

Obsah

Deficit A(CoA)dehydrogenasy mastných kyselin se středním řetězcem (<i>ACADM</i>)	4
Deficit A(CoA)dehydrogenasy m. kyselin s krátkým řetězcem (<i>ACADS</i>)	5
Deficit Ac(CoA)dehydrogenasy m. kyselin s velmi dlouhým řetězcem (<i>ACADVL</i>)	6
Syndromická ztráta sluchu-Usherův syndrom(<i>ADGRV1</i>)	7
Coriho choroba(<i>AGL</i>).....	8
Hypophosfatázie (<i>ALPL</i>)	9
ANXA5 M2haplotyp	10
Syndrom necitlivosti na androgeny (<i>AR</i>)	11
Metachromatická leukodystrofie (<i>ARSA</i>).....	12
Argininosuccinát-lyázový deficit (<i>ASL</i>)	13
Canavanova choroba (<i>ASPA</i>)	14
Citrullinémie typ I (<i>ASS1</i>)	15
Ataxia-Telangiectasia(<i>ATM</i>)	16
Wilsonova choroba (<i>ATP7B</i>)	17
Mikrodelece AZF oblasti na Y chromosomu.....	18
Bloomův syndrom(<i>BLM</i>)	19
Deficit Biotinidázy (<i>BTD</i>)	20
Homocystinurie klasická (<i>CBS</i>).....	21
Syndromická ztráta sluchu-Usherův syndrom (<i>CDH23</i>)	22
Cystická fibróza (<i>CFTR</i>).....	23
Vrozený myasthenický syndrom (<i>CHRNE</i>).....	24
Syndromická ztráta sluchu-Usherův syndrom(<i>CLRN1</i>).....	25
Alportův syndrom (<i>COL4A5</i>)	26
Cystinosis (<i>CTNS</i>)	27
Deficit 21-hydroxylázy- VAGS (<i>CYP21A2</i>)	28
Cerebrotendinózní xanthomatóza (<i>CYP27A1</i>)	29
Duchennova a Beckerova svalová dystrofie–dystrofinopatie (<i>DMD</i>)	30
Smith-Lemli-Opitz syndrom SLOS(<i>DHCR7</i>)	31
Prothrombinová trombofilie G20210A (<i>F2</i>).....	32
FV Leiden trombofilie G1691A (<i>F5</i>)	33
Tyrosinémie (<i>FAH</i>)	34
Polymorfismus FSHr Ser680Ser (<i>FSHR</i>)	35
Hepatorenální glykogenóza, typ 1A-von Gierke(<i>G6PC</i>).....	36

Galaktosemie (<i>GALT</i>)	37
Gaucherova choroba (<i>GBA</i>)	38
Glutarová acidemie, typ 1 (<i>GCDH</i>).....	39
Ztráta sluchu nesyndromická DFNB1 (<i>GJB2</i>).....	40
Fabryho choroba (<i>GLA</i>)	41
GM1-gangliosidosa (<i>GLB1</i>)	42
Mucopolidosa II _ III (<i>GNPTAB</i>)	43
Deficit A(CoA) dehydrogenasy m.kyselin s dlouhým řetězcem (<i>HADHA</i>)	44
Beta-thalasémie (<i>HBB</i>)	45
Hemoglobinopatie E (<i>HBB</i>)	46
Srpkovitá anemie (<i>HBB</i>)	47
Tay-Sachsova choroba (<i>HEXA</i>)	48
Hemochromatóza (<i>HFE</i>).....	49
Mukopolysacharidóza typu I -MPS I-H (<i>IDUA</i>)	50
Dysautonomiefamiliární (<i>IKBKAP</i>).....	51
X-RZávažná kombinovaná porucha imunity (SCID) <i>IL2RG</i>	52
3-Methylcrotonyl-CoA karboxylázový deficit (<i>MCCC1</i>)	53
3-Methylcrotonyl-CoA karboxylázový deficit (<i>MCCC2</i>)	54
Středomořská horečka (<i>MEFV</i>).....	55
MTHFR deficit (<i>MTHFR</i>)	56
Myotubulární myopatie (<i>MTM1</i>)	57
Syndromická ztráta sluchu-Usherův syndrom (<i>MYO7A</i>)	58
Nijmegen Breakage Syndrome (<i>NBN</i>).....	59
Niemann-Pickova choroba (<i>NPC1</i>)	60
Niemann-Pickova choroba (<i>NPC2</i>)	61
Deficit ornitin transkarbonylázy (<i>OTC</i>)	62
Phenylketonurie (<i>PAH</i>).....	63
Syndromická ztráta sluchu-Usherův syndrom (<i>PCDH15</i>).....	64
Zellweger Syndrom Spectrum (<i>PEX1</i>)	65
Zellweger Syndrome Spectrum (<i>PEX10</i>)	66
Zellweger Syndrome Spectrum (<i>PEX12</i>)	67
Zellweger Syndrome Spectrum (<i>PEX13</i>).....	68
Zellweger Syndrome Spectrum (<i>PEX14</i>)	69
Zellweger Syndrome Spectrum (<i>PEX16</i>)	70
Zellweger Syndrome Spectrum (<i>PEX2</i>)	71

Zellweger Syndrome Spectrum (<i>PEX6</i>)	72
Chondrodysplasia punctata (<i>PEX7</i>)	73
Vrozená porucha glykosylace (<i>PMM2-CDG</i>).....	74
Alpha-1 antitrypsinový deficit (<i>SERPINA1</i>).....	75
Mukopolysaccharidóza typ IIIA - MPS IIIA (<i>SGSH</i>)	76
Pendred syndrom (<i>SLC26A4</i>)	77
Spinální muskulární atrofie (<i>SMN1</i>)	78
Niemann-Pickova choroba (<i>SMPD1</i>)	79
Lamelární ichtyosa (<i>TGM1</i>).....	80
Neuronální ceroidní-lipofuscinóza (<i>TPP1</i>).....	81
Syndromická ztráta sluchu-Usherův syndrom(<i>USH1C</i>).....	82
Syndromická ztráta sluchu-Usherův syndrom(<i>USH2A</i>).....	83
Upozornění	84

Deficit A(CoA)dehydrogenasy mastných kyselin se středním řetězcem (ACADM)

V přeměně tuků na energii využitelnou pro lidské tělo hrají významnou úlohu enzymy 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy, které se podílejí na přeměně mastných kyselin s krátkým řetězcem (enzym zvaný SCAD), se středně dlouhým řetězcem (MCAD), s dlouhým řetězcem (LCHAT) a velmi dlouhým řetězcem (VLCAT). Snížená účinnost (deficit) těchto enzymů může vést k závažným zdravotním stavům, kterým je možno předcházet dietním režimem (pravidelným přísunem uhlohydrátů) a vitaminy.

Gen *ACADM*, kóduje enzym acyl-CoA dehydrogenázu podílející se na přeměně mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD).

Deficit MCAD je nejběžnější porucha zpracování mastných kyselin. Stává se velmi závažnou v okamžiku, kdy se při hladovění nebo zvýšené potřebě energie v době nemoci s horečkou či operací v těle sníží zásoby cukru (glukózy) a pacient není schopen zpracovávat tuky jako náhradní zdroj energie. V těchto případech se může dostavit „energetická krize“ - typicky mezi v prvních dvou letech života -se zvracením, ospalostí a nízkou hladinou cukru v krvi (hypoglykémie). Příznaky krize se mohou rychle zhoršovat v křečové stavy, bezvědomí nebo i smrt. Náhlá smrt může být prvním a jediným příznakem onemocnění. Opakující se energetické krize mohou vést k poškození mozku nebo svalů.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *ACADM* genu.

Prevalence deficitu MCAD je 1/17 000 v obecné populaci a zvyšuje se (1/4000) u osob pocházejících ze severní Evropy.

Frekvence přenašečů mutací genu *ACADM* je 1/65 . Riziko deficitu MCAD při negativním CarrierTestu u obou partnerů je 1/100 000.

Testování deficitu MCAD je součástí novorozeneckého screeningu metabolických vad v České Republice.

<http://www.novorozeneckyscreening.cz>

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/17000	1/65	90	1/640	1/1638400

Deficit A(CoA) dehydrogenasy m. kyseliny krátkým řetězcem (ACADS)

V přeměně tuků na energii využitelnou pro lidské tělo hrají významnou úlohu enzymy 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy, které se podílejí na přeměně mastných kyselin s krátkým řetězcem (enzym zvaný SCAD), se středně dlouhým řetězcem (MCAD), s dlouhým řetězcem (LCHAT) a velmi dlouhým řetězcem (VLCAT). Snížená účinnost (deficit) těchto enzymů může vést k závažným zdravotním stavům, kterým je možno předcházet dietním režimem (pravidelným přísunem uhlohydrátů) a vitaminy.

Gen ACADS kóduje enzym acyl-CoA dehydrogenáza (SCAD), který se podílí na přeměně mastných kyselin s krátkým řetězcem. Mastné kyseliny jsou hlavním zdrojem energie pro srdce a svaly. Při hladovění se z mastných kyselin uvolňuje energie pro játra a další tkáň. Deficit SCAD může vést ke stádání změněného enzymu v mitochondriích a ovlivnit další buněčné funkce. Deficit se většinou se projeví při stresu, hladovění nebo nemoci a dlouhodobě může být spojen s neprosíváním, snížením napětím svalů (hypotonií) s obtížným přijímáním potravy nebo záchvaty v období lačnění.

Léčba spočívá v pravidelném příjmu potravy a intenzivní léčbě akutních stavů

Prevalence deficitu SCAD je 1/50 000. Frekvence přenašečů mutací genu ACADS je 1/112.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace ACADS genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/50000	1/112	60	1/280	1/313600

Deficit Ac(CoA)dehydrogenasy m. kyselin s velmi dlouhým řetězcem (ACADVL)

V přeměně tuků na energii využitelnou pro lidské tělo hrají významnou úlohu enzymy 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy, které se podílejí na přeměně mastných kyselin s krátkým řetězcem (enzym zvaný SCAD), se středně dlouhým řetězcem (MCAD), s dlouhým řetězcem (LCHAT) a velmi dlouhým řetězcem (VLCAT). Snížená účinnost (deficit) těchto enzymů může vést k závažným zdravotním stavům, kterým je možno předcházet dietním režimem (pravidelným přísunem uhlohydrátů) a vitaminy.

Gen ACADVL kóduje enzym acyl-CoA dehydrogenázu podílející se na přeměně mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD).

Deficit VLCAD může mít závažné příznaky energetické krize při lačnění během prvního roku života. Mezi projevy deficitu VLCAD u novorozenců patří nízká hladina glukózy v krvi (hypoglykemie), onemocnění srdečního svalu (kardiomyopatie) a srdečního rytmu (arytmie), poruchy jater, svalů a náhlé úmrtí. První příznaky se mohou dostavit až v dospívání nebo dospělosti. Patří k nim opakující se bolesti svalů obvykle po cvičení a období půstu.

Deficit VLCAD se obvykle léčí pomocí předepsané diety se zvýšeným množstvím sacharidů obohacených škrobem a sníženým množstvím tuků s dodáním speciálních tuků, která se menším dětem podává v přesně stanovených intervalech ve dne i v noci, u starších dětí a v dospělosti se frekvence noční stravy upravuje dle potřeby.

Prevalence deficitu VLCAD je 1/40000. Frekvence přenašečů mutací genu ACADVL je 1/100.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace ACADVL genu. Testování deficitu VLCAD je součástí novorozeneckého screeningu v České republice s významně nižší porodní prevalencí.

<http://www.novorozeneckyscreening.cz/>

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/40000	1/100	40	1/170	1/115600

Syndromická ztráta sluchu-Usherův syndrom (*ADGRV1*)

Gen *ADGRV1* kóduje bílkovinu vázající vápník, která působí v centrálním nervovém systému. Deficit této bílkoviny je spojen s Usherovým syndromem typu 2 a febrilními křečemi (záchvatové onemocnění objevující se většinou na začátku infekčního onemocnění s horečkami).

Usherův syndrom je onemocnění s vrozeným kombinovaným postižením sluchu a zraku, postupně se zhoršujícím. Je spojen s mutacemi nejméně 11 genů. Ztráta sluchu je způsobena poškozením vývoje vnitřního ucha. Ztráta zraku je způsobena tvarovými a barevnými změnami světločivných buněk sítnice (retinitis pigmentosa -RP). Prvním příznakem RP je porucha nočního vidění. Následuje porucha periferního vidění, které se může zúžit až do "tunelového" centrálního vidění. Porucha sítnice je někdy provázena zákalem oční čočky.

Usherův syndrom se podle vývoje příznaků dělí do tří typů: U typu 1 (asi 40% případů) je ztráta sluchu vrozená a je spojená s poruchou rovnováhy. Porucha zraku se objevuje v prvních deseti letech života. U typu 2 (asi 60% případů) je vrozená porucha sluchu, která se dále nezhoršuje, a nejsou přítomny poruchy rovnováhy. Porucha zraku se objevuje později a omezené zrakové funkce jsou zachovány celý život. Typ 3 (<3% případů), který je častější ve finské a Ashkenazi židovské populaci se vyznačuje postupným zhoršováním sluchové poruchy a někdy i poruch rovnováhy.

Usherův syndrom se vyskytuje s frekvencí na 1 / 23000 a tvoří 3 až 6 % dědičných poruch sluchu a asi 50 % hluchoslepoty dospělých.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *ADGRV1* genu. Frekvence přenašečů mutací *ADGRV1* je 1/500.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/1000000	1/500	30	1/710	1/2016400

Coriho choroba (AGL)

Gen AGL kóduje enzym (glycogen debranching enzyme), který umožňuje rozložení komplexního cukru glykogenu na jednodušší látky, které slouží jako zdroj energie. Při deficitu tohoto enzymu vzniká Coriho choroba (GSDIII) způsobená nahromaděním nerozloženého glykogenu v buňkách. Glykogen v buňkách narušuje funkci některých orgánů a tkání, zejména jater a svalů.

GSDIII je rozdělena do typů IIIa, IIIb, IIIc a IIId, které se liší klinickým obrazem. Při GSD IIIa a IIIc jsou postižena hlavně játra a svaly, u typů GSD IIIb a IIId jsou postižena hlavně játra.

GSDIII začíná v dětství, osoby s jakýmkoliv typem GSDIII mohou mít nízkou hladinu cukru v krvi (hypoglykémie), nadměrné množství tuků v krvi (hyperlipidémie), a zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi. S přibývajícím věkem, se objevují zvětšená játra (hepatomegalie), někdy s vývojem chronického onemocnění jater (cirhóza) a jejich selhání. Může být zpomalený růst s postižením kosterního i vnitřního svalstva (srdeční sval).

Většina mutací AGL genu je privátních (jsou pro každou rodinu specifické).

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace AGL genu. Prevalence GSDIII je odhadována na 1/20 000 což odpovídá frekvence nosičů AGL mutací 1/70.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/20000	1/70	40	1/120	1/57600

Hypofosfatázie (ALPL)

Gen ALPL kóduje enzym alkalická fosfatáza (ALP), jež hraje zásadní úlohu při mineralizaci kostry a zubů vápníkem a fosforem.

Při deficitu ALP se v organismu se hromadí dílčí produkty metabolismu mineralizace - hlavně anorganický pyrofosfát (PPi) - s projevy hypofosfatázie. Prvním příznakem hypofosfatázie je časná ztráta mléčných zubů spojená s poruchou růstu, s rozšířením zápěstí a kotníků a abnormálním tvarem lebky. Dospělé formy hypofosfatázie se vyznačují měkčutím kostí (osteomalácií) s opakujícími se zlomeninami dlouhých kostí a bolestmi skeletu.

Porodní prevalence závažné formy hypofosfatázie je přibližně 1/100 000 novorozenců.

Prevalence mírnějších forem, které se projevují v dětství nebo dospělosti je pravděpodobně vyšší. Frekvence přenašečů mutací ALPL genu je 1/158

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace ALPL genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/100000	1/158	30	1/230	1/211600

ANXA5 M2 haplotyp

Gen ANXA5 kóduje bílkovinu ANXA5 tvořící ochranný film na povrchu klků placenty. Haplotyp M2 genu ANXA5 spojený se sníženou tvorbou bílkoviny a zvýšeným sklonem ke srážení krve v placentě je tvořený kombinací čtyř variant genu ANXA5 (rs112782763 (C>T), rs28717001 (T>G), rs28651243(A>G) a rs113588187(C>T)), které se dědí společně. Krevní sraženiny v placentě mohou snižovat kvalitu výživy plodu a vést ke komplikacím těhotenství. Nosičství M2 haplotypu ANXA5 genu u páru v programu asistované reprodukce může spolu s výsledky vyšetření M2 haplotypu partnera, protilátek proti annexinu a antifosfolipidových protilátek ovlivnit způsob léčby.

Syndrom necitlivosti na androgeny (AR)

AR gen kóduje protein nazývaný androgenní receptor. Androgenní receptory umožňují buňkám reagovat na mužské pohlavní hormony - androgeny (například testosteron) a umožňují normální vývoj mužských pohlavních orgánů. Androgeny a androgenní receptory mají i další důležité funkce u mužů i žen, jako je růst vlasů, svalů a sexuální funkce.

Mutace v genu pro AR vedou ke snížení citlivosti buněk na androgeny a vývojovým poruchám mužských pohlavních orgánů. AR gen je uložen na chromozomu X, takže jeho mutace se plně projeví u mužů. Ženy jsou postiženy vzácně a mírněji.

Kompletní ztráta citlivosti na androgeny (CAIS) vede u jedinců s mužským genetickým pohlavím k vývoji zevního ženského genitálu s varlaty v břišní dutině (testikulární feminizace). Existují i formy částečné citlivosti z různými vývojovými poruchami mužského genitálu a neplodností.

Prevalence kompletní a částečné ztráty citlivosti na androgeny je asi 1/10000 mužů. Riziko přenašečství je 1/5000 žen.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace AR genu.

Prevalence	Frekvence přenašeček	Senzitivita testu (%)	Reziduální rizik přenašečství	Riziko pro syna (matka bez nálezu)
1/10000	1/5000	30	1/7100	1/14200

Metachromatická leukodystrofie (ARSA)

Gen *ARSA* kóduje enzym arylsulfatasa A, který se účastní rozkladu a obměny tukových látek obsahujících síru v buněčných ústrojích zvaných lysozomy.

Deficit arylsulfatasy A vede ke stěradání tukových látek zvaných sulfatidy hlavně v buňkách nervového ústrojí s příznaky choroby metachromatická leukodystrofie. Toto hromadění postihuje produkci myelinu - látky, která izoluje a chrání výběžky neuronů a je hlavní součástí bílé hmoty mozkomíšní. Změny bílé hmoty (leukodystrofie) jsou patrné v celém nervovém systému: v mozku a míše (centrální nervový systém) i v nervech spojujících mozek a míchu se svaly a smyslovými buňkami (periferní nervový systém).

Metachromatická leukodystrofie je spojena s postupným zhoršováním duševních funkcí a motorických dovedností, jako je chůze. Také se snižuje citlivost v končetinách (periferní neuropatie), kontrola odchodu moči a stolice, poruch řeči, zraku a sluchu.

Prevalence metachromatické dystrofie je 1/40 000 s vyšší frekvencí v některých etnických skupinách (v Polsku 1/25000). Frekvence přenašečů je 1/100.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *ARSA* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/40000	1/100	50	1/200	1/160000

Argininosuccinát-lyázový deficit (ASL)

Gen *ASL* kóduje enzym argininosuccinát lyázu (ASL), jeden z enzymů cyklu močoviny. Prostřednictvím cyklu močoviny je odstraňován amoniak, který je odpadním produktem metabolismu aminokyselin. Deficit některého z enzymů cyklu močoviny vede k hromadění amoniových sloučenin v krvi (hyperamonémie), které jsou vysoce toxické pro mozkové buňky a projeví se rychlým nástupem poruch vědomí a dalších neurologických příznaků. Deficit ASL se projevuje známkami argininjantarové acidurie. Hlavním příznakem je hyperamonémie. Onemocnění se může projevit již během prvních dnů po porodu. Novorozenec odmítá potravu, zvrací, má zvětšená játra a je apatický. Při pozdějším nástupu jsou hlavními příznaky anorexie, letargie, zvracení, anormality vlasů, zpomalený vývoj a mentální deficit. Epizody přebytku amoniaku v krvi mohou být vyvolány stresem, infekcí nebo dietou. Prevalence deficitu ASL je asi 1/70 000 . Frekvence přenašečů je 1/132. CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *ASL* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/70000	1/132	30	1/190	1/144400

Canavanova choroba (ASPA)

Gen ASPA kóduje enzym aspartoacylasu (ASPA). Tento enzym štěpí sloučeninu zvanou N-acetyl-L-asparagová kyselina (NAA), která se vyskytuje převážně v buňkách v mozku. Deficit aspartoacylasy způsobuje hromadění NAA a poškození bílé hmoty mozku a míchy, které se projevuje příznaky Canavanovy choroby.

První příznaky se objevují mezi 3 a 6 měsíci věku, kdy dochází ke zvětšování hlavy (makrocefalii) a ztrátě svalového napětí (hypotonii). S přibývajícím věkem je patrné vývojové opoždění. Zhoršuje se neurologické postižení (poruchy svalového napětí, reflexů) a dochází ke zkracování svalů (svalovým kontrakturám). V dalším vývoji choroby se dostávají epileptické záchvaty a poškození zrakového. V kojeneckém věku mohou být problémy s krmením a prospíváním. Většina nemocných dětí umírá do 10 let věku; se zlepšováním ošetrovatelské péče se mohou dožít i 20 let.

Specifická léčba této nemoci není dostupná.

Prevalence deficitu ASPA je 1 z 6400 Ashkenazi populaci. Výskyt v jiných populacích, není znám.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace ASPA genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/12100	1/55	50	1/110	1/48400

Citrullinemie typ I (ASS1)

Gen ASS1 kóduje enzym argininosukcinátsyntetázu. Tento enzym pomáhá v játrech přeměňovat sloučeniny dusíku (amoniak) na močovinu, která je pak vylučována močí. Deficit argininosukcinátsyntetázy vede k hromadění amonných iontů v organismu, jež vede k příznakům citrulinémie I. typu (CIT). Amoniak je ve vysokých koncentracích toxický pro mozkové buňky, jeho hromadění se projeví zmateností, zvracením, poruchou vědomí, a pokud se stav nepodaří včas zvrátit, končí úmrtím v důsledku otoku mozku. Mírnější forma CIT dětí nebo dospělých může být spojena s bolestmi hlavy, poruchami řeči, zraku, problémy s rovnováhou a svalovou koordinací a letargií.

Biochemickým vyšetřením je v krvi prokázána vyšší koncentrace citrulinu se zvýšeným poměrem citrulin/arginin a citrulin /fenylalanin.

Léčba spočívá v celoživotním omezení příjmu bílkovin, v dětství někdy s nutností podávání speciálních dietních aminokyselinových přípravků k zajištění optimálního růstu a vývoje, dostatečném příjmu energie ve formě sacharidů a tuků k prevenci katabolismu, podávání látek odstraňujících amoniak alternativními cestami, podávání L-argininu, suplementaci L-karnitinu a režimových opatřeních, včetně pravidelného rozložení jídla během dne a prevence expozice infekčním onemocněním. V průběhu interkurentních infekcí je nutné pacienty pečlivě monitorovat a podle potřeby léčebně zasáhnout.

Porodní prevalence citrulinem je odhadována n 1/57 000 novorozenců. Frekvence přenašečů je 1/120.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace ASS1 genu. Screening citrulinemie je součástí novorozeneckého screeningu v České republice

<http://www.novorozeneckyscreening.cz/ov-citrulinemie-i-typu>

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/50000	1/110	50	1/220	1/193600

Ataxia-Telangiectasia (ATM)

Gen ATM kóduje bílkovinu, která se v buněčných jádrech účastní kontroly růstu a dělení buněk a pomáhá při opravách získaných defektů DNA.

Výsledkem deficitu ATM proteinu je Ataxie-teleangiectázie (A-T) - syndrom Louis-Barové. Je charakterizován příznaky postižení mozečku, které se projevují ztrátou jistoty pohyblivosti a poruchou svalové koordinace (ataxií) se začátkem mezi jedním a čtyřmi roky věku. K nim se přidávají poruchy oční pohyblivosti, výrůstky na spojivkách (teleangiectázie), časté infekce a zvýšený výskyt nádorových onemocnění, zejména leukémie a lymfomu. Jedinci s A-T jsou neobvykle citliví na ionizující záření. Některé mutace ATM genu mohou zvyšovat riziko jiných nádorů - například rakoviny prsu. CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace ATM genu.

Prevalence syndromu Louis-Barové je odhadována na 1/ 40000. Frekvence přenašečů ATM mutace je 1/100.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/40000	1/100	70	1/330	1/435600

Wilsonova choroba (ATP7B)

Gen *ATP7B* kóduje enzym ceruloplazmín, který ovlivňuje látkovou přeměnu sloučenin mědi.

Při deficitu ceruloplasmínu se sloučeniny mědi hromadí v organismu, především v játrech a mozku a projevují příznaky Wilsonovy choroby (WD) s jaterní nebo neurologicko-psychiatrickou formou. Nejčastějším projevem onemocnění je jeho neurologicko-psychiatrická forma doprovázená různorodými příznaky, mezi které patří třes, zhoršení řeči, snížená mimika, poruchy koordinace a další. V pokročilých stádiích je nemoc doprovázena psychiatrickými příznaky včetně změny chování, depresí a psychóz. Sloučeniny mědi se ukládají na obvodu oční rohovky (Kayser-Fleischerův prstenec). Postižení jater se projevuje nespecifickými příznaky, jako jsou žloutenka, poruchy srážlivosti krve, tekutina v břišní dutině, únava, projevy portální hypertenze a další. Pokud není choroba léčena, může dojít až k jaternímu selhání.

Pokud je deficit včas rozpoznán, je možné jeho projevy zmírnit, zastavit, nebo jim i předejít.

Prevalence Wilsonovy choroby je 1/30000. Frekvence přenašečů mutací genu *ATP7B* je 1/90.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *ATPB7* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/30000	1/90	90	1/890	1/3168400

Mikrodelece AZF oblasti na Y chromosomu

Mužská neplodnost je v určitých případech vyvolána přítomností mikrodeleceí v tzv. AZF oblasti (lokalizace Yq11.3). Frekvence jejich výskytu se odhaduje na 1/10 000 živě narozených mužů a byly nalezeny zhruba u 7,3% infertilních mužů. Oblast AZF je rozdělena do tří podoblastí - AZFa, AZFb, AZFc. Geny vyskytující se v tomto úseku se účastní procesu spermatogeneze a jsou nezbytné pro mužskou reprodukci. Předpokládá se, že každá podoblast je aktivní v jiné fázi spermatogeneze. Byla zjištěna určitá korelace mezi závažností postižení a lokalizací mikrodelece. Mikrodelece v podoblasti AZFa má nejzávažnější klinický projev, a to azoospermii s úplnou nepřítomností spermatogonií, proto není doporučován mikrochirurgický odběr spermií (metody MESA, TESE), ale IVF s využitím dárcovství spermií. V případě mikrodelece oblastí AZFb a/nebo AZFc fenotypový projev kolísá od azoospermie k oligozoospermii a je doporučena léčba metodami asistované reprodukce IVF- ICSI s využitím mikrochirurgického odběru spermií (MESA, TESE). Vzhledem k tomu, že mikrodelece v oblasti AZF se dědí z otce na syna ve 100% (tzv. holandrická dědičnost), je možno při průkazu delece Y chromosomu uvažovat o preimplantační volbě pohlaví.

CarrierTest vyšetřuje doporučené markery pro detekci mikrodelece chromosomu Y: sY14(SRY), sY86 + sY84(AZFa), sY127 + sY134(AZFb), sY254 + sY255(AZFc). Konfirmační metoda multiplexní PCR s navazující fragmentační analýzou využívá jako interní kontrolu pro PCR amplifikaci geny ZFX/ZFY(Yp). Metoda splňuje požadavky laboratorní směrnice pro molekulárně genetickou diagnostiku mikrodeleceí Y chromosomu v ČR (na základě předpisů směrnice EAA/EMQN).

Bloomův syndrom (*BLM*)

Gen *BLM* kóduje enzym helikázu, který se účastní kopírování DNA při buněčného dělení a pomáhá opravovat její získané změny. Helikázy patří do skupiny látek nazývaných "stážci genomu".

Při deficitu helikázy je narušena stabilita DNA, která se projevuje známkami Bloomova syndromu (BS).

BS je charakterizován malým vzrůstem, zvláštním rysy obličeje, citlivostí kůže na sluneční světlo a zvýšeným výskytem onkologických chorob v mladém věku.

Dalšími znaky mohou být mentální deficit, diabetes a poruchy imunity. Muži s BS syndromem jsou většinou neplodní. Ženy mají obvykle sníženou plodnost a předčasnou menopauzu.

Frekvence BS v obecné populaci je nízká. Asi třetina pacientů s Bloomovým syndromem je židovského původu, zvláště Ashkenazi z původním bydlištěm v Polsku.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *BLM* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/71824	1/134	97	1/4430	1/78499600

Deficit Biotinidázy (*BTD*)

Gen *BTD* kóduje enzym biotinidázu, která se účastní látkové přeměny biotinu (vitaminu H). Biotin je v organismu zapojen do metabolismu tuků, cukrů i bílkovin.

Obraz deficitu biotinidázy může být různorodý v závislosti na typu mutace *BTD*. Znamky deficitu se mohou projevit v jakémkoliv věku. U neléčených pacientů se příznaky začínají projevovat již v kojeneckém věku při zátěžových situacích organismu (např. během infekčních onemocnění). Jsou to příznaky neurologické (křeče, snížené napětí svalů - hypotonie, porucha koordinace pohybů - ataxie, psychomotorické opoždění), kožní (mazotok - seborrhoická dermatitida, ohraničená ztráta vlasů - alopecie), oční (atrofie zrakového nervu, keratokonjunktivitida, zúžení zorného pole), poruchy dýchání, neprospívání, zvracení, průjem a opakované infekty.

Deficit biotinidázy je možno léčit trvalým podáváním biotinu. Včasná a trvalá léčba s vysokou pravděpodobností zabrání rozvoji klinických příznaků.

Porodní prevalence je 1/60 000 novorozenců. Frekvence přenašečů je asi 1/122.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *BTD* genu. Mutace Asp444His je spojena se 50% snížením aktivity biotinidázy. V kombinaci s další významně deficitní mutací je příčinou parciálního (částečného) deficitu s mírnými příznaky s projevy při dlouhodobém stresu.

Test deficitu biotinidázy je součástí novorozeneckého screeningu v České republice. <http://www.novorozeneckyscreening.cz/>

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/60000	1/122	90	1/1210	1/5856400

Homocystinurie klasická (CBS)

Gen CBS kóduje enzym cystathionin beta-syntázu, který se podílí na přeměně homocysteinu. Homocystein je potenciálně toxický meziprodukt metabolismu aminokyselin a vitamínů (kyseliny listové, vitamínu B12).

Deficit cystathionin beta-syntázy vede k nahromadění homocysteinu v krvi a moči, které se může projevit mnohočetnými příznaky choroby zvané klasická homocystinurie.

Neléčené onemocnění je spojeno se závažnými poruchami očí (dochází k uvolnění závesného aparátu oční čočky a k změně její polohy, rozvíjí se šedý zákal), kostry (časný rozvoj řídnutí kostní tkáně, skoliózy a jiných kostních deformit, sklon ke zlomeninám, v pubertě vysoký vzrůst s tenkými a delšími dlouhými kostmi), cév (sklon ke vzniku krevních sraženin (trombů) s rizikem jejich vmetení (embolie) do krevního řečiště a zaklínění v cévách s následnou poruchou prokrvení (ischémií) příslušné části těla) a centrálního nervového systému (opoždění duševního vývoje, cévní mozkové příhody).

Homocystinurie z deficitu cystathionin beta-syntázy je většinou léčena pomocí diety s omezením bílkovin obsahujících methionin v přirozené stravě a speciální výživou, obsahující aminokyseliny, vitamíny, minerály a stopové prvky nezbytné pro růst a zdravý vývoj. Někdy se v léčbě používá pouze podávání Pyridoxinu.

Porodní prevalence klasické homocystinurie je evropské populaci 1/20000. Frekvence přenašečů je 1/71.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace CBS genu. Screening klasické homocystinurie je součástí novorozeneckého screeningu v České republice.

<http://www.novorozeneckyscreening.cz/klasicka-homocystinurie-deficit-cbs>

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/20000	1/71	60	1/180	1/129600

Syndromická ztráta sluchu-Usherův syndrom (CDH23)

Gen *CDH23* kóduje bílkovinu cadherin 23, která se účastní při spojení mezi buňkami. Deficit této bílkoviny je spojen s Usherovým syndromem typu 1. Usherův syndrom je onemocnění s vrozeným kombinovaným postižením sluchu a zraku, postupně se zhoršujícím. Je spojen s mutacemi nejméně 11 genů. Ztráta sluchu je způsobena poškozením vývoje vnitřního ucha. Ztráta zