



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



Mikrodeleční syndromy

... A budoucnost klinické genetiky

MUDr. Antonín Šípek jr.

*Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze
Národní registr vrozených vad ČR*



WWW: <http://www.vrozene-vady.cz>
<http://www.genetika-biologie.cz>
Email: antonin.sipek@lf1.cuni.cz



Program

1. Mikrodeleční syndromy
 - I. Historie
 - II. Metody detekce
 - III. Klinické jednotky

2. Budoucnost klinické genetiky
 - I. PGD
 - II. Individualizovaná medicína
 - III. Neinvazivní prenatální diagnostika
 - IV. Genová terapie



Mikrodeleční syndromy

- Skupina syndromů podmíněných delecí malé části chromosomu
- Tato strukturní změna není (většinou) viditelná při standardním cytogenetickém vyšetření
- Delece zasahuje často větší množství důležitých genů - Syndromy přilehlých genů (**Contiguous gene syndromes - CGS**) nebo syndromy autosomální segmentální aneusomie
- Hlavní **fenotypové** projevy jsou
 - **Kraniofaciální dysmorfie**
 - **Mentální retardace**

Mikrodeleční syndromy

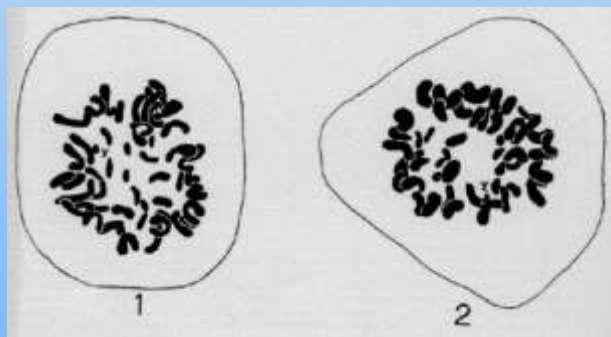


- 1p36.33 deleční syndrom
- 2p16.1 mikrodelece
- 3q29 mikrodelece
- 4p16.3 Wolf-Hirschhorn syndrom
- 5p15.3-25 Cri du Chat syndrom
- 7q11.23 Williamsův syndrom
- 8q24.11-12 Langer-Giedion/Trichorhinofalangeální syndrom
- 9q22.3 mikrodelece
- 10p15.1 DiGeorge oblast 2
- 11p13 Wagr syndrom
- 15q11.2-12 Prader-Willi/Angelman
- 15q24 deleční syndrom
- 16p13.3 Rubinstein-Taybi syndrom
- 17q11.2 NF1 mikrodeleční syndrom
- 17q21 mikrodelece
- 17p11.2 Smith-Magenis syndrom
- 17p13.3 Miller-Dieker syndrom
- 22q11.21 DiGeorge syndrom
- 22q13.33 Phelan-Mcdermid syndrom
- MECP2 / Xq28 duplikace



Chromosomy a lidský karyotyp

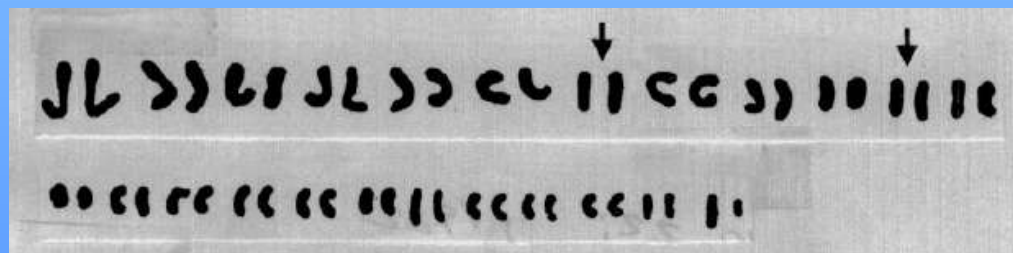
23 párů chromosomů



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Genetics



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Genetics



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Genetics



Downův syndrom

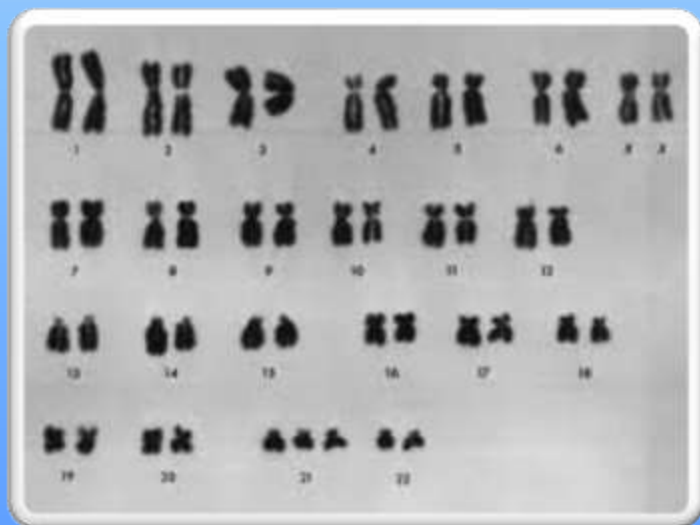


John Langdon Down – 1866

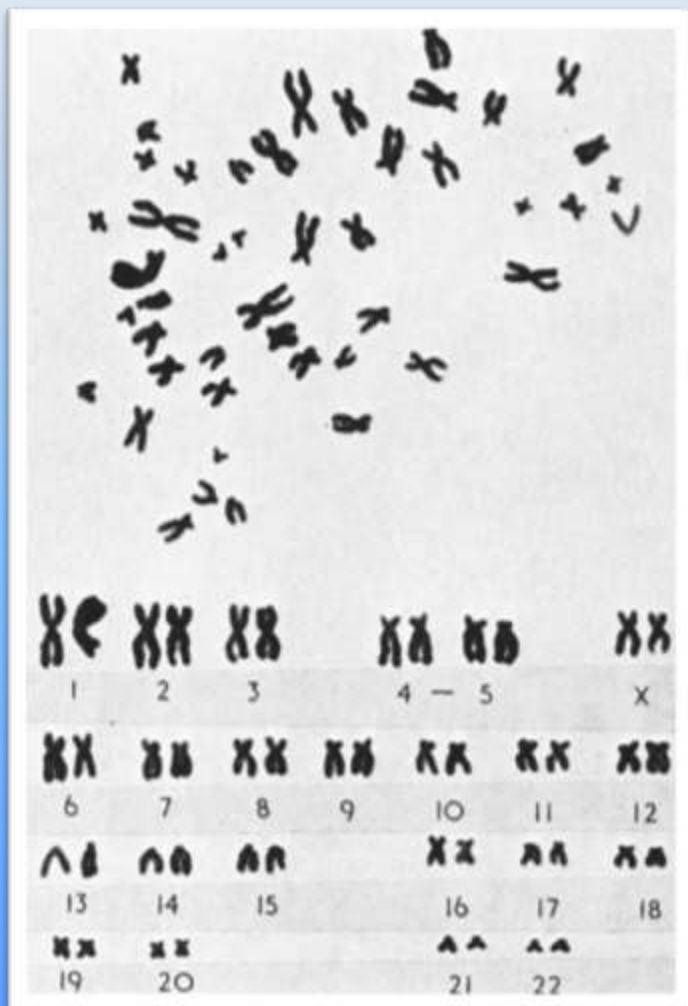
Observations on an Ethnic Classification of Idiots

Jérôme Lejeune – 1959

Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens



Syndrom Cri du chat



Jérôme Lejeune – 1963

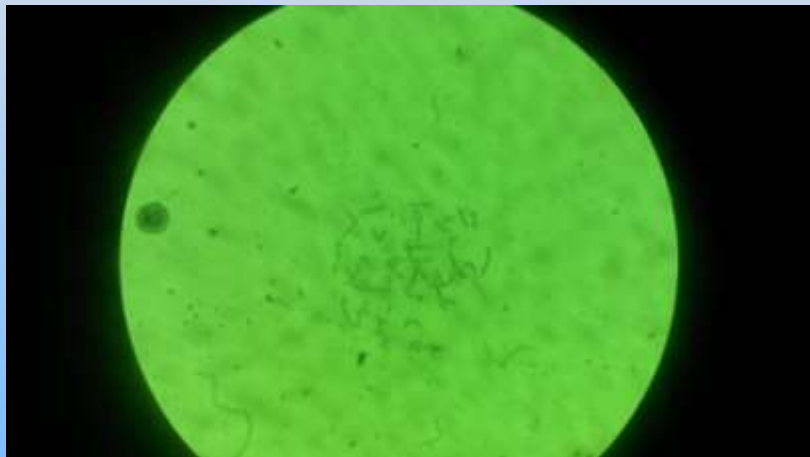
3 Cases of partial deletion of the short arm of chromosome 5





Cytogenetika

Klasické vyšetření karyotypu

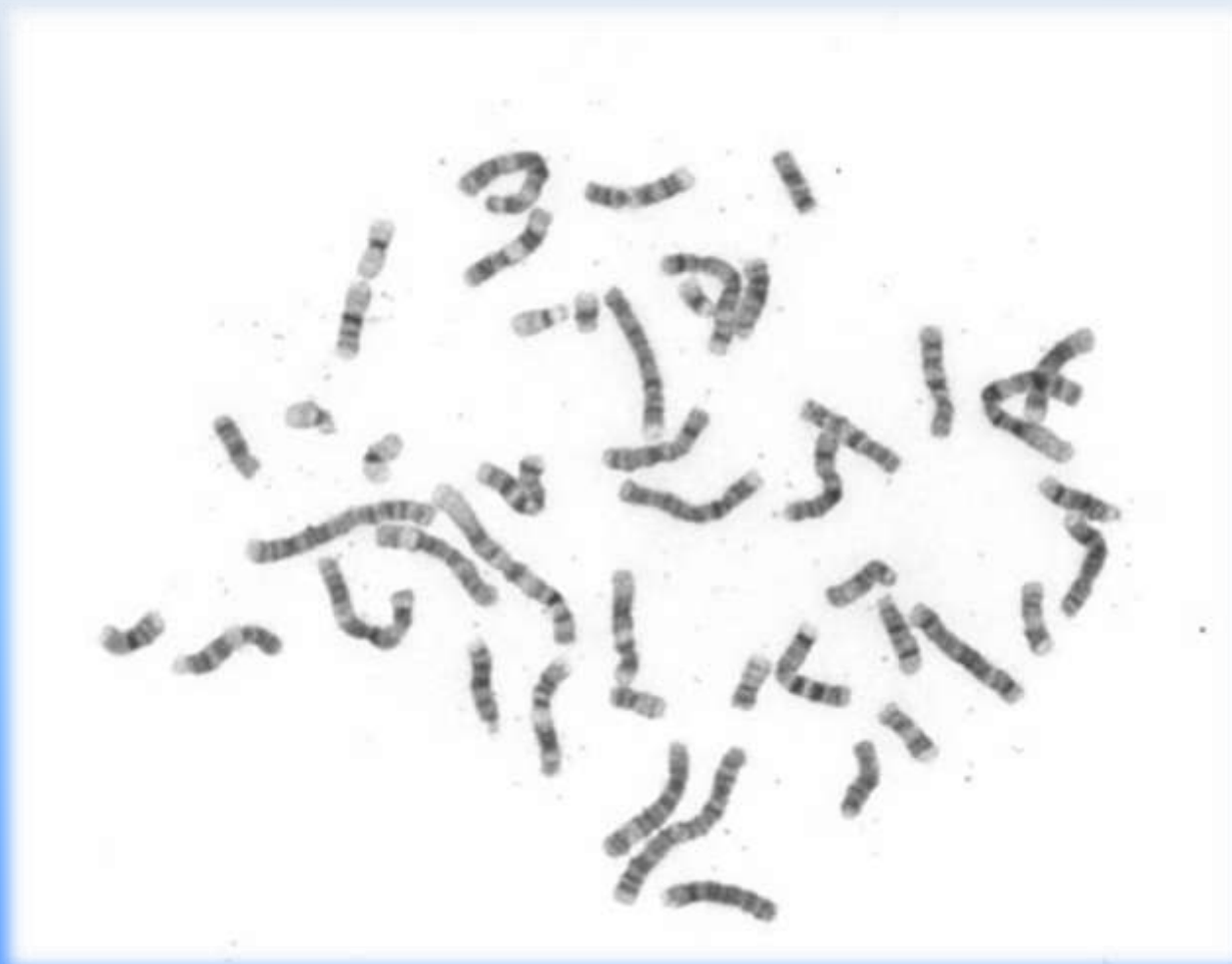


Klasické barvení



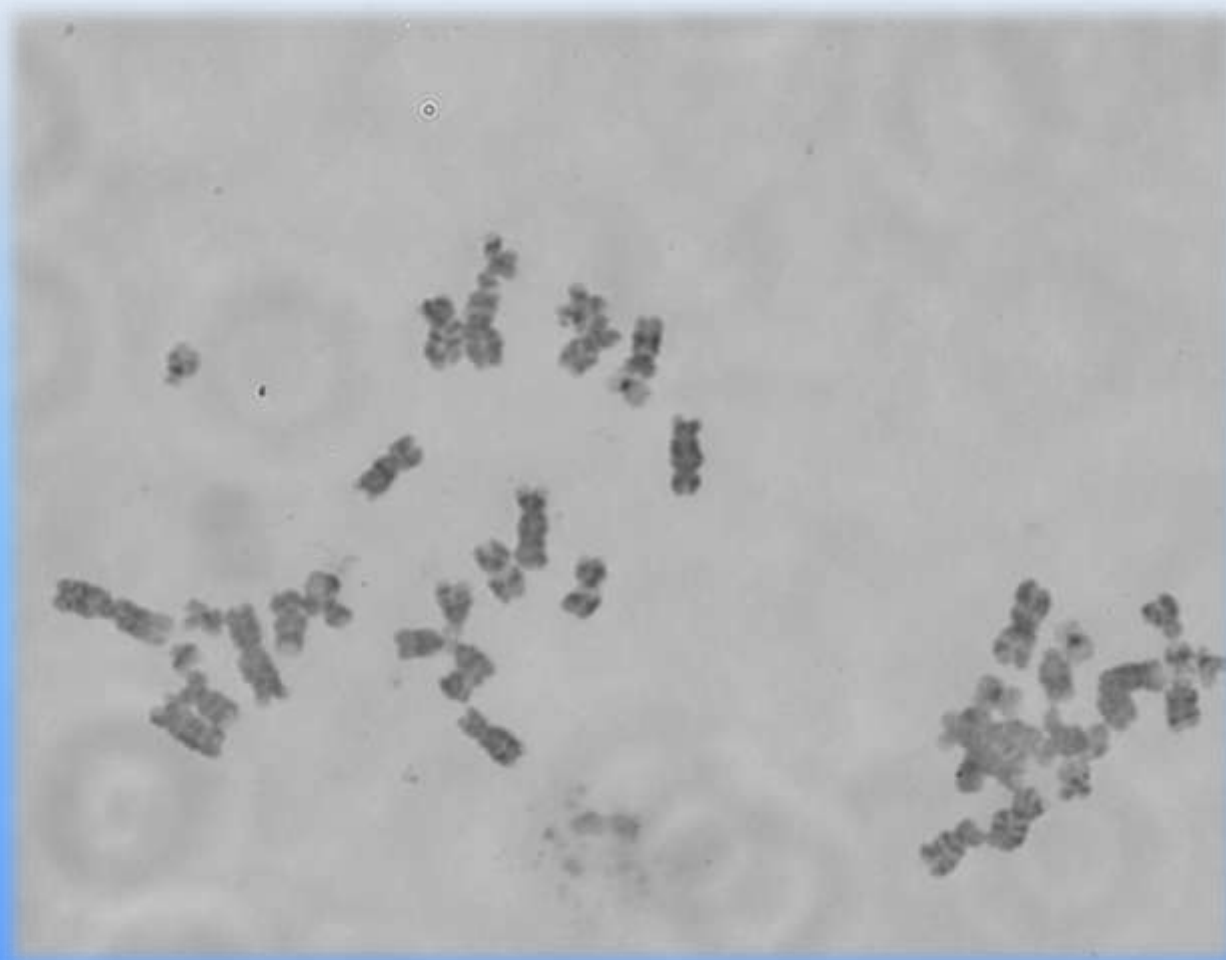


G-pruhování



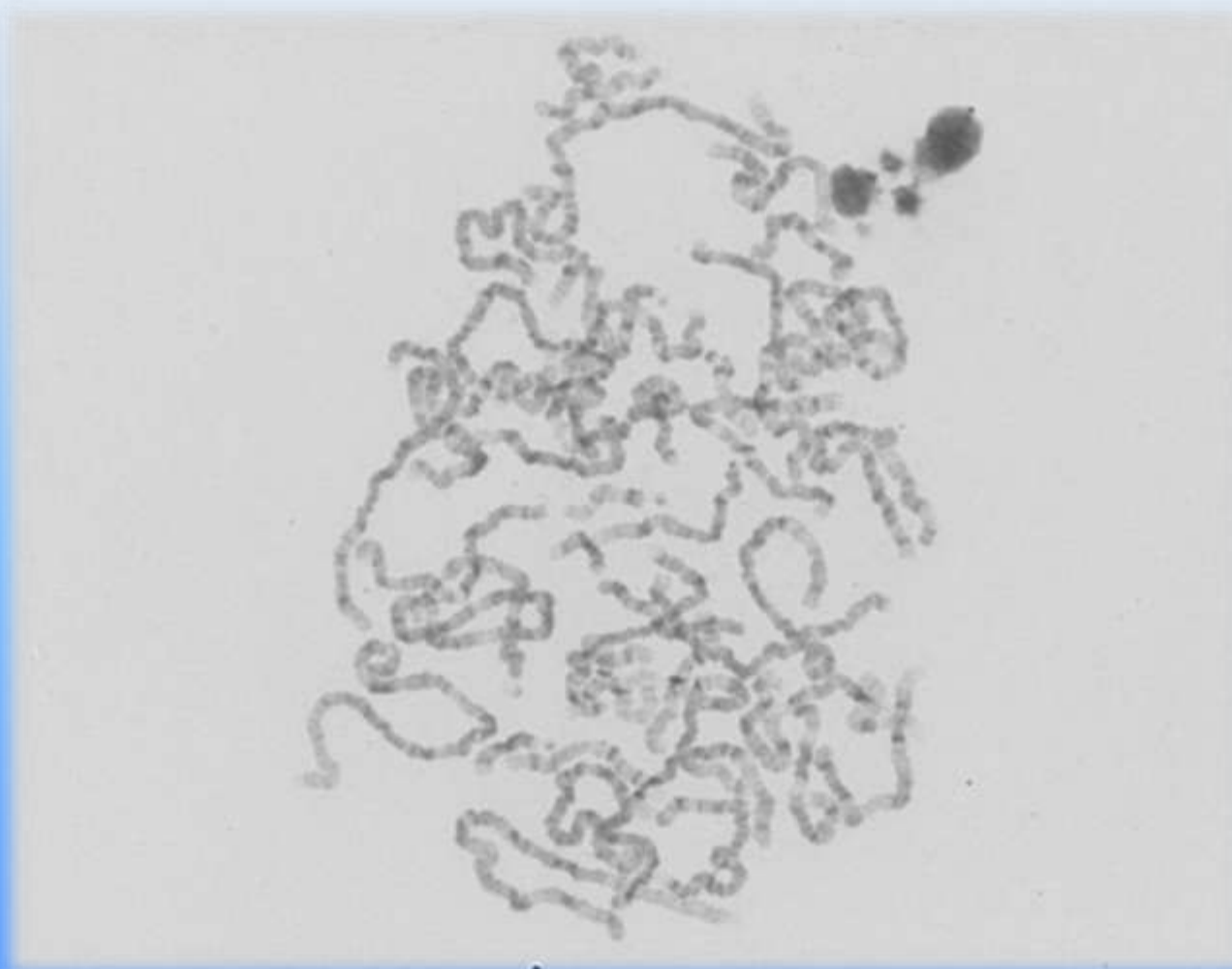


G-pruhování (CVS)





HRT



FISH

Langer-Safer, P.R., Levine, M. a Ward, D. C. (1982)
Immunological method for mapping genes on *Drosophila*
polytene chromosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A.*
79(14):4381–4385.

Proc Natl Acad Sci U S A
Vol. 79, pp. 4381–4385, July 1982
Genetics

Immunological method for mapping genes on *Drosophila* polytene chromosomes

(Biotin-labeled DNA/anti-biotin/Thiocytochrome microsome/immunoperoxidase localization)

PENNINA R. LANGER-SAFER¹*, MICHAEL LEVINE², and DAVID C. WARD²†

Departments of ¹Human Genetics and ²Molecular Biophysics Biochemistry, Yale University School of Medicine, 333 Cedar Street, New Haven, Connecticut 06510

Communicated by Alan Cohen, April 5, 1982

ABSTRACT A method is described for localizing DNA sequences hybridized *in situ* to *Drosophila* polytene chromosomes. This procedure utilizes a biotin-labeled analog of TTP that can be incorporated enzymatically into DNA probes by nick-translation. After hybridization *in situ*, the biotin molecules in the probe serve as antigens which bind affinity-purified rabbit anti-biotin antibodies. The site of hybridization is then detected either fluorescently, by using fluorescein-labeled goat anti-rabbit IgG, or cytochemically, by using an anti-rabbit IgG antibody conjugated to horseradish peroxidase. When combined with Giemsa staining, the immunoperoxidase detection method provides a permanent record that is suitable for detailed cytogenetic analysis. This immunological approach offers four advantages over conventional autoradiographic procedures for detecting *in situ* hybrids: (i) the time required to determine the site of hybridization is decreased markedly, (ii) biotin-labeled probes are chemically stable and give reproducible results for many months, (iii) biotin-labeled probes appear to produce less background noise than do radiolabeled probes, and (iv) the resolving power is equal to and often greater than that achieved autoradiographically.

In situ hybridization, initially developed by Gall and Pardoll (1) and John et al. (2), has proven to be a valuable method for determining the cellular or chromosomal location of hybridized nucleic acids (3–10). Standard *in situ* hybridization protocols use radiolabeled RNA or DNA probes and autoradiographic methods of detection or quantification. By using probes of high specific activity under conditions such that hybridization “networks” are formed (8–12), it is now possible to localize unique sequences in mammalian chromosome spreads after autoradiographic exposures of 5–22 days (9, 10). However, the inherent drawbacks of radiolabeled probes—namely chemical lability due to radiolysis decomposition, concerns for personnel safety, and disposal problems—make it desirable to have sensitive methods for detecting polynucleotide sequences that do not rely on the use of radioisotopes, especially for routine applications in clinical medicine.

Several groups have attempted to develop such procedures. Chong et al. (13) generated a fluorescent signal by coupling latex microspheres containing both poly(U) and denatured fluorescein-labeled mRNA probe. Fluorescent signals were also produced by Beddis and Stollar (14) by using antibodies against DNA-RNA hybrids in conjunction with an immunofluorescent antibody network and by Baumann et al. (15–17) who used RNAs that were labeled at the 5' end with fluorescein or rhodamine. Davidson and associates (18–20) chemically crosslinked biotin to RNA with cytochrome c or polyamine bridges and used these RNA-biotin complexes as hybridization probes. The sites of hybridization were visualized

in the electron microscope through the binding of avidin-ferritin or avidin-methylacrylate spheres. Wu and Davidson (21) recently described an additional method for gene mapping on *Drosophila* polytene chromosomes by using the electron microscope. Colloidal gold spheres were coated with proteins and poly(T)-labeled heteroduplex DNA and used to identify the hybridization sites of poly(A)-tailed *Drosophila* DNA probes. Although each of these approaches was at least partially successful, a simpler and more general method for detecting nonradioactively labeled DNA or RNA probes would be desirable.

The specificity and tenacity of the biotin-avidin interaction (22) makes biotin an attractive candidate as an affinity reagent for tagging nucleic acids. We recently reported the synthesis of dUTP and UTP analogs that contain a biotin molecule covalently attached to the C-5 position of the pyrimidine ring through an alkyne linker arm and demonstrated that these nucleotides can function as efficient substrates for various DNA or RNA polymerases *in vitro* (23). In addition, biotin-substituted polynucleotides were shown to have denaturation and reassociation characteristics that were compatible with their use as hybridization probes (23).

In this report, we describe the first stages in the development of a generalized method for *in situ* hybridization based on biotin-labeled polynucleotides as specifically applied to *Drosophila* polytene chromosomes. A preliminary account of this work was presented elsewhere (24).

MATERIALS AND METHODS

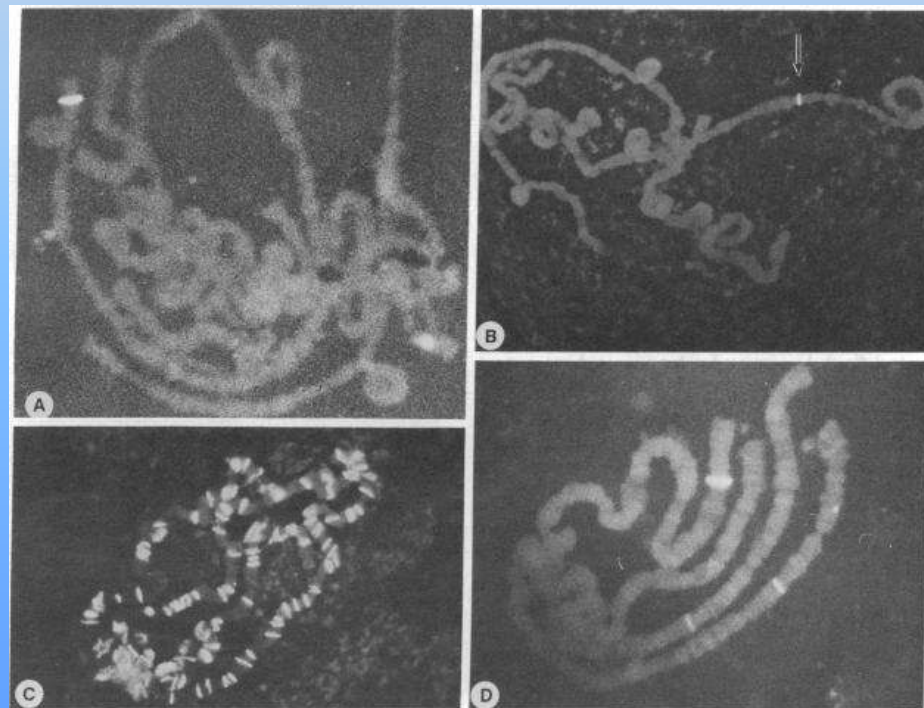
Standard nucleotide 5'-triphosphates were obtained from P. L. Biochemicals. Radiolabeled compounds were products of New England Nuclear or Amersham. *Escherichia coli* DNA polymerase I was purchased from Boehringer Mannheim. Egg white avidin, biotin, ovalbumin, dithionitrosulfate, and Hinkley-Lane magnet were obtained from Sigma. Fluorescein-labeled goat anti-rabbit IgG (FITC-GalligG) and goat anti-rabbit IgG conjugated to horseradish peroxidase were purchased from Miles-Yeda. Peroxidase-conjugated rabbit anti-goat IgG was a product of Polysciences (Warrington, PA). Peroxidase-conjugated sheep anti-rabbit IgG was the gift of P. Nakano.

Five of the cloned DNAs used in these studies (Adm 117, Adm 221, Adm 86, Adm 104, and Adm 86) encode genes that are specifically expressed in the fat bodies of third-instar larvae (25). They were obtained from a collection of randomly sheared *Drosophila melanogaster* genomic DNA fragments inserted into the Charon 4 phage vector (26). The *Drosophila* DNA in-

Abbreviations: P/NaCl, phosphate-buffered saline; NaCl/GT, standard saline citrate 0.15 M NaCl/0.015 M sodium citrate; FITC-GalligG, fluorescein isothiocyanate-labeled goat anti-rabbit IgG; kb, kilobases.

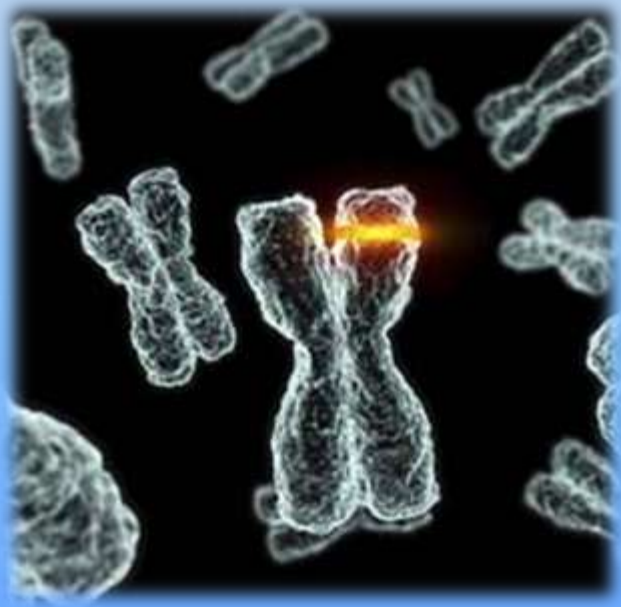
* Present address: Dept. of Cell Biology, Roche Institute of Molecular Biology, Nutley, NJ 07110.

The publication costs of this article were defrayed in part by page charge payment. This article must therefore be hereby marked “advertisement” in accordance with 18 U. S. C. §1734 solely to indicate this fact.



FISH

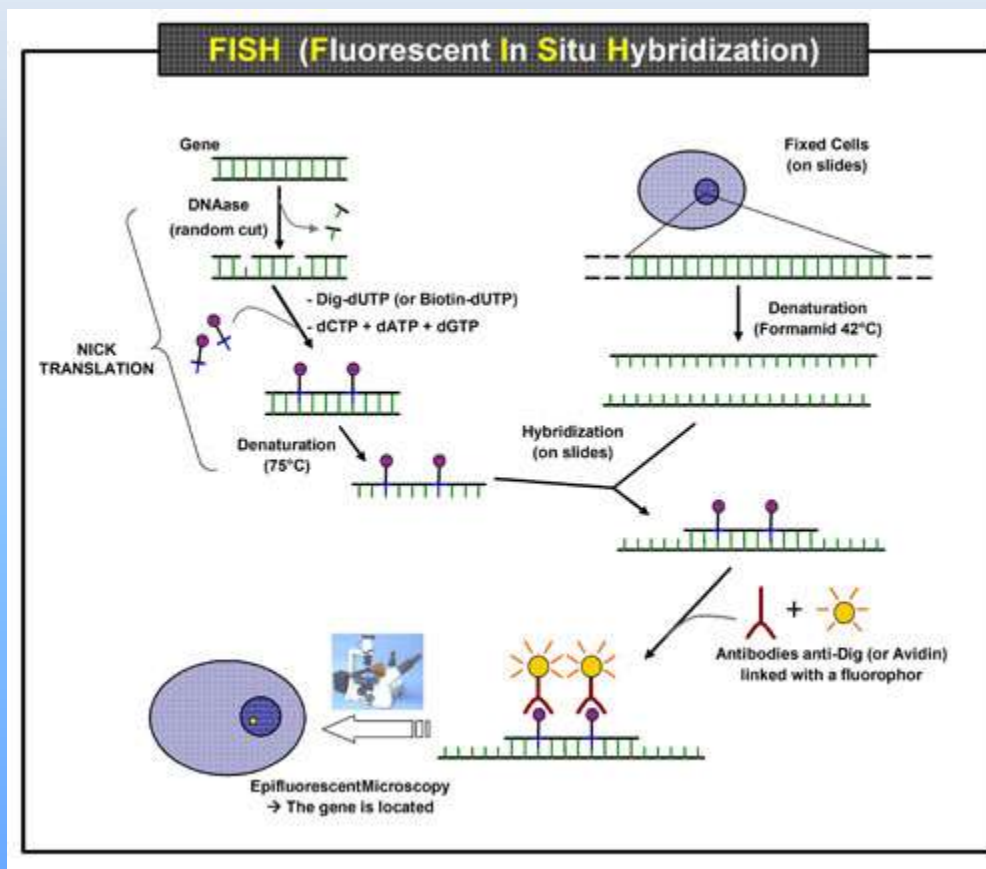
FISH = *fluorescence in situ hybridization*



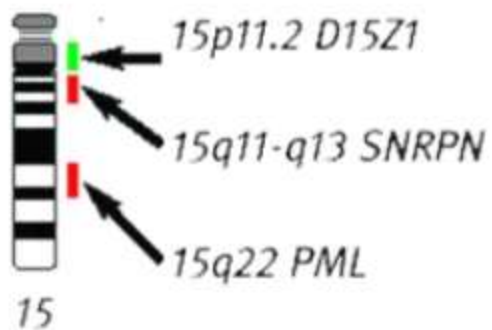
- Molekulárně-cytogenetická metoda
- Principiálně vychází z principu in situ hybridizace
- Relativně levná, rychlá metoda
- Testuje se většinou jeden konkrétní lokus
- Komerčně dostupné kity



FISH

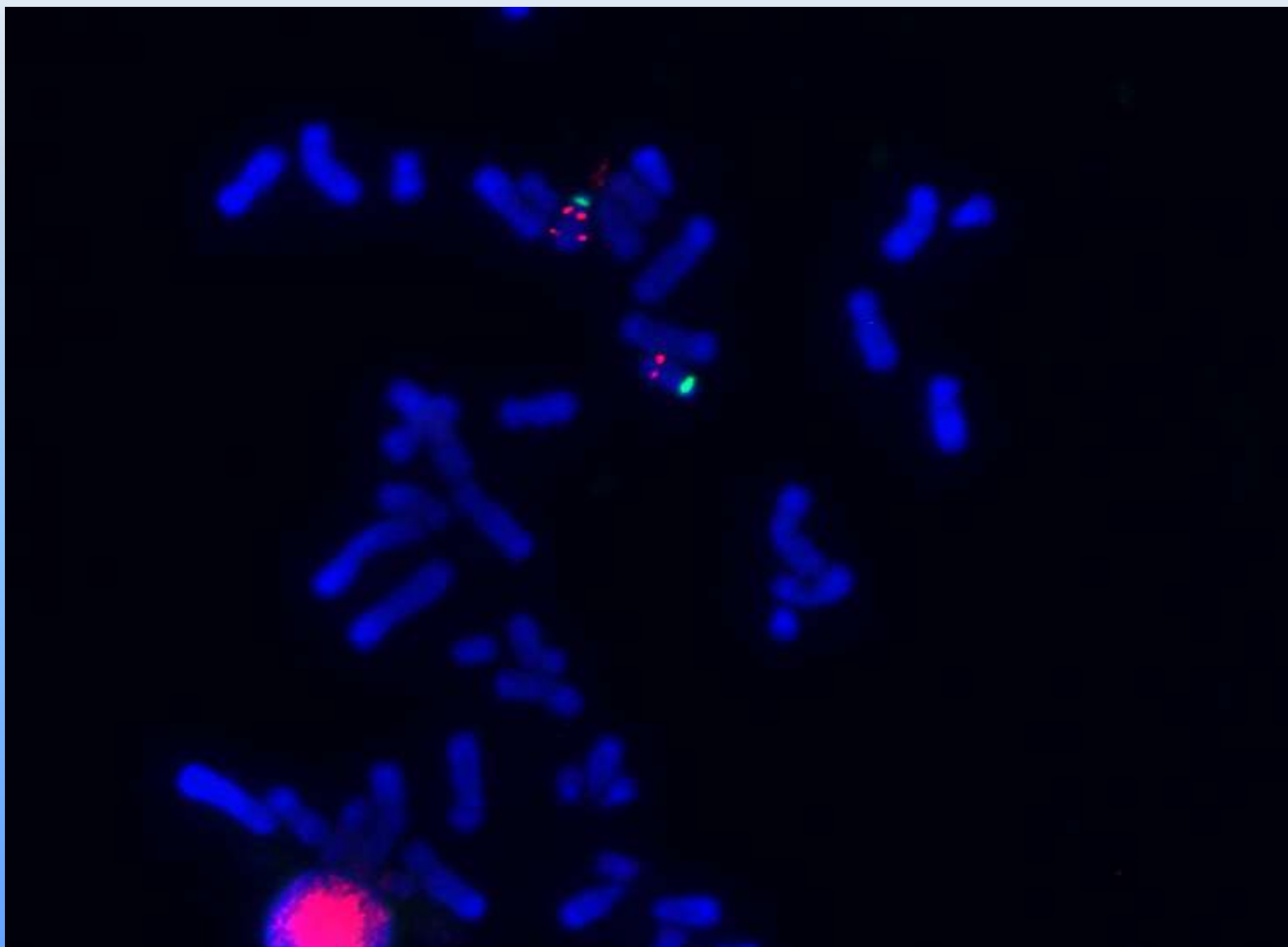


FISH





FISH



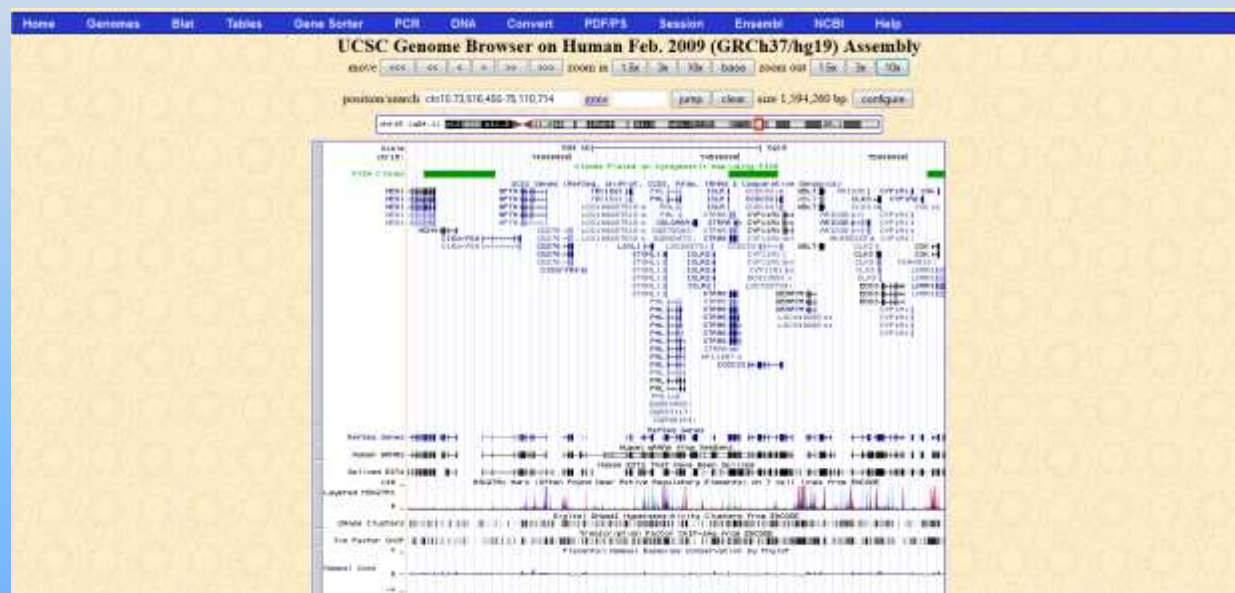


A

Whole chromosome of *Rh. rubrum* showing the localization of BAC clones. The chromosome is a circular DNA molecule. The BAC clones are mapped to specific locations on the chromosome. The clones are: RH081B08, RH039K20, RH043P07, RH133118, RH085N22, RH095I08, RH052M07, RH076C08, RH089A21, RH044A21, RH089M16, and RH075N11. The scale bar is 10 μ m.

B

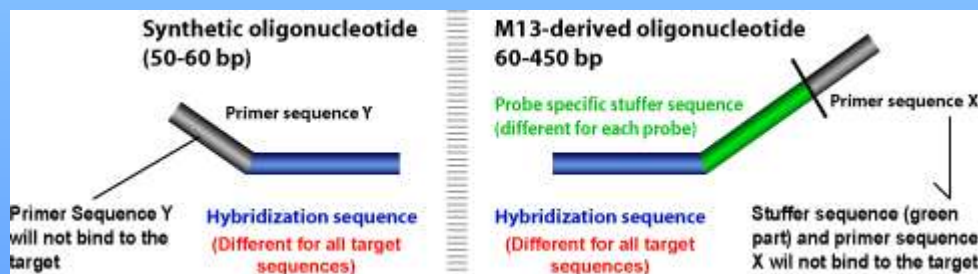
Detailed view of the centromeric region of the chromosome. The BAC clones are mapped to specific locations. The clones are: RH076C08, RH094I11, RH044A21, RH132D05, RH130M21, RH056H07, RH071D16, RH044A21, and RH075N11. The scale bar is 10 μ m.



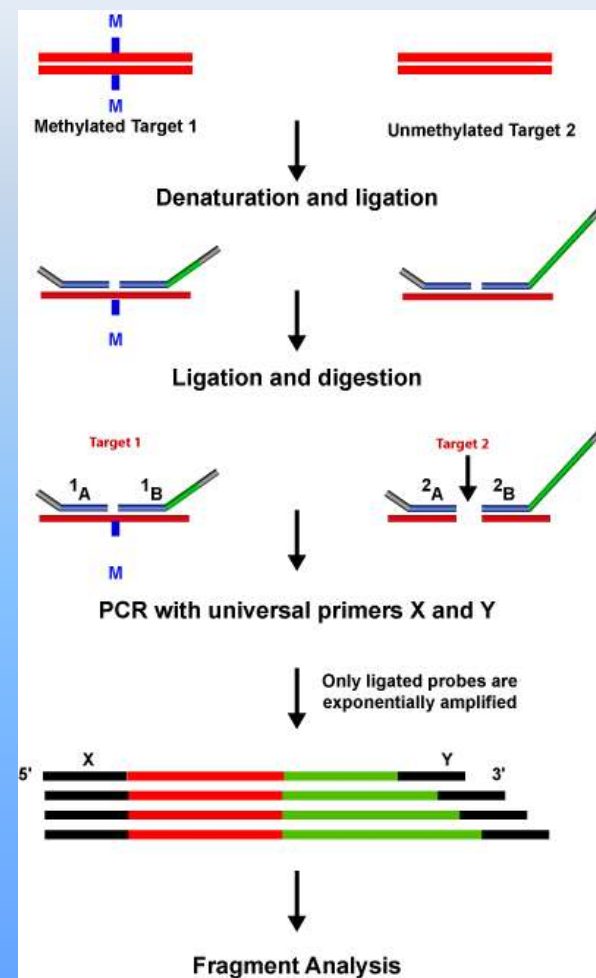
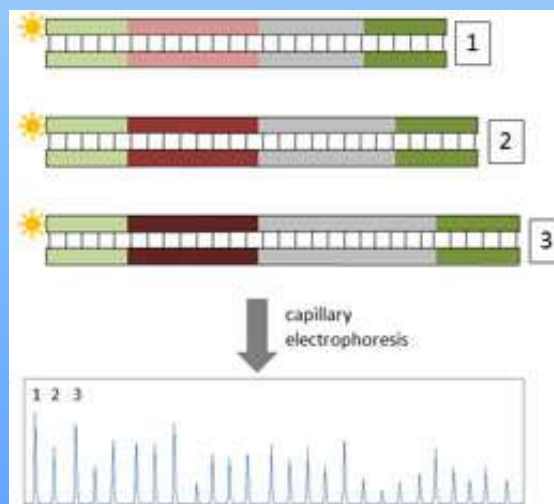
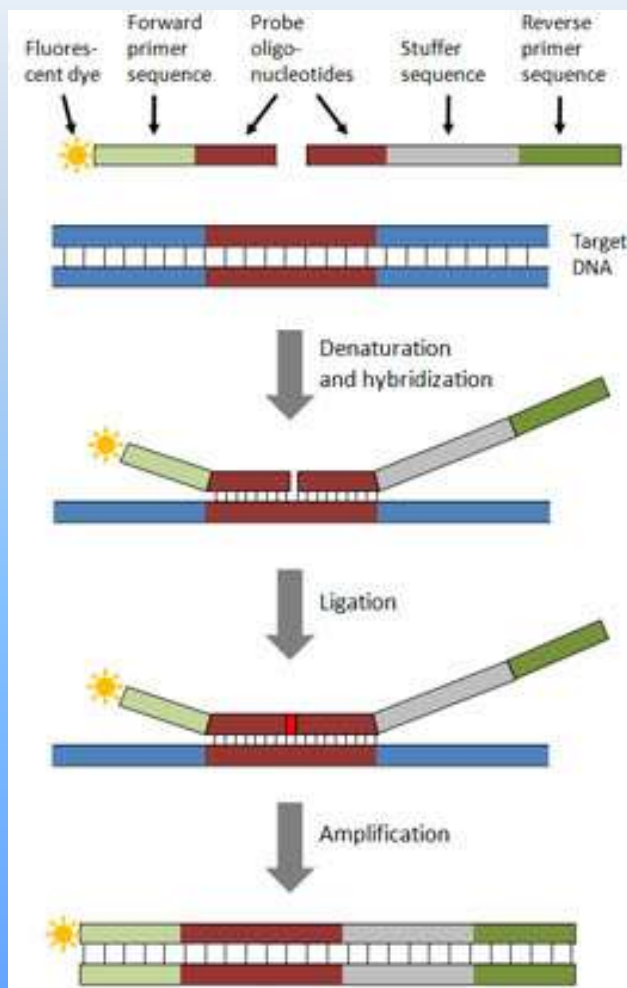
MLPA

MLPA = *multiplex ligation-dependent probe amplification*

- Molekulárně-genetická metoda
- Principiálně vychází z real-time PCR
- Relativně levná, rychlá metoda
- Lze testovat hned několik lokusů naráz
- Komerčně dostupné kity



MLPA





MLPA

MLPA probes and fragments for 'MLPA_P034'

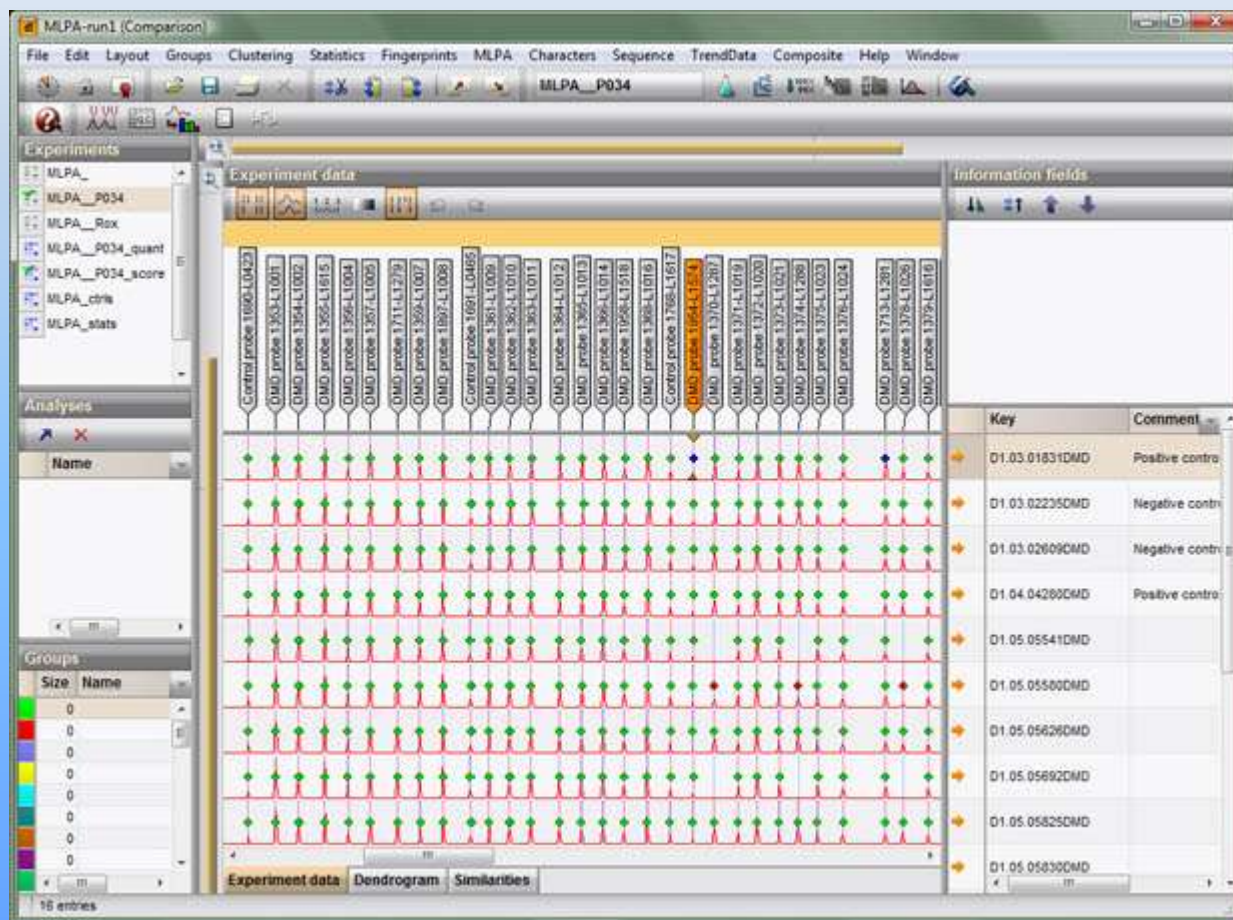
Name	Type	Length	Actual length	Gene	Chr pos	MV36	Recomn
Control probe 1690-L0423	Control	130	125.823	Control probe 1690-L0423	Xp21.2	c	42
DMD probe 1353-L1001	Test	138	134.995	DMD probe 1353-L1001	Xq11.2	X-032.0 DMD exon 01	1
DMD probe 1354-L1002	Test	146	143.325	DMD probe 1354-L1002	Xp21.2	X-032.0 DMD exon 41	21
DMD probe 1355-L1615	Test	154	152.965	DMD probe 1355-L1615	Xp21.2	X-032.0 DMD exon 21	11
DMD probe 1356-L1004	Test	162	161.062	DMD probe 1356-L1004	Xp21.2	X-032.0 DMD exon 61	31
DMD probe 1357-L1005	Test	170	168.101	DMD probe 1357-L1005	Xp21.2	X-032.0 DMD exon 02	2
DMD probe 1711-L1279	Test	178	177.223	DMD probe 1711-L1279	Xp21.2	X-032.0 DMD exon 42	22
DMD probe 1359-L1007	Test	186	184.733	DMD probe 1359-L1007	Xp21.2	X-032.0 DMD exon 22	12
DMD probe 1897-L1008	Test	194	192.78	DMD probe 1897-L1008	Xp21.2	X-032.0 DMD exon 62	32
Control probe 1691-L0465	Control	202	202.431	Control probe 1691-L0465	Xp11	c	41
DMD probe 1361-L1009	Test	210	209.289	DMD probe 1361-L1009	Xp21.2	X-032.0 DMD exon 03	3
DMD probe 1362-L1010	Test	218	216.917	DMD probe 1362-L1010	Xp21.2	X-032.0 DMD exon 43	23
DMD probe 1363-L1011	Test	226	225.292	DMD probe 1363-L1011	Xp21.2	X-032.0 DMD exon 23	13
DMD probe 1364-L1012	Test	234	236.424	DMD probe 1364-L1012	Xp21.2	X-032.0 DMD exon 63	33
DMD probe 1365-L1013	Test	242	244.762	DMD probe 1365-L1013	Xp21.2	X-032.0 DMD exon 04	4

Buttons: Add probe..., Delete probe(s), Set as control probe(s), Set as test probe(s), Sort probes..., Add info field...

Buttons: OK, Cancel

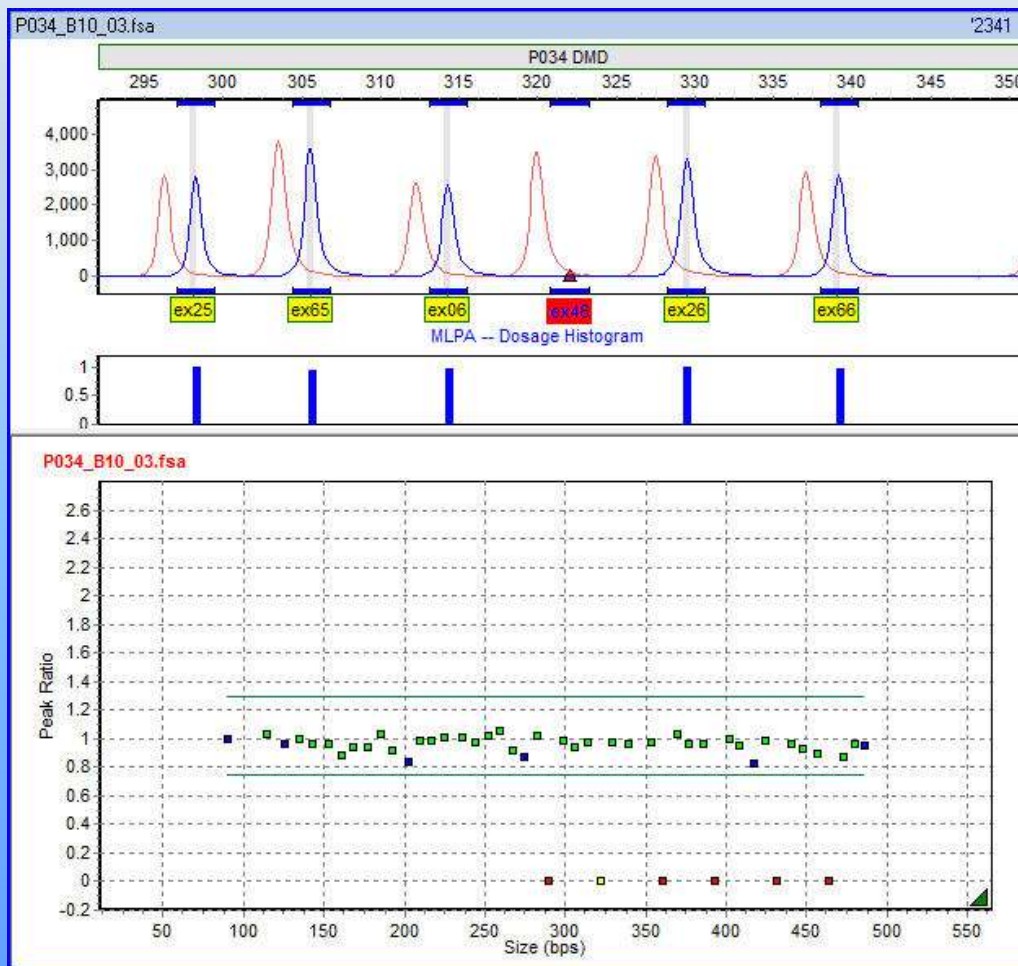


MLPA



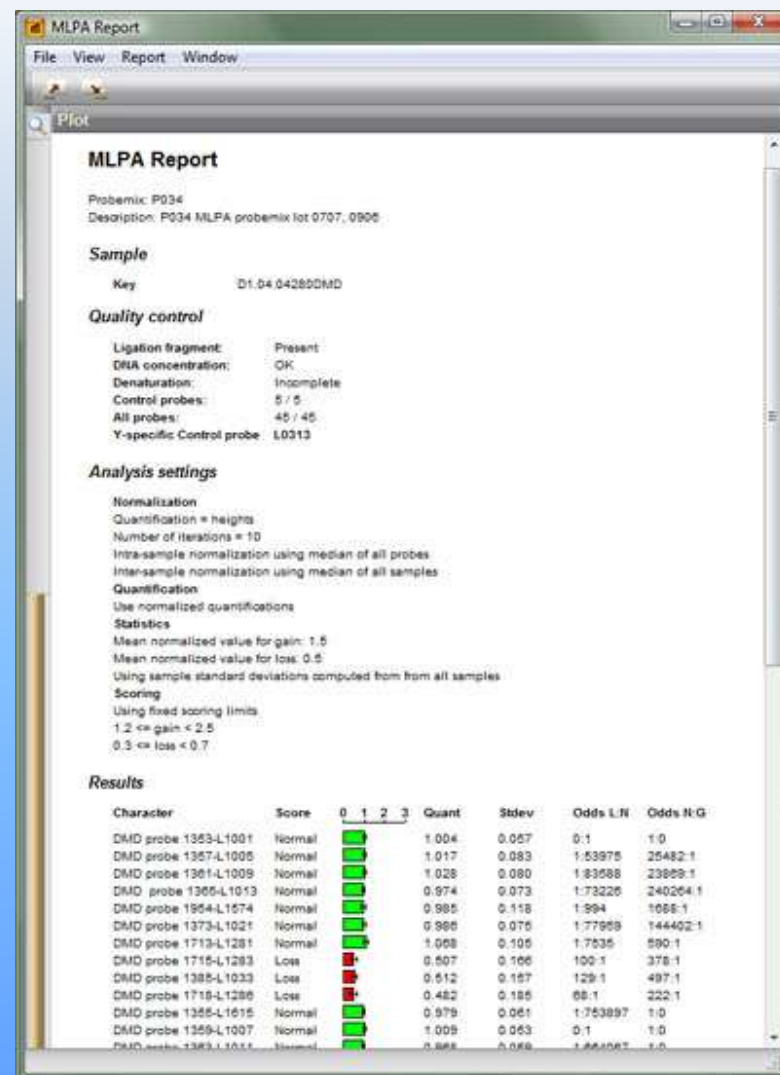
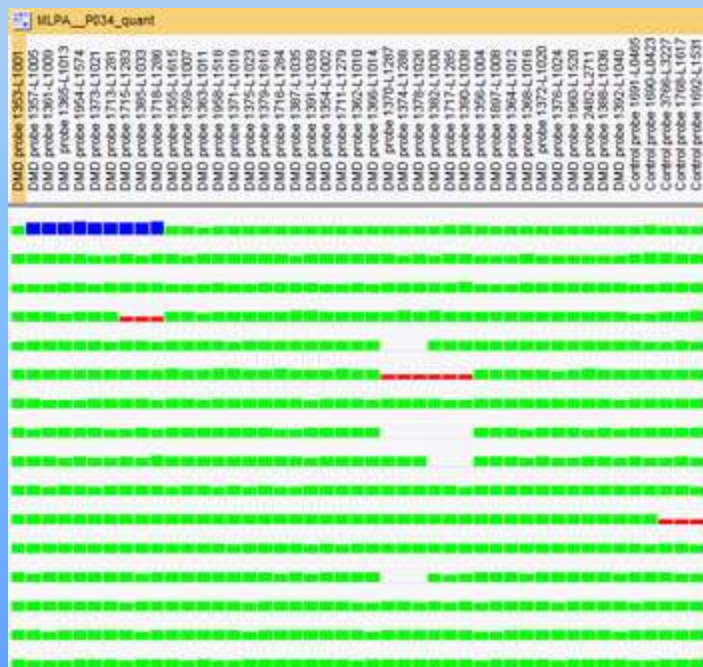


MLPA





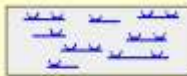
MLPA



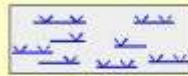
CGH

CGH = comparative genome hybridization

1. Labelling of genomic tumor DNA and normal genomic control DNA by Nick translation



Biotin-labeled tumor DNA

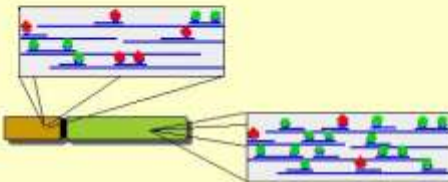


Digoxigenin-labeled control DNA

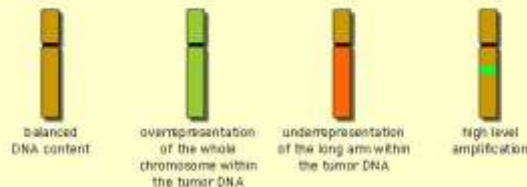
2. Simultaneous hybridization of differentially labeled tumor and control DNAs to normal human metaphase spreads



3. Fluorescence detection of the hybridized DNAs

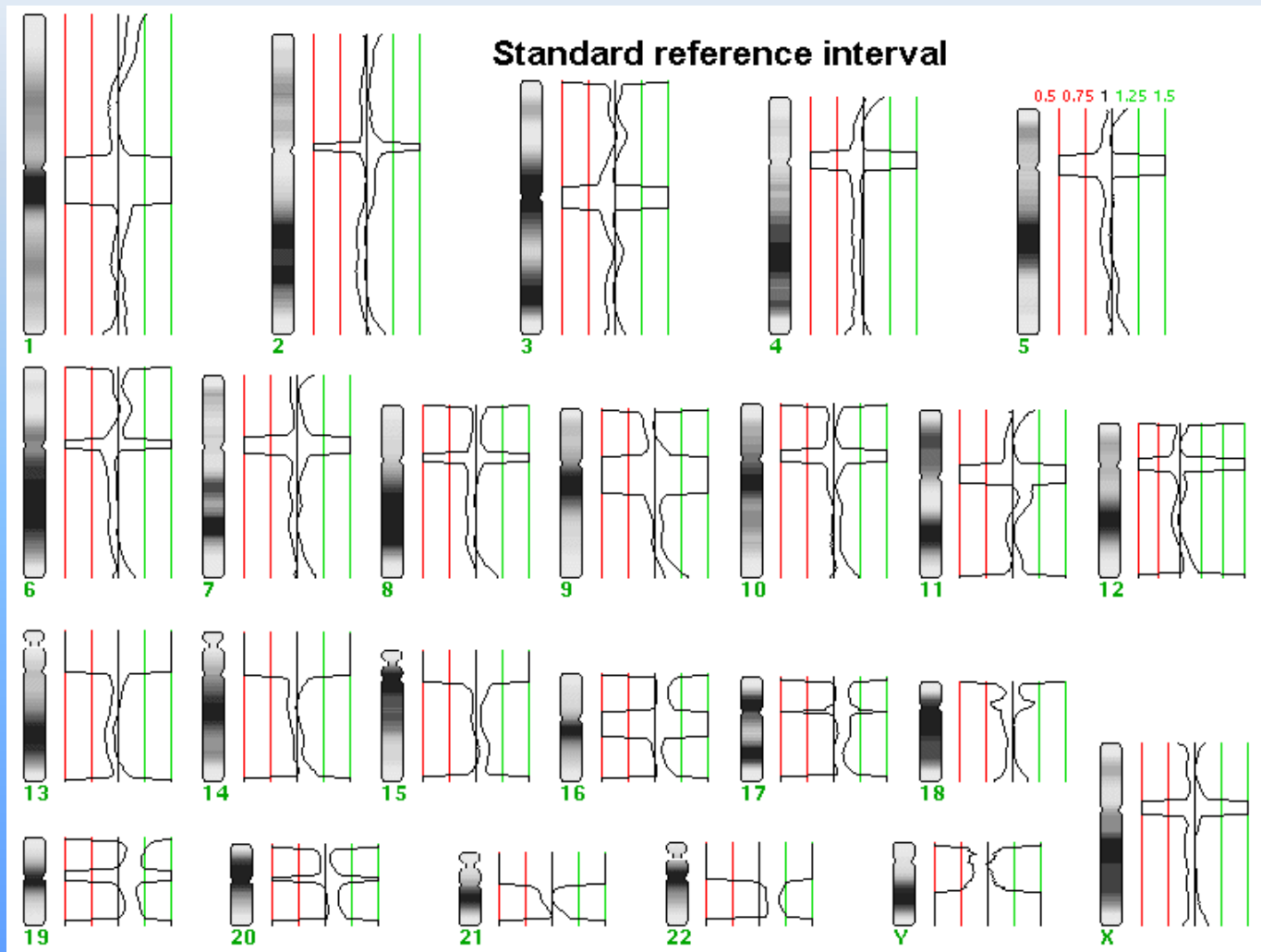


4. Result



- Molekulárně-cytogenetická metoda
- Principiálně vychází z principu in situ hybridizace
- Celogenomové mapování
- Horší rozlišovací schopnost
- Dnes se již v původní variantě prakticky nepoužívá

CGH



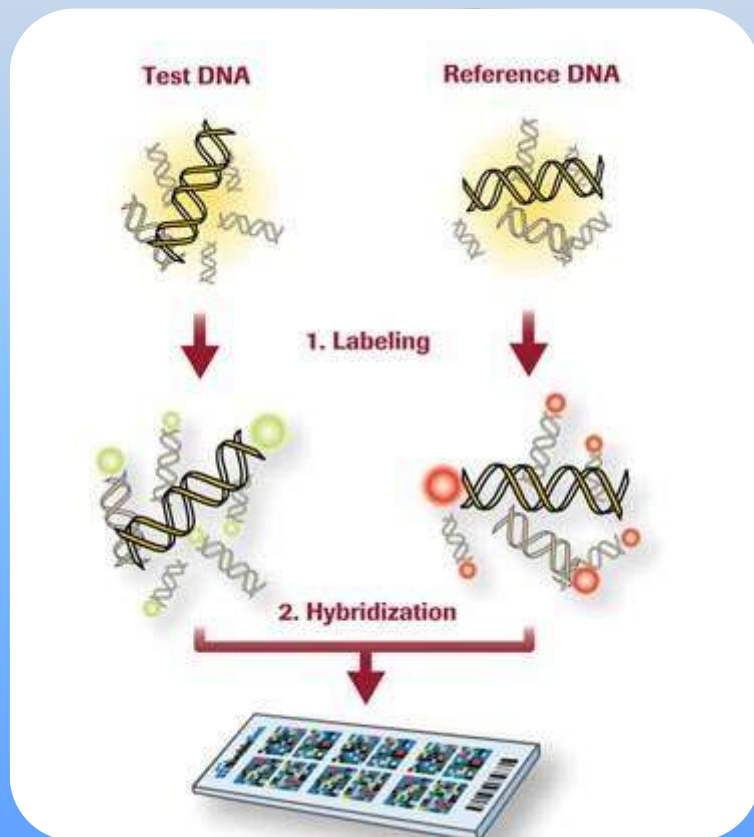
Array-CGH



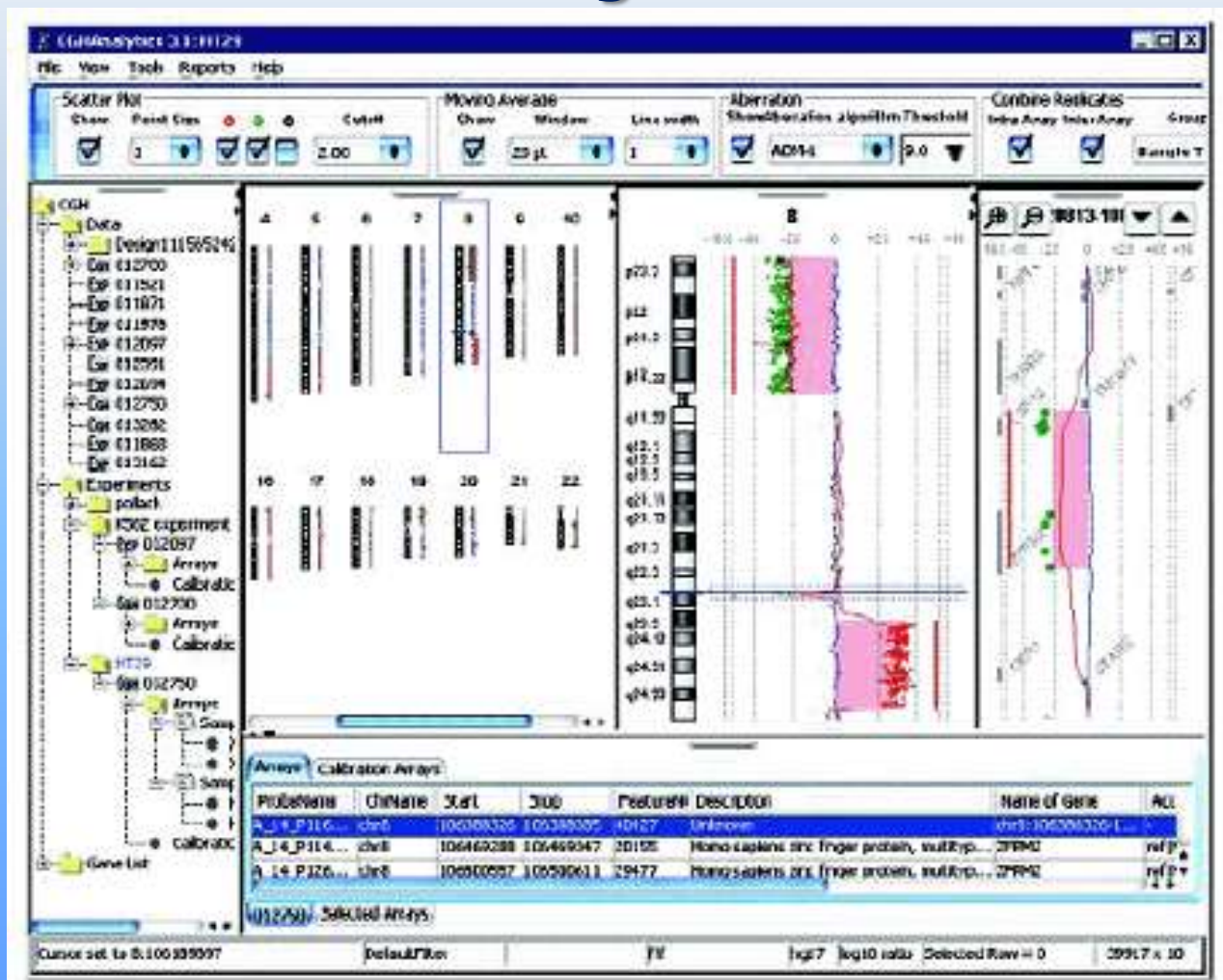
- Molekulárně-cytogenetická metoda
- Modifikace array-metody
- Principiálně vychází z CGH metody
- Celogenomové mapování
- Nejlepší rozlišovací schopnost (několik kb)
- Cenově nákladná



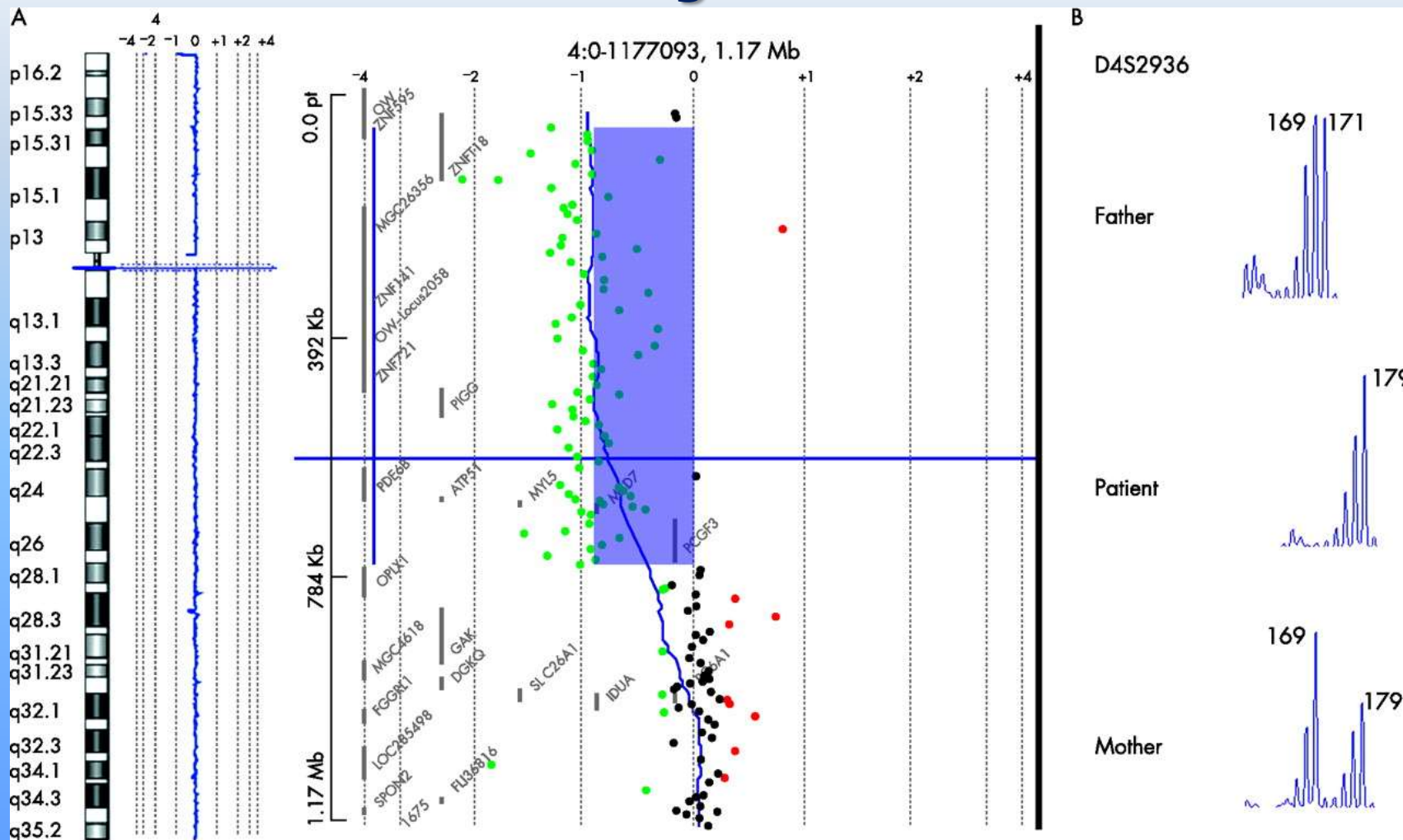
Array-CGH



Array-CGH



Array-CGH



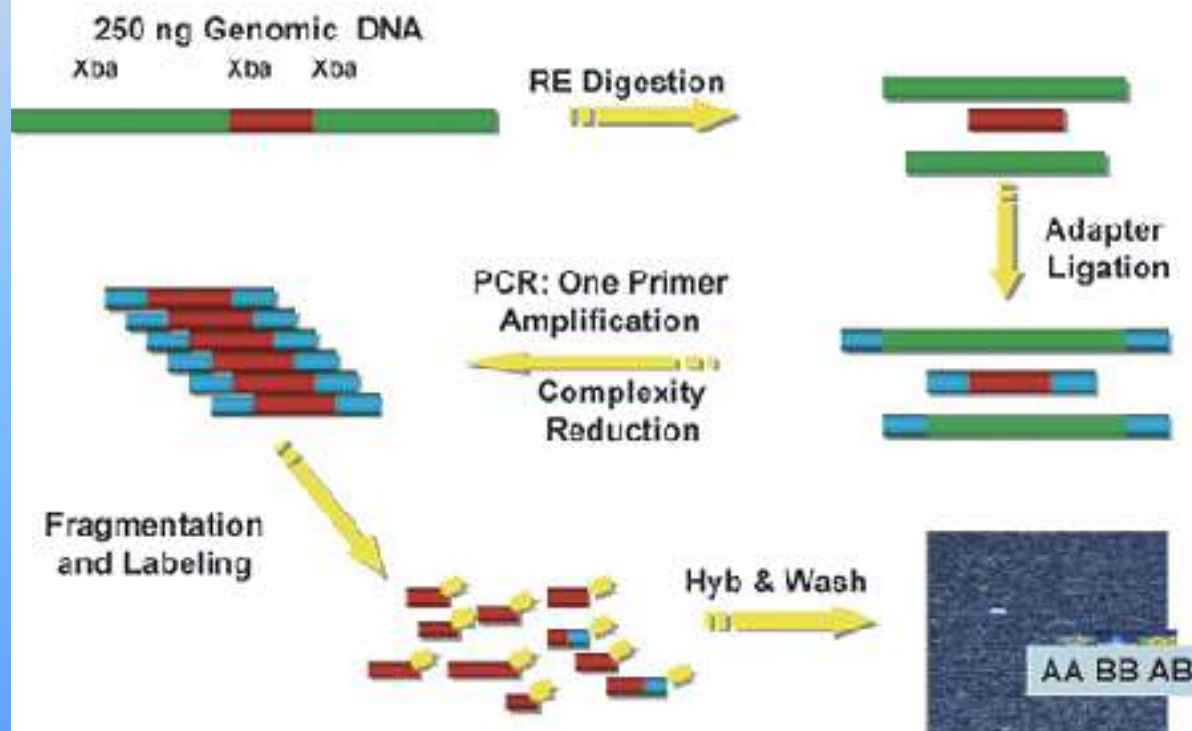
Array-SNP



- Molekulárně-cytogenetická metoda
- Modifikace array-metody
- Principiálně vychází z detekce
jednonukleotidových polymorfismů
(SNP)
- Celogenomové mapování
- Velice dobrá rozlišovací schopnost
(několik kb)
- Cenově nákladná
- Detekce UPD, CNV

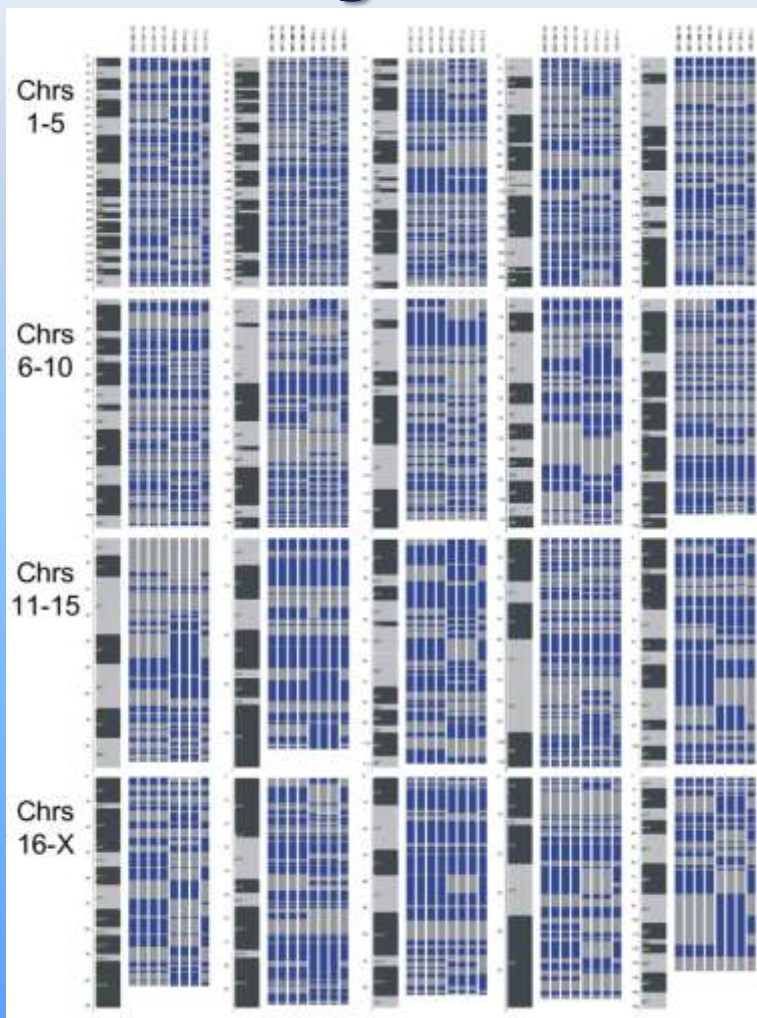
Array-SNP

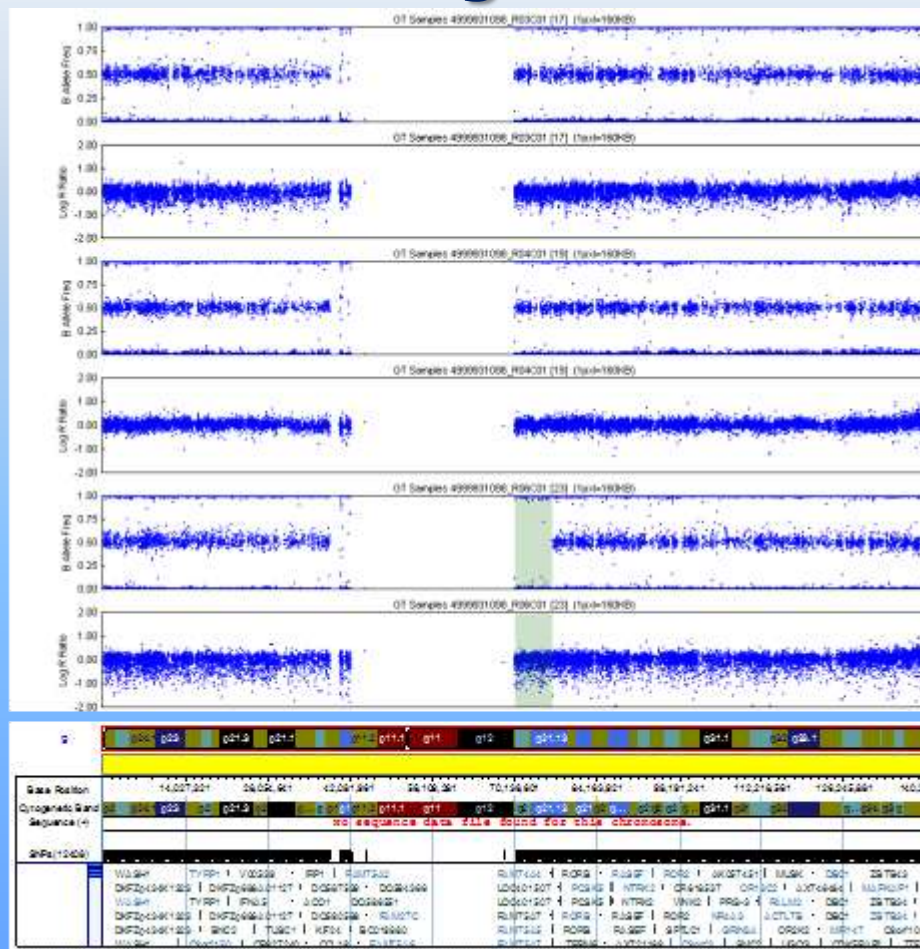
Genotyping Mapping Assay Overview



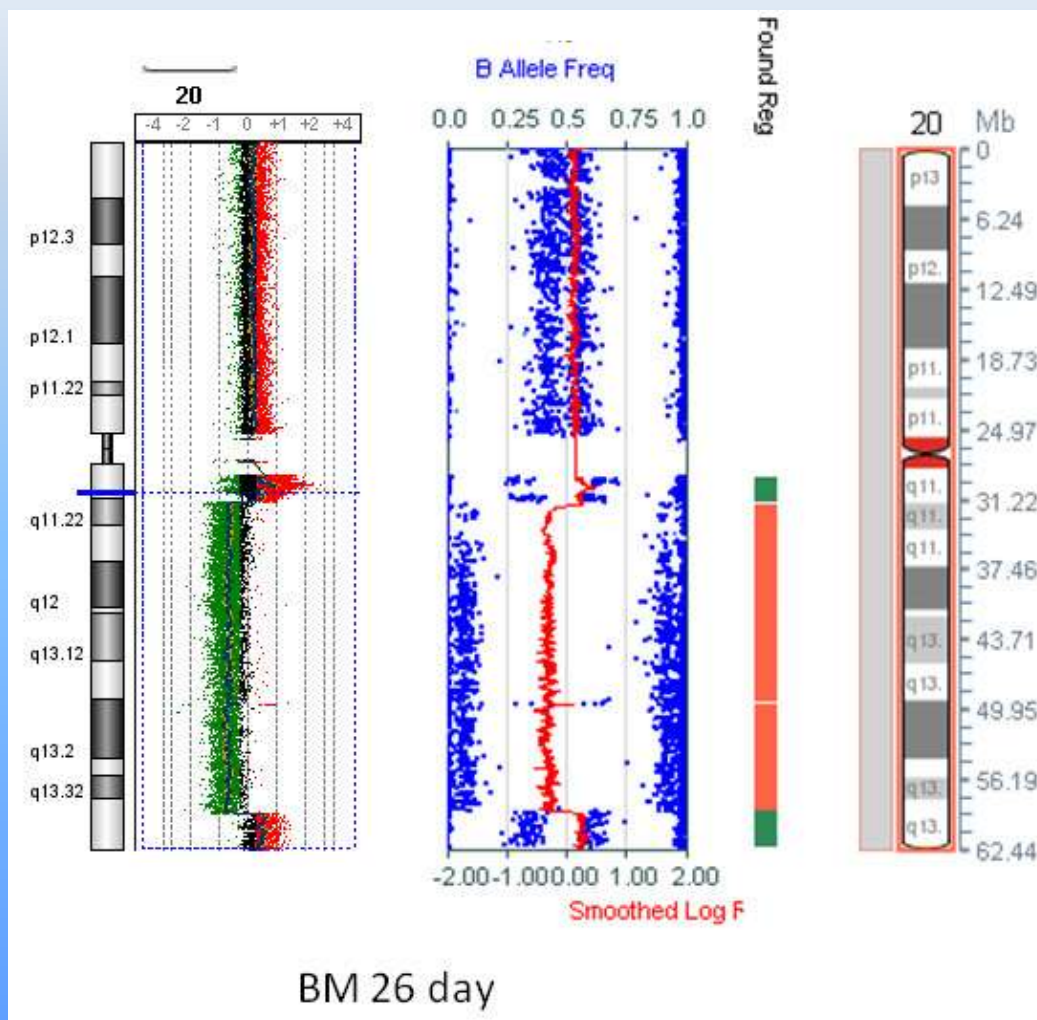


Array-SNP





Array-SNP X Array-CGH





Decipher

DECIPHER v5.1
GRCh37

Search DECIPHER:

[Home](#) [About](#) [Documents](#) [Help](#) [Syndromes](#) [log in](#) | [join DECIPHER](#) [A](#) [A](#) [A](#) [A](#)

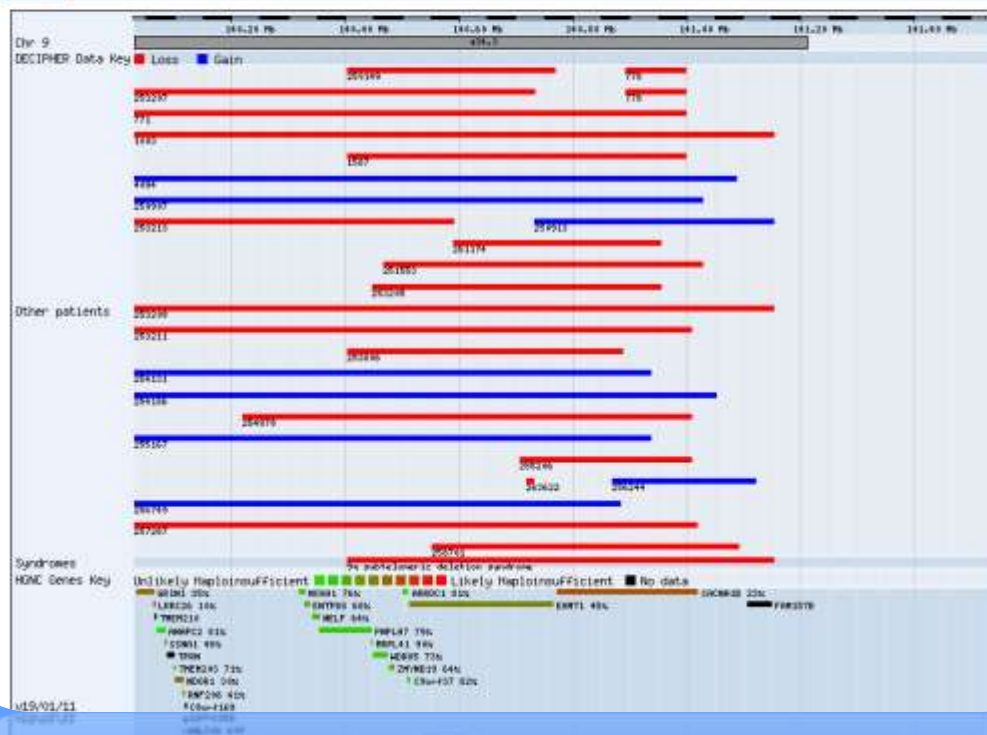


Move to GRCh37/hg19

- All patient aberrations, genes and variation data are now remapped to **GRCh37 (hg19)**
- When adding patient aberration data please ensure your data coordinates are in **GRCh37**. To map your coordinates from NCBI36 to GRCh37 please see [remapping instructions](#)
- Decipher tracks are now available in the current Ensembl and UCSC GRCh37/hg19 websites

Information	Documents	Forms	Help
About DECIPHER	Ethical Framework	Consent	Manuals
Advisory Board	Data Flowchart	Assent	ei classification
Project Proposal	Array Study Checklist	Family Pack	Contact DECIPHER

<http://decipher.sanger.ac.uk/>

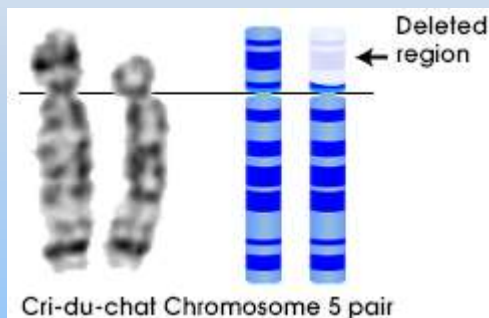


Mikrodeleční syndromy



- 1p36.33 deleční syndrom
- 2p16.1 mikrodelece
- 3q29 mikrodelece
- **4p16.3 Wolf-Hirschhorn syndrom**
- **5p15.3-25 Cri du Chat syndrom**
- **7q11.23 Williamsův syndrom**
- 8q24.11-12 Langer-Giedion/Trichorhinofalangeální syndrom
- 9q22.3 mikrodelece
- **10p15.1 DiGeorge oblast 2**
- **11p13 Wagr syndrom**
- **15q11.2-12 Prader-Willi/Angelman**
- 15q24 deleční syndrom
- **16p13.3 Rubinstein-Taybi syndrom**
- 17q11.2 NF1 mikrodeleční syndrom
- 17q21 mikrodelece
- **17p11.2 Smith-Magenis syndrom**
- **17p13.3 Miller-Dieker syndrom**
- **22q11.21 DiGeorge syndrom**
- 22q13.33 Phelan-Mcdermid syndrom
- MECP2 / Xq28 duplikace

Cri-du-chat syndrom



- Syndrom „kočičího křiku“
- delecce 5p – konkrétně 5p15.2-p15.3
- Typický pláč
- Výrazná růstová retardace
- Hypotonie, mikrocefalie, těžká PMR
- Kraniofaciální dysmorfie (epikanty, strabismus, hypertelorismus, široký kořen nosu, symetrie obličeje)



Cri-du-chat syndrom



Wolfův-Hirschhornův syndrom



- delece 4p – kritická oblast 4p16.3
- růstová retardace, hypotonie, mikrocefalie
- kraniofeciální dysmorfie (prominující čelo, asymetrie obličeje, „kapří ústa“, epikanty, micrognacie, VVV očí)
- Těžká mentální retardace, epilepsie

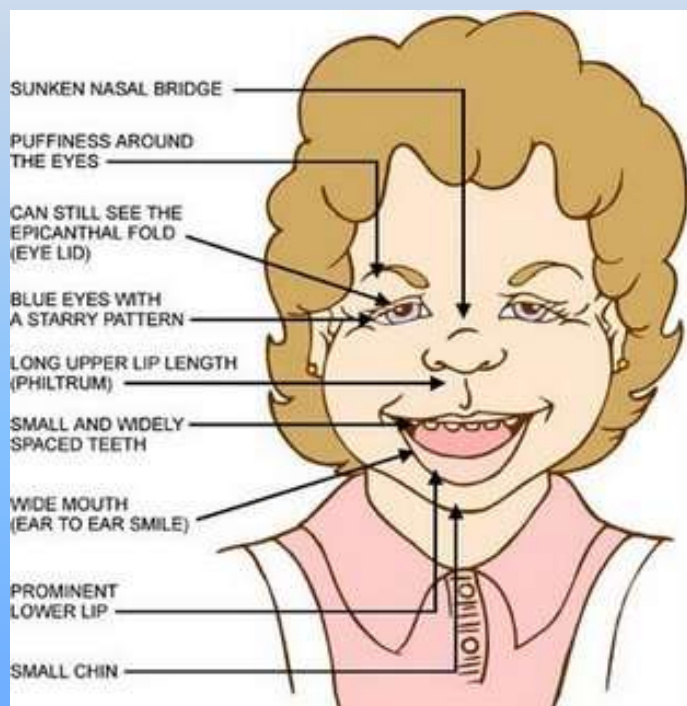


Wolfův-Hirschhönův syndrom



Figure 2 – Characterized facies of S4P, revealing hypertelorism, prominent glabella and antimongoloid palpebral fissures.

Williamsův syndrom



- delece 7q11.23
- růstová retardace, středně těžká mentální retardace
- přátelská povaha, poruchy s krmením
- Kraniofaciální dysmorfie
- VCC (supravalvulární aortální stenosa, stenosa plicnice)
- vývojové anomálie zubů
- vývojové vady vylučovacího traktu
- hypermobilita kloubní

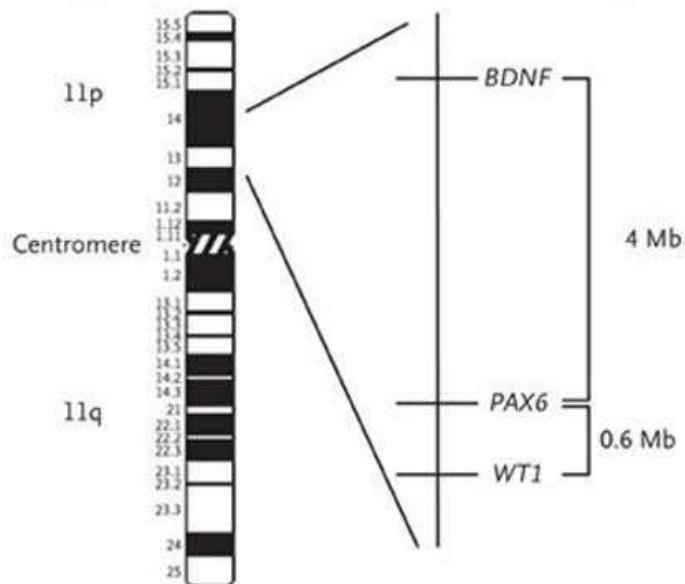


Williamsův syndrom



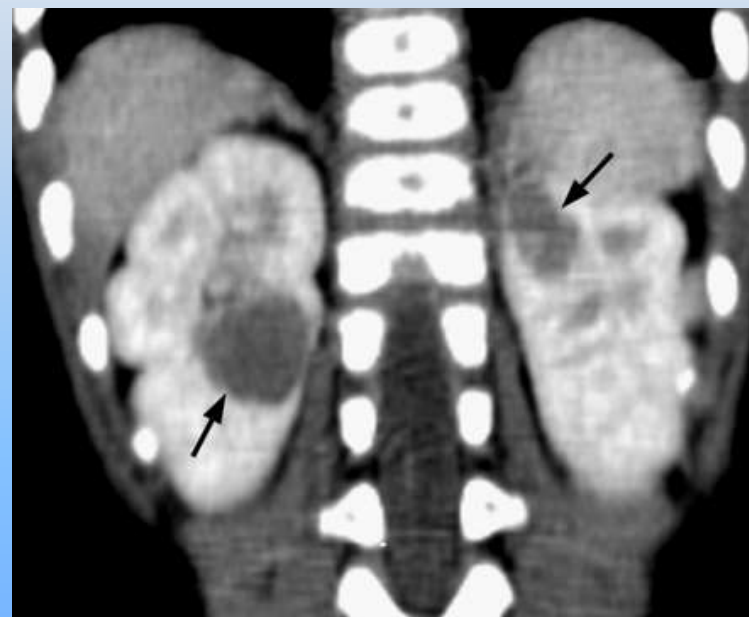
WAGR syndrom

Genetic Loci on Chromosome 11p



- Delece 11p13
- Wilmsův tumor
- Aniridie
- Malformace genitálu
- Mentální retardace
- Dále pak růstová retardace, mikrocefalie

WAGR syndrom

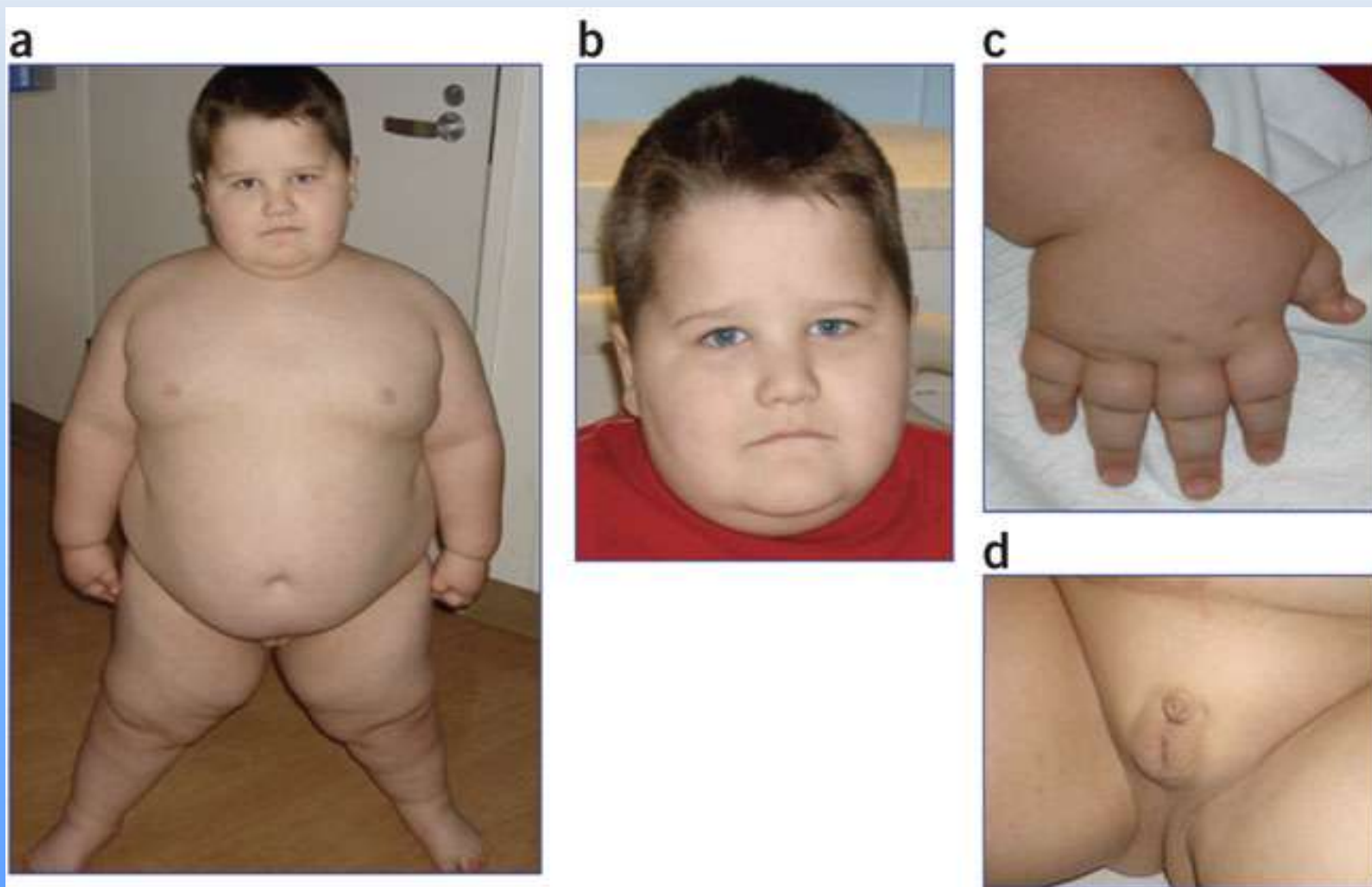


Praderův-Williho syndrom

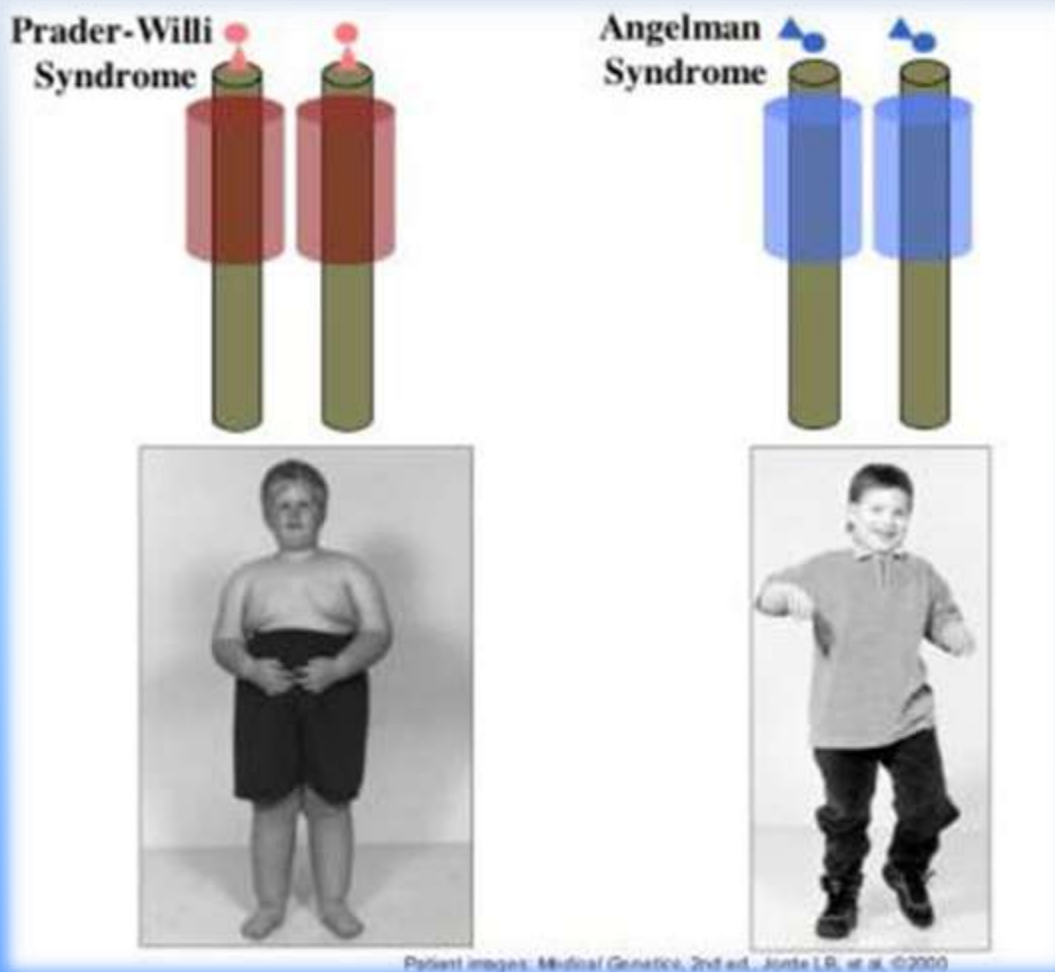


- Způsoben delecí/inaktivací oblasti 15q11-q13 **paternálního** původu
- Hypotonie v novorozeneckém věku
- Hypogonadismus, kraniofaciální dysmorfie („mandlové oči“)
- Lehká-středně těžká mentální retardace
- Růstová retardace
- Hyperfagie, obezita
- Existuje varianta způsobená uniparentální disomií
- OCA2 a UBE3A geny

Praderův-Williho syndrom



PWS / Angelman - UPD



Angelmanův syndrom

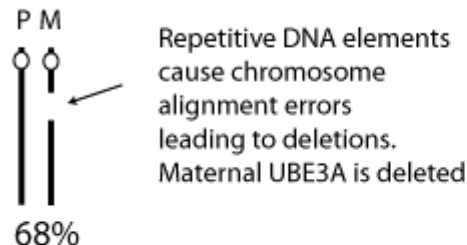


- Způsoben delecí/inaktivací oblasti 15q11-q13 **maternálního** původu
- Těžká psychomotorická retardace
- Těžká porucha řeči
- Záchvaty „smíchu“
- Ataxie, abnormální a nadpočetné pohyby
- Epilepsie
- Klasický fenotyp (blond vlasy, modré oči)
- Existuje varianta způsobená uniparentální disomií
- OCA2 a UBE3A geny

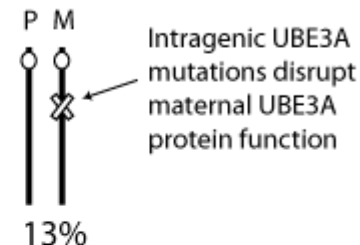
Angelmanův syndrom



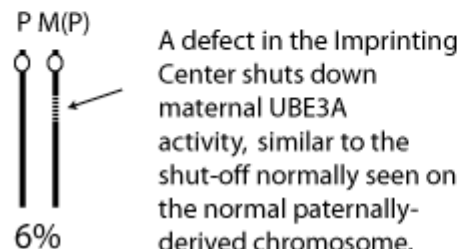
Deletion



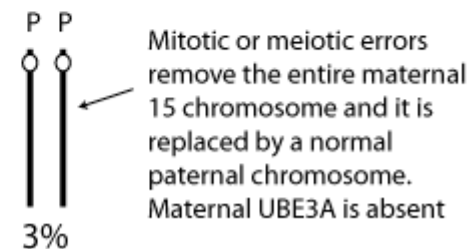
UBE3A Mutation



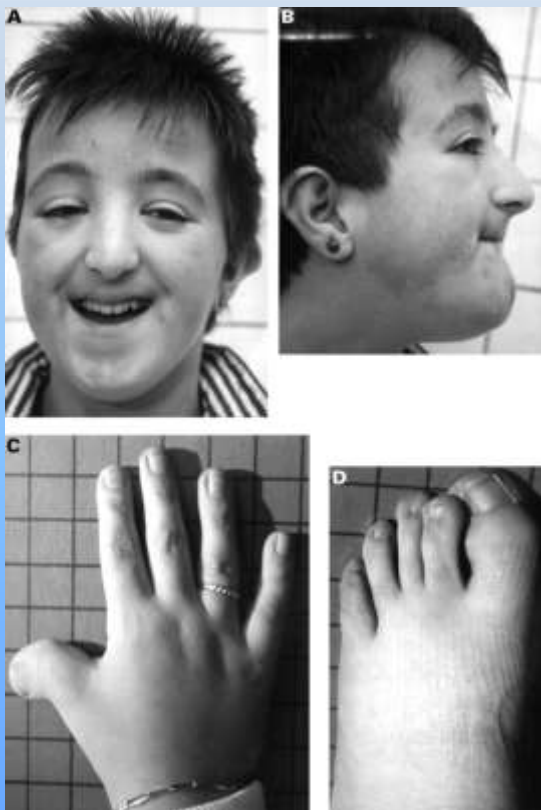
Imprinting Center Defect



UPD

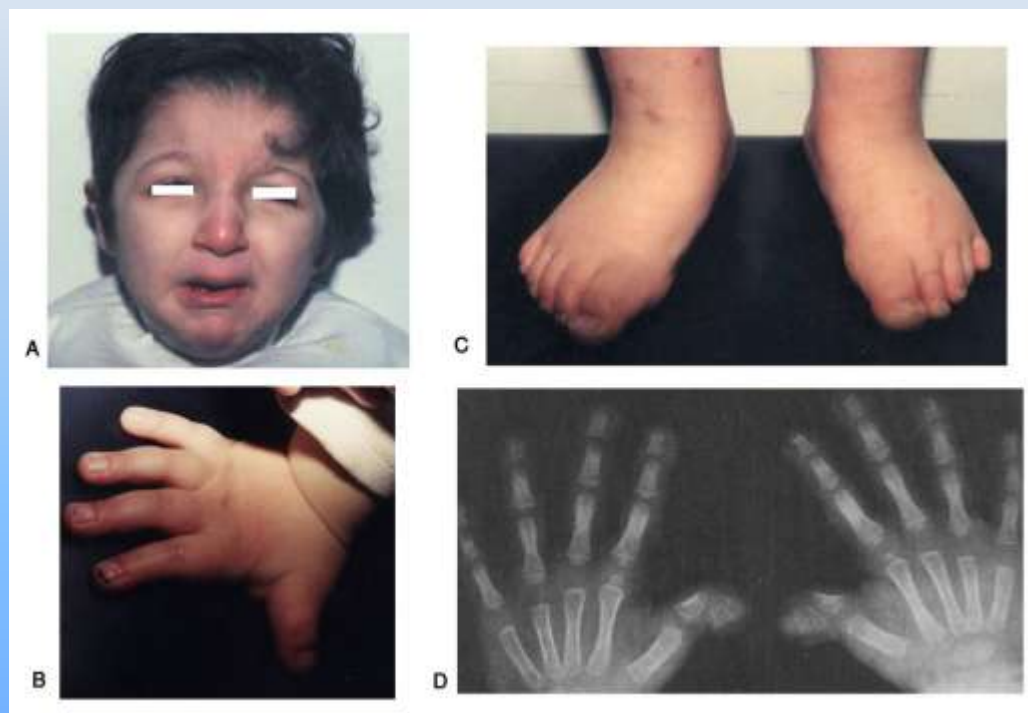


Rubinstein-Taybi syndrom



- Delece 16p13.3
- Střední – těžká mentální retardace
- Růstová retardace, poruchy krmení, zácpa, GER
- široké palce na HK i DK, **typická úhlová deviace, klinodaktylie**
- kraniofaciální dysmorfie (šikmo dolů směřující oční štěrbiny, prominující nos deviace osního septa, nízko posazené, malformované uši, nízká vlasová hranice)
- kryptorchismus, hirsutismus
- EEG abnormality, poruchy řeči

Rubinstein-Taybi syndrom

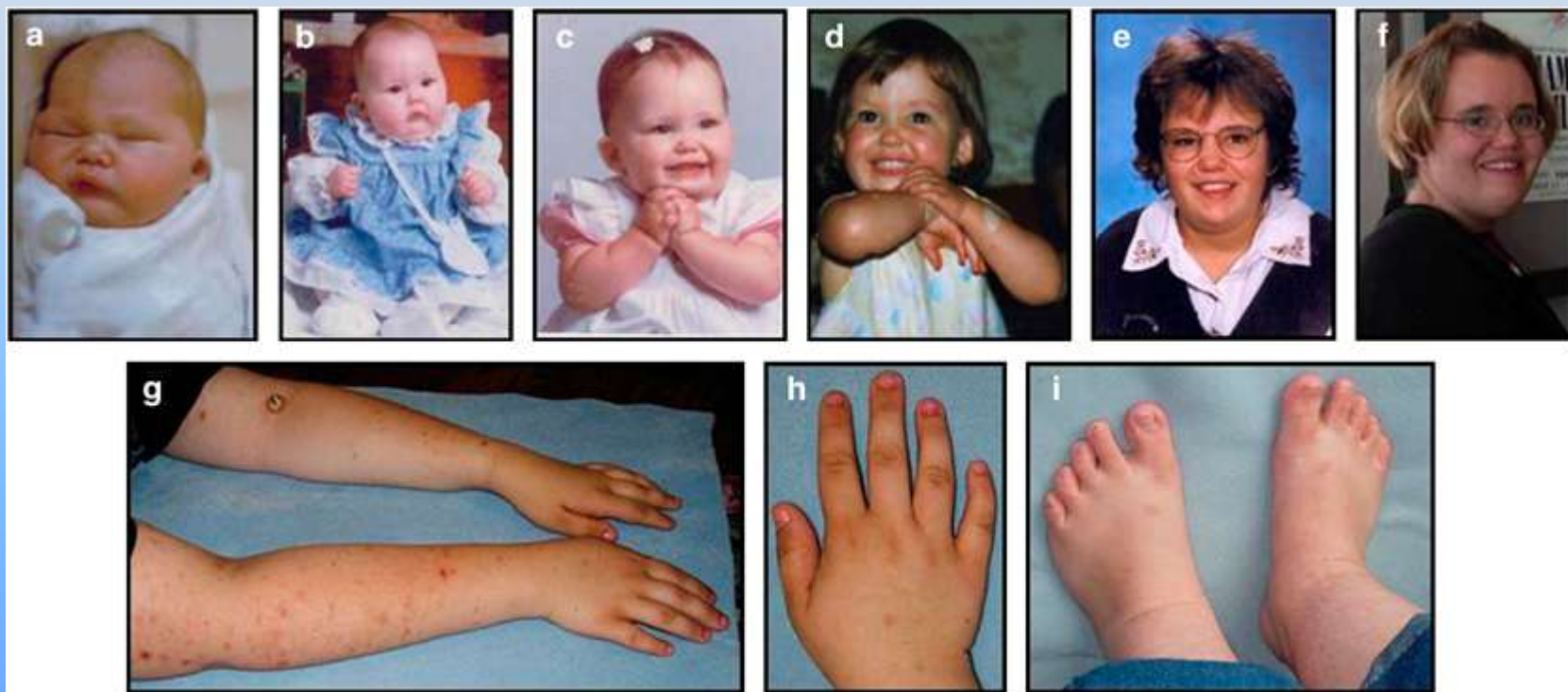


Smithové-Magenisové syndrom



- Delece 17p11.2
- Střední – těžká mentální retardace
- Růstová retardace
- onychotilománie, vysoký práh bolesti
- kraniofaciální dysmorfie
(brachycefalie, prominující čelo, široký kořen nosu, plochý obličej, protruze premaxilly, malformovaný horní ret, malformace uší)
- strabismus, myopie, různé VVV očí
- VCC, VV močového traktu (duplice)

Smithové-Magenisové syndrom



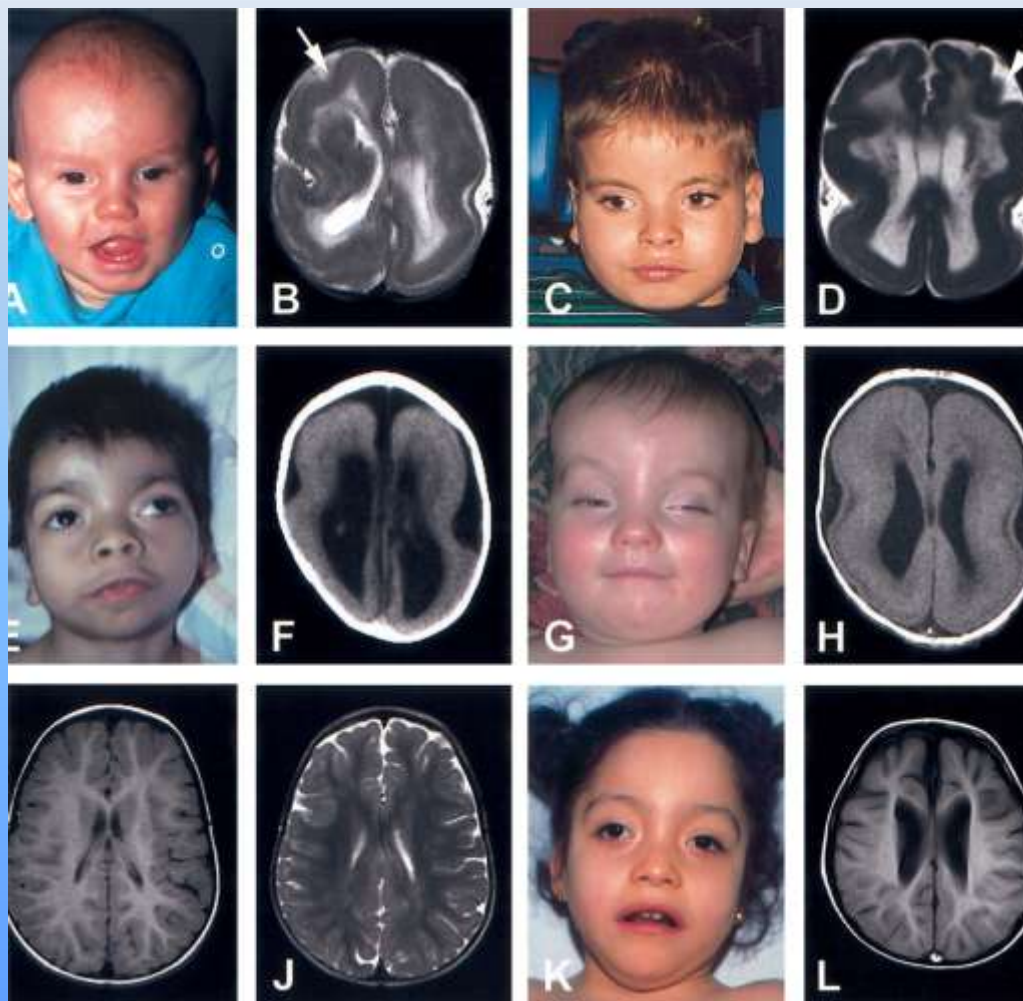
Millerův-Diekerův syndrom



Ellison & Love: Neuropathology 2e © 2004 Elsevier Ltd.

- Delece 17p11.3
- četné vývojové vady CNS
- Lisencefalie
- Pachygyrie, hypoplasie corporis callosi
- Těžká PMR, hypotonie, epilepsie
- Mikrocefalie, bitemporální zúžení lebky, malý nos s antevertovanými nostrilami, malformace boltců)
- Cryptorchismus, sinus pilonidalis

Millerův-Diekerův syndrom



DiGeorgův syndrom

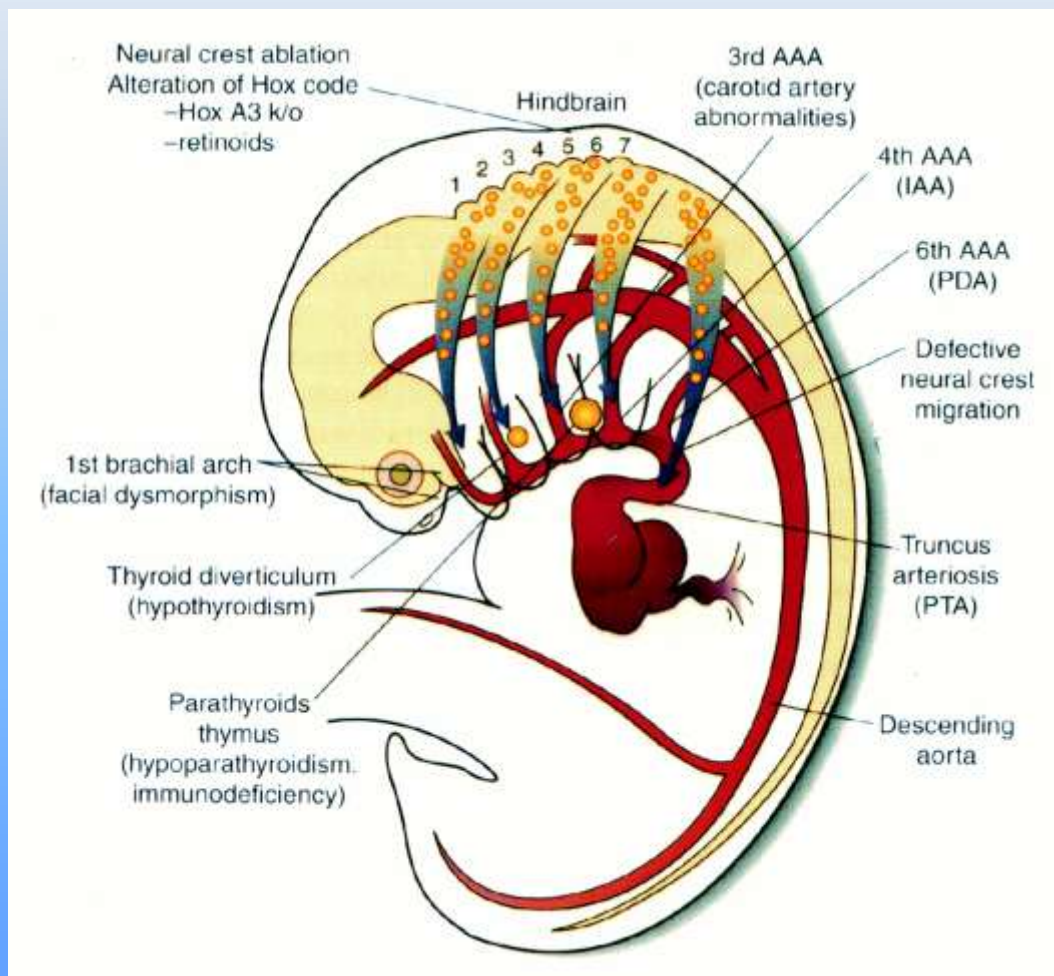


- Delece 22q11.21 či 10p15.1
- Velokardiofaciální syndrom
- asociace **CATCH 22** (**C**ardiac abnormality, **a**bnormal facies, **t**hymic hypoplasia, **C**left palate, **H**ypocalcemia, **22q11** deletion)
- Lehká mentální retardace, poruchy učení
- Kraniofaciální dysmorfie (prominující nos, mikrocefalie, vyhlazený kořen nosu, úzké oční štěrbiny, vyhlazené filtrum)

DiGeorgův syndrom



DiGeorgův syndrom





Incidence vybraných syndromů v ČR

MKN - 10	Diagnóza (česky)	n	incidence	Výskyt 1 k
Q933	Delece krátkého raménka chr. 4	8	0,06	169130
Q934	Delece krátkého raménka chr. 5	9	0,07	150338
Q935	Jiná delece části chromosomu	18	0,13	75169
Q938	Jiné delece autosomů	7	0,05	193291
Q939	Delece autosomů, NS	7	0,05	193291

Šípek A., Gregor V., Šípek A. jr., Horáček J., Klaschka J., Skibová J., Langhammer P., Petržílková L., Wiesnerová J.

Vrozené vady v České republice v období 1994 – 2007.

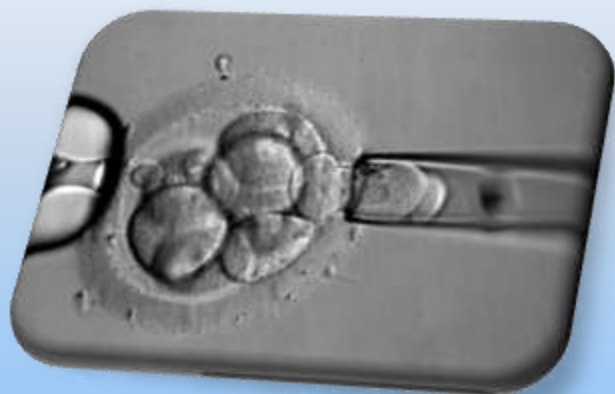
Čes. Gynek. 2009, 74, č. 1 s. 31-44



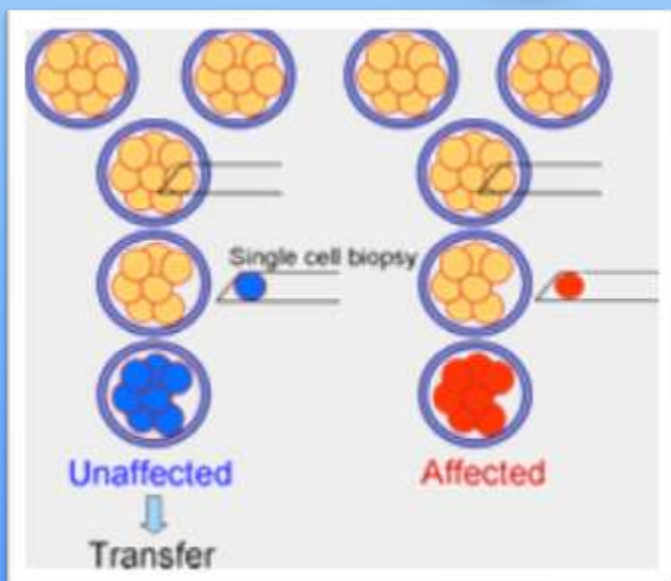
Budoucnost?



PGD

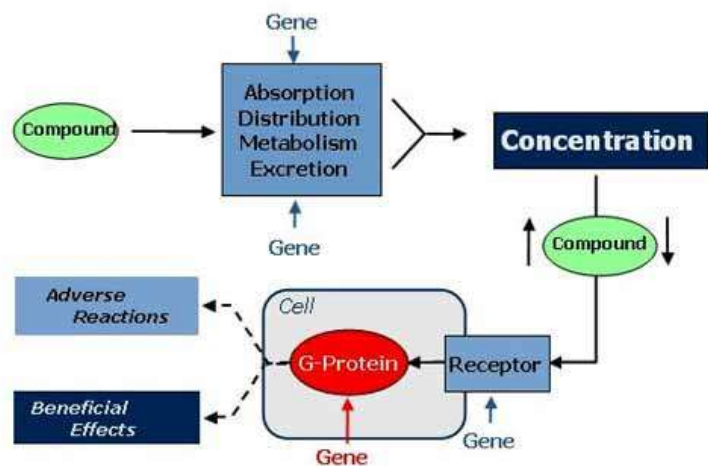


- Preimplantační genetická diagnostika
- V rámci asistované reprodukce (IVF)
- Cílené genetické vyšetření 1 blastomery
- Možnost cytogenetického (FISH) i molekulárně genetického vyšetření
- Limitace vyšetřením jediné buňky
- Možnost embryonálního mozaicismu
- Etická problematika (embrya)



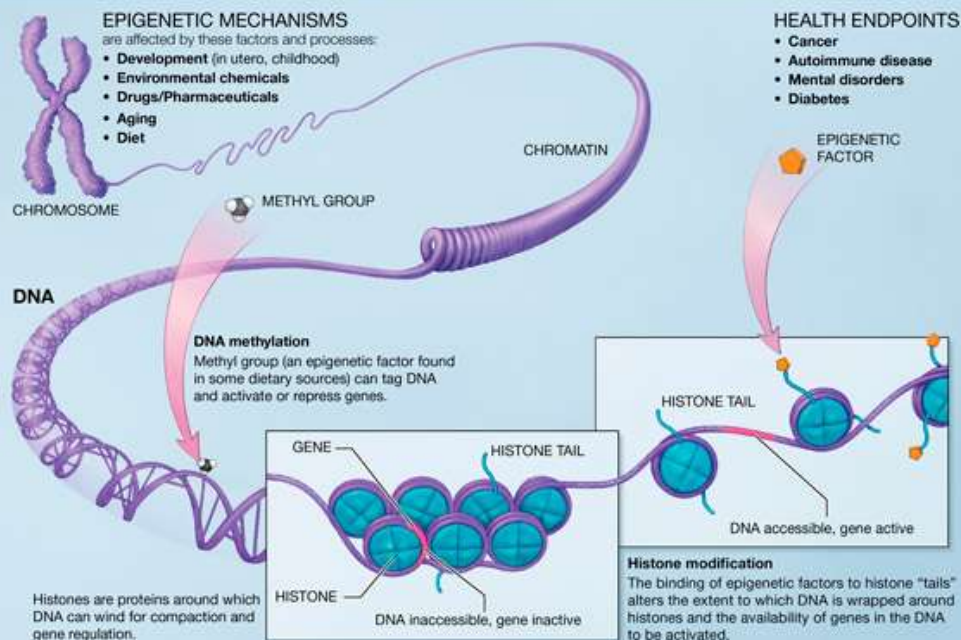
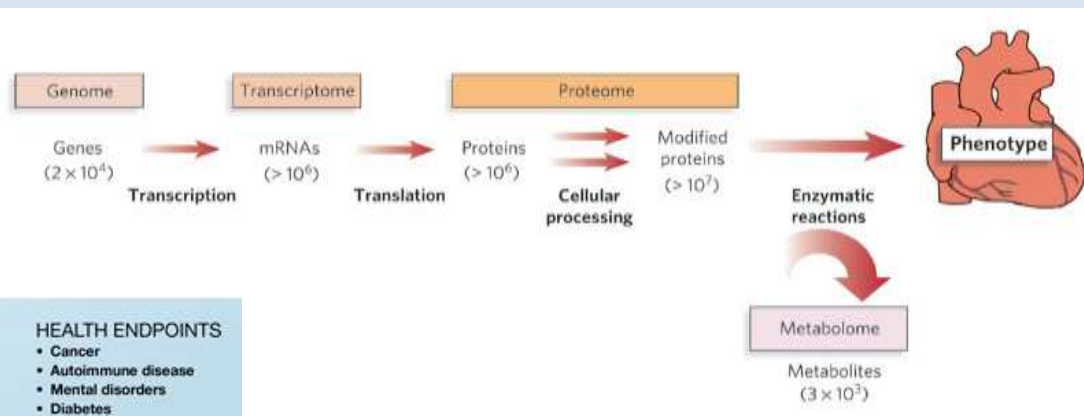
Personalizovaná medicína

Genes Determine Drug Effects



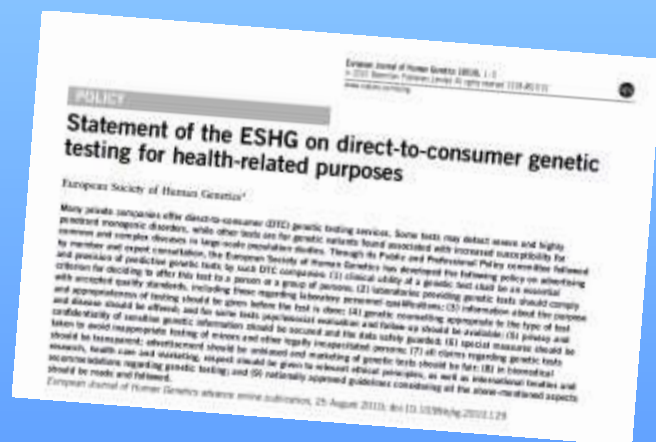
- Rozšíření genetického testování
- Multifaktoriální dědičnost
- „civilizační“ choroby
- Onkogenetika
- Farmakogenetika
- Nutrigenetika
- Sportovní medicína
- Čipové metody
- Různé typy polymorfismů

Personalizovaná medicína



DTC testování

- Direct-to-consumer
- Testy nabízené komerčními firmami přímo zákazníkům
- Četná rizika
- Diskutabilní kvalita
- Diskutabilní výpovědní hodnota
-



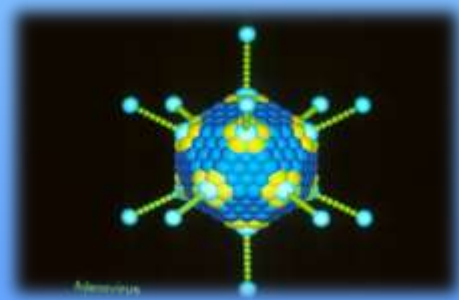
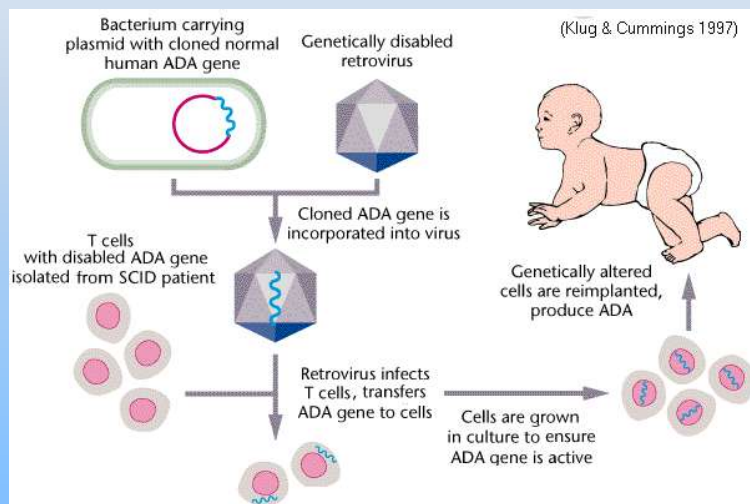
Neinvazivní prenatální diagnostika

- extracelulární fetální DNA
- využívají se různé metody sekvenování nové generace (NGS)
- massively parallel shotgun sequencing (MPSS)



- V současné době se dostává do nabídky řady prenatálních center test na základní trisomie (T21, T18, T13)

Genová terapie



- **První pokusy od roku 1990**
- Principem je nahradit (doplnit) nefunkční úsek molekuly DNA (gen), či tento nefunkční úsek naopak umlčet
- **Virové či jiné vektory**
- **Rizika komplikací (onkologie)**
- V současné době omezeně využíváno pro terapii těžkých imunodeficitů, experimentálně i dalších chorob (svalové dystrofie, onkologické choroby)



Take home message



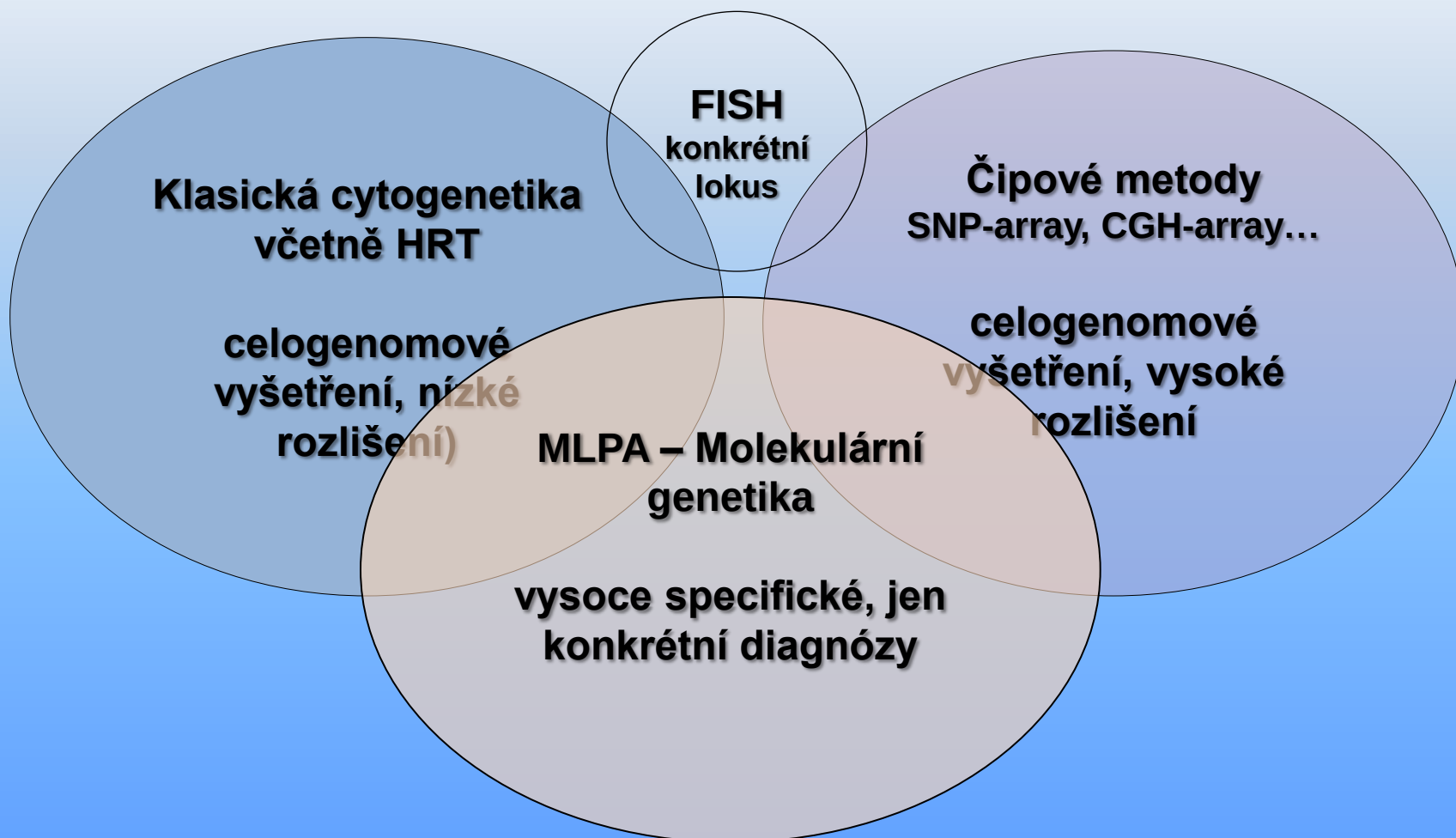
Mikrodeleční syndromy



- Skupina syndromů
- Příčinou je delece chromosomu, v rozsahu tak malém, že jej nezachytí standardní vyšetření karyotypu
- Klasické diagnózy
- Nové diagnózy
- Dosud neinterpretovatelné nálezy



Mikrodeleční syndromy - vyšetření





1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



Děkuji Vám za pozornost!



MUDr. Antonín Šípek jr.
ÚBLG 1. LF UK a VFN
antonin.sipek@lf1.cuni.cz