Mutacje powodujące rozwój chorób <i>CFTR</i>-<u>zależnych</u>	R117H-T7*, TG12-T5*, R117H-T5*, D1152H* , L206W*, TG13-T5*, S997F, R297Q*, L997F, M952I, D565G*, 711+3A>G* , G576A*, TG11-T5**, R668C-G576A-D443Y, R74W-D1270N, V562I, S1235R**
C. mutacje , które nie mają konsekwencji klinicznej	TG11-T5**, S1235R**, I148T, R75Q, 875+40A>G, M470V, E528E, T854T, P1290P, 2752-15G>C, I807M, I521F, F508C, I506V, 1716G>A, 2694T>G, 4002A>G
D. Mutacje o nieustalonym znaczeniu klinicznym	G622D, R170H, V938G, I125T, 406-6T>C, 2752-26A>G, 3601-17T>C

ZRÓŻNICOWANIE CZĘSTOŚCI MUTACJI W GENIE *CFTR*

Mutacja	Średnia częstość w Europie (%)	Populacja z najwyższą częstością
F508del	66,0	duńska (90-95%)
G542X	2,4	hiszpańska
G551D	1,6	angielska
N1303K	1,3	włoska
W1282X	1,2	Żydzi Aszkenazyjscy (48%)
R553X	0,7	niemiecka
621+1G>T	0,7	francusko-kanadyjska
394delTT	0,2	nordycka (10-20%), fińska (30%)
dele2,3(21kb)	0,4	słowiańska (2-6%)

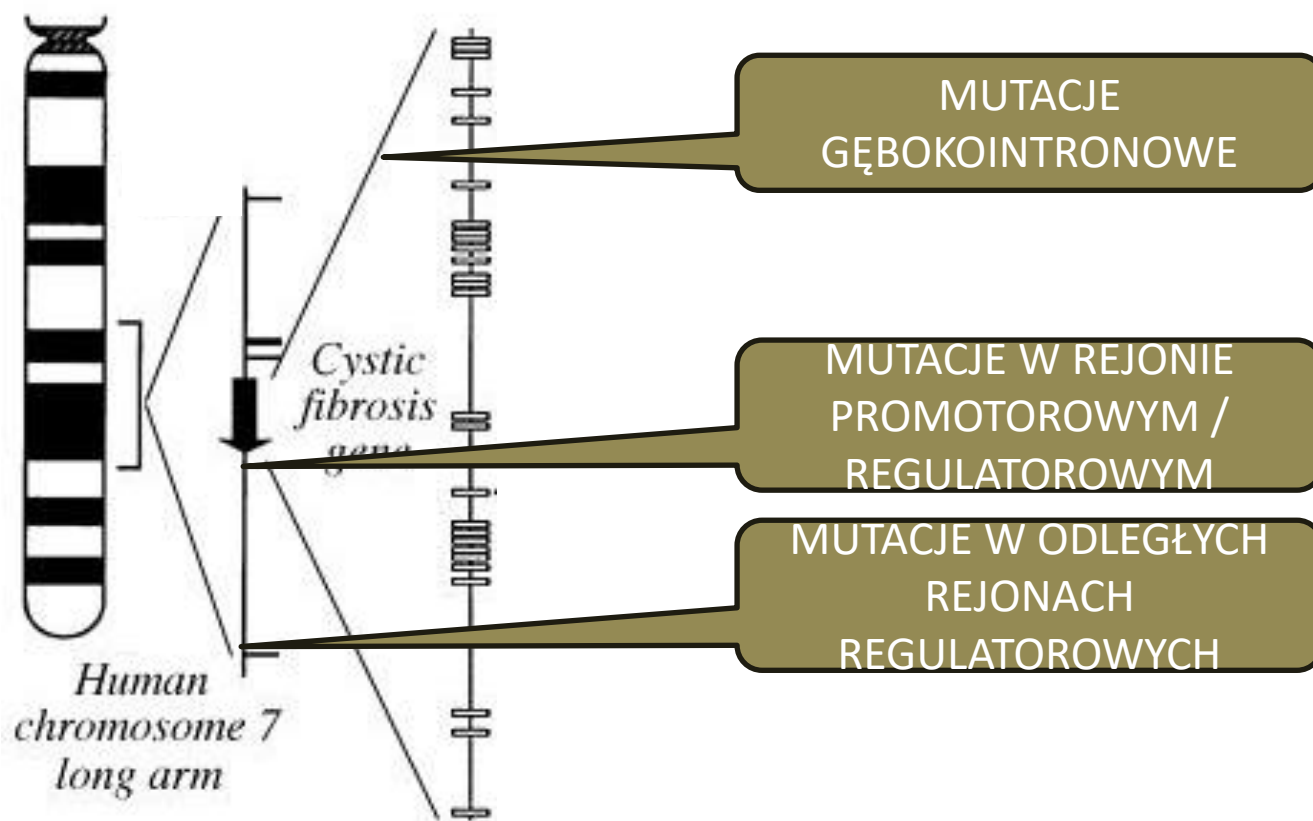
ZRÓŻNICOWANIE CZĘSTOŚCI MUTACJI W GENIE *CFTR* W POLSCE

MUTACJA	% ZMUTOWANYCH ALLELI W POPULACJI POLSKIEJ	% ZMUTOWANYCH ALLELI W POPULACJI OGÓLNEJ
F508del	53-56	66
3849+10kbC>T	2,7	0,2
G542X	2,6	2,4
1717-1G>A	2,4	0,6
R553X	1,9	0,7
dele2,3(21kb)	1,8	0,4
N1303K	1,8	1,3
2143delT	1,4	0,03
2184insA	1,3	0,03
2183AA>G	0,9	0,4
R334W	0,9	0,2
W1282X	0,7	1,2
R347P	0,5	0,2
G551D	0,1	1,5
R117H	0,1	0,3

METODY DIAGNOSTYKI MOLEKULARNEJ W KIERUNKU *CFTR*

- SEKWENCJONOWANIE MET. SANGERA
- BADANIE ROZLEGŁYCH DELECJI/INSERCJI (NP. CAŁYCH EKSONÓW) METODĄ MLPA
- SEKWENCJONOWANIE NGS – już w IMiD

MUTACJE W REGIONACH KODUJĄCYCH GENU CFTR NIE SĄ IDENTYFIKOWANE W 1-5% ALLELI CF



MUTACJE W INNYCH GENACH?

DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA



CEL: IDENTYFIKACJA MUTACJI

NAZWA MUTACJI

CZY MUTACJE MAJĄ
POCHODZENIE
OBURODZICIELSKIE?

CZY MUTACJA MA
CHARAKTER
PATOGENNY?

NAZEWNICTWO MUTACJI

Musi być jednoznaczne i zrozumiałe dla genetyków laboratoryjnych i klinicznych

Niejednoznaczne nazwanie mutacji może prowadzić do zlecenia analizy innej mutacji niż występująca w rodzinie, wykonania analizy innego regionu i w konsekwencji udzielenie nieprawidłowej porady genetycznej

Zalecane jest stosowanie nazw tradycyjnych oraz zgodnych z nomenklaturą



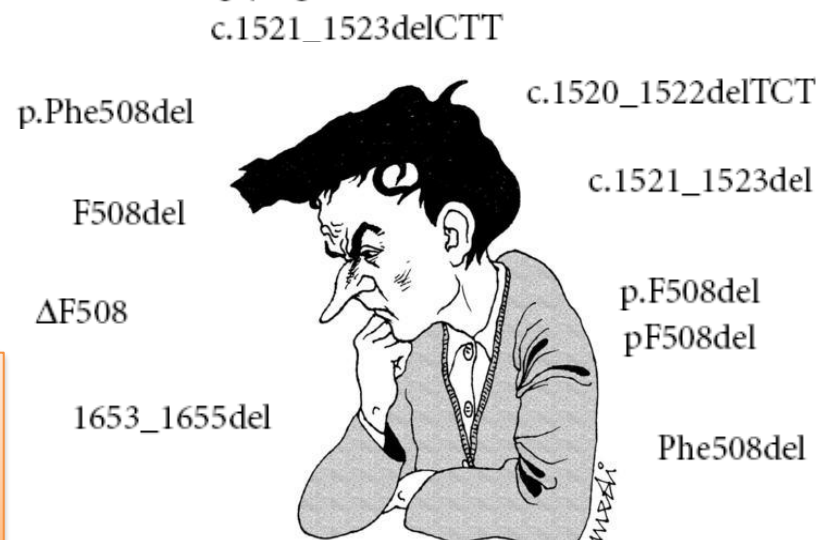
F508del/R553X

NM_000492.3:c.[1521_1523delCTT];[1657C>T]

Numer sekwencji
referencyjnej

Numerowanie od +1
nukleotydu sekwencji
kodującej czyli A z ATG

Zapis genotypu na
poziomie
nukleotydowym



http://varnomen.hgvs.org/

Sequence Variant Nomenclature

Recent Additions

An overview of recent additions, especially those that led to a change of the *HGVS version number*, can be found on the [Versioning page](#). The [Open Issues](#) page shows whether there are proposals open for *Community Consultation* and which topics are currently *under discussion* (pre-proposal...

[Read More](#)

Current Recommendations

[General](#)[DNA](#)[RNA](#)[Protein](#)[Checklist](#)[Open Issues](#)

Background Material

[Basics](#)[Reference Sequences](#)[Standards](#)[Numbering](#)[Community Consultation](#)[Educational Material](#)

DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA



CEL: IDENTYFIKACJA MUTACJI

NAZWA MUTACJI

CZY MUTACJE MAJĄ
POCHODZENIE
OBURODZICIELSKIE?

CZY MUTACJA MA
CHARAKTER
PATOGENNY?

Quick Links

[Home](#)[Start Here to Search](#)[How to Use This Website](#)[Search Mutation Database](#)[Links](#)[FAQs](#)[Glossary](#)[CFTR2 Mutation List History](#)[CFTR2 Contributors](#)[CFTR2 Team](#)

Tools

[Take CFTR2 Survey](#)[CFTR2 Progress Report](#)

Site Settings

☐ Scientific/medical view


The CFTR2 project is partially supported by Grant Number 5R37DK044003 from the National Institute of Digestive, Diabetes and Kidney Diseases of the National Institutes of Health, by funding from the US Cystic Fibrosis Foundation, and by an

Mutation: [Show All](#) [? trouble finding a mutation](#)

Mutations are listed according to the frequency with which they appear in the CFTR2 database.

Mutation		New nomenclature (protein)	New nomenclature (nucleotide)
F508del	»» DETAILS	p.Phe508del	c.1521_1523delCTT
G542X	»» DETAILS	p.Gly542X	c.1624G>T
G551D	»» DETAILS	p.Gly551Asp	c.1652G>A
N1303K	»» DETAILS	p.Asn1303Lys	c.3909C>G
W1282X	»» DETAILS	p.Trp1282X	c.3846G>A
R117H	»» DETAILS	p.Arg117His	c.350G>A
R553X	»» DETAILS	p.Arg553X	c.1657C>T
1717-1G->A	»» DETAILS	No protein name	c.1585-1G>A
621+1G->T	»» DETAILS	No protein name	c.489+1G>T
2789+5G->A	»» DETAILS	No protein name	c.2657+5G>A
3849+10kbC->T	»» DETAILS	No protein name	c.3717+12191C>T
R1162X	»» DETAILS	p.Arg1162X	c.3484C>T
2183AA->G	»» DETAILS	p.Lys684SerfsX38	c.2051_2052delAAinsG
CFTRdele2,3	»» DETAILS	p.Ser18ArgfsX16	c.54-5940_273+10250del21kb
G85E	»» DETAILS	p.Gly85Glu	c.254G>A
3120+1G->A	»» DETAILS	No protein name	c.2988+1G>A
I507del	»» DETAILS	p.Ile507del	c.1519_1521delATC
1898+1G->A	»» DETAILS	No protein name	c.1766+1G>A
3659delC	»» DETAILS	p.Lys1177SerfsX15	c.3528delC
R347P	»» DETAILS	n.Ara347Pro	c.1040G>C

Quick Links

Home
Start Here to Search
How to Use This Website
[Search Mutation Database](#)
Links
FAQs
Glossary
CFTR2 Mutation List History
CFTR2 Contributors
CFTR2 Team

Tools

Take CFTR2 Survey
CFTR2 Progress Report

Site Settings

☐ Scientific/medical view

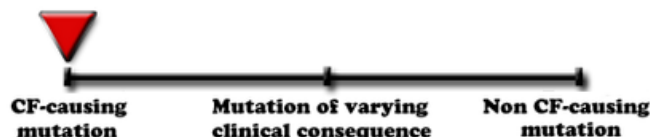


The CFTR2 project is partially supported by Grant Number 5R37DK044003 from the National Institute of Digestive, Diabetes and Kidney Diseases of the National Institutes of Health, by funding from the US Cystic Fibrosis Foundation, and by an unrestricted educational grant from Sequenom to the US Cystic Fibrosis Foundation.

This is the scientific / medical view. Click to switch to the general user view.

FOR PATIENTS AND FAMILY MEMBERS: This detailed medical and genetics information is complicated and potentially confusing. We encourage you to discuss this information with your doctor, a genetic counselor, or a CF specialist. The information shown is for educational purposes only and it's not intended for diagnostic use. You should not make any medical or reproductive decisions or change your health behaviour based on this information without talking to your doctor. To find a genetic counselor near you, click [here](#). To find a CF care center near you, click [here](#).

Summary: F508del is seen in 32834 patients in our worldwide CF database. Based on the combination of clinical and functional evaluation, this is a mutation that **would cause CF**. Based on the patients we have reviewed we would expect this mutation would be associated with **pancreatic insufficient** CF.



The information displayed below shows how we came to this decision.

Clinical Characteristics

Mutation Characteristics

Additional Information This is an *insertion/deletion* mutation that would not be expected to result in a frameshift. For more information on this see the [glossary](#). You can also check this mutation in the CFTR1 database by clicking on the following link(s): [c.1521_1523delCTT](#)

Functional Testing

Additional Information When a copy of this mutation was tested by CFTR2 researchers in a cell based system the variant CFTR protein did not mature normally and/or did not conduct enough chloride to be functional. This is consistent with a disease-causing mutation.

Details about this research are available in:

Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene.

Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, Sharma N, Ramalho AS, Amaral MD, Dorfman R, Zielinski J, Masica DL, Karchin R, Millen L, Thomas PJ, Patrinos GP, Corey M, Lewis MH, Rommens JM, Castellani C, Penland CM, Cutting GR. [PubMed](#)

Literature Review

Population Screening

Bioinformatics Assessment

History of Changes in Mutation Information

Quick Links

Home
Start Here to Search
How to Use This Website
[Search Mutation Database](#)
Links
FAQs
Glossary
CFTR2 Mutation List History
CFTR2 Contributors
CFTR2 Team

Tools

Take CFTR2 Survey
CFTR2 Progress Report

Site Settings

☐ Scientific/medical view



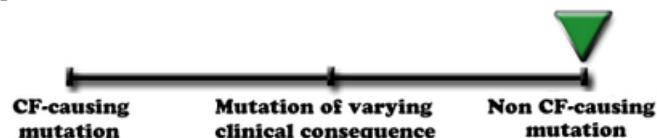
The CFTR2 project is partially supported by Grant Number SR37DK044003 from the National Institute of Digestive, Diabetes and Kidney Diseases of the National Institutes of Health, by funding from the US Cystic Fibrosis Foundation, and by an unrestricted educational grant from Sequenom to the US Cystic Fibrosis Foundation.

This is the scientific / medical view. Click to switch to the general user view.

FOR PATIENTS AND FAMILY MEMBERS: This detailed medical and genetics information is complicated and potentially confusing. We encourage you to discuss this information with your doctor, a genetic counselor, or a CF specialist. The information shown is for educational purposes only and it's not intended for diagnostic use. You should not make any medical or reproductive decisions or change your health behaviour based on this information without talking to your doctor. To find a genetic counselor near you, click [here](#). To find a CF care center near you, click [here](#).

Summary: R1162L is a mutation that has been evaluated and does not cause CF. This determination is based on evaluation of clinical characteristics of patients carrying this mutation, functional testing of this mutation, and finding this mutation (combined with a CF-causing mutation) in individuals who do not have CF.

The determination of non CF-causing does not exclude the possibility that this mutation may contribute to CF-like symptoms in certain individuals. In some cases, patients with this mutation (combined with a CF-causing mutation) may develop mild symptoms in select organ systems and/or be diagnosed as having a CFTR-related disorder (CFTR-RD; see FAQs). However, this mutation is not expected to result in symptoms that fulfill the diagnostic criteria for CF.



The information displayed below shows how we came to this decision.

- Clinical Characteristics
- Mutation Characteristics
- Functional Testing
- Literature Review
- Population Screening
- Bioinformatics Assessment
- History of Changes in Mutation Information

Date	Mutation final determination	Comment
7/22/2013	Non CF-causing mutation	updated population data
4/19/2012	Mutation of unknown significance	

This mutation entry was last updated on 07/22/2013

[Site Use Tips](#)
[Resources](#)
[Variant List History](#)
[CF Genetics Q&A](#)

[Click here to switch to general view](#)

FOR PATIENTS AND FAMILY MEMBERS: This detailed medical and genetics information is complicated and potentially confusing. We encourage you to discuss this information with your doctor, a genetic counselor, or a CF specialist. The information shown is for educational purposes only and it's not intended for diagnostic use. You should not make any medical or reproductive decisions or change your health behaviour based on this information without talking to your doctor. To find a genetic counselor near you, click [here](#). To find a CF care center near you, click [here](#).

Results for 5T;TG11

Variant 5T;TG11 can be referred to as 5T;TG11, c.1210-33_1210-6GT[11]T[4], or ,

- 5T is a variant influenced by another part of the CFTR gene called the TG tract (usually TG11, TG12, or TG13). Please click [here](#) for more information about how 5T works. If you do not know the specific TG tract length or would like to see information on 5T without regard to a specific TG tract, please click [here](#).
- For the purposes of the information below, the term "variant" will be used to refer to the combination of 5T and TG11 in the same copy of the CFTR gene.

The information shown below is for a single variant. To search for a variant combination, enter your first variant in the search box above and then start typing in the "Second variant (optional)" search box. If you do not find your second variant listed or don't know what it is, you can select a group of variants to search.

Summary Information

Clinical Information

Functional Testing

Population Analysis

Additional Information

The variant 5T;TG11 is seen in 35 patients in our worldwide database.

The diagnosis of any individual patient with CF should be made based upon clinical parameters. The content of this website should not be used as a substitute for clinical judgement.

History of Changes in the Variant Information

This variant page was last updated 08/13/2015. If a change in the variant final determination was made at that time, that information will appear in the table below.

Variant	Variant final determination	Date	Comment
---------	-----------------------------	------	---------

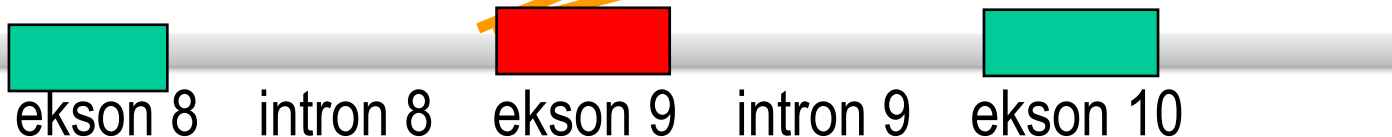
„Sekwencja poliT, poliTG” , IVS8-TnTGm

5T GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTTTTTTAACAG

7T GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTTTTTTTTAACAG

9T GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTTTTTTTTTTAACAG

DNA



7T lub 9T



ekson 8 ekson 9 ekson 10

CFTR mRNA

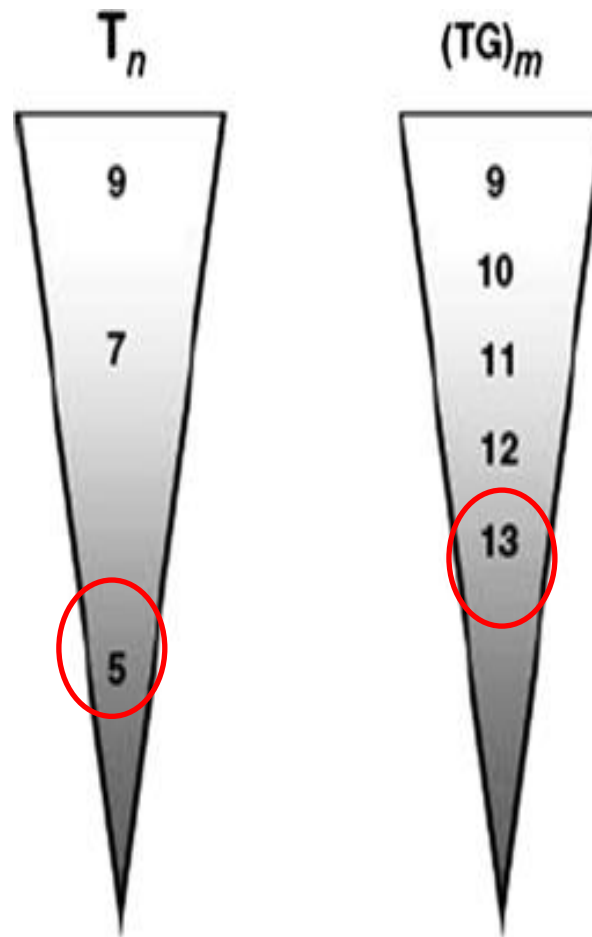
5T



ekson 8 ekson 10

(-) ekson 9 CFTR mRNA





F508del/ IVS8-5T + IVS8-13**TG → CF, CFTR-opatie**

F508del/ IVS8-5T + IVS8-11**TG → CFTR-opatie, brak konsekwencji klinicznych**

NOWE ZMIANY....



PATOGENNE CZY NIEPATOGENNE...



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

HGMD® Human Gene Mutation Database

**Cystic Fibrosis
Mutation Database**
Craig Venter

Alamut Splicing Predictions

transcript: NM_000094.3
-71 (Intron 56) - c.5155

Gene: COL7A1 - Transcript: NM_000094.3 - Variant: c.5154+1(G>T)
Analysis range: c.5126-71 (intron 56) - c.5155-17 (intron 57) [200 bps]

	2.46

Inteon 57 - c:5154+23	85.40	9.21	0.97	2.46	85.40	9.21	0.97	2.41 (2.49)
Inteon 57 - c:5154+54		0.74				0.74		

Acceptor Sites

0.96	13.10	64.05
0.92		73.90

re - Created by Alamy version 1.53 on 2010-12-02

Report for mutation **NM_000424.3(KRT5):c.430_435del**

and data that are not included in this report.

decisions must not be n

Unclassified variant

Deletion (6 bps) in exon 1.
This deletion causes the loss of 2 residues.

the HGVS recommendations, this variation must be labelled:



DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA



CEL: IDENTYFIKACJA MUTACJI

- WERYFIKACJA ROZPOZNANIA KLINICZNEGO
- **DLA CELÓW PORADNICTWA GENETYCZNEGO:**
 - OKREŚLENIE RYZYKA POWTÓRZENIA SIĘ CHOROBY W RODZINIE !!!
 - MOŻLIWOŚĆ USTALENIA STATUSU NOSICIELSTWA KREWNYCH
 - MOŻLIWOŚĆ DIAGNOSTYKI PRENATALNEJ / PREIMPLANTACYJNEJ
- PRZEWIDYWANIE PRZEBIEGU KLINICZNEGO CHOROBY
- KWALIFIKACJA DO PROGRAMÓW TERAPEUTYCZNYCH

- >2000 różnych mutacji
- Różne typy mutacji
- Zróżnicowany wpływ mutacji na białko
- Wpływ interakcji CFTR z innymi białkami (może być zmienny w zależności od lokalizacji tkankowej i wieku)
- Wyniki badań *in vivo* i *in vitro* wykazały, że aktywność białka CFTR między 1-10% wartości należnej redukuje intensywność objawów klinicznych choroby lub nawet eliminuje główne jej objawy
- Szerokie spectrum fenotypowe
- Przesiew oparty na badaniu IRT (przy niskim IRT pacjenci nie są „podejrzani”)

= diagnostyka mukowiscydozy i chorób CFTR-zależnych pozostaje wyzwaniem

LECZENIE PRZYCZYNOWE - już jest!



➤ dla pacjentów z genotypem *CFTR*: Phe508del/Phe508del

➤ dla pacjentów z mutacjami genu *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, lub S549R



Dziękuję za uwagę!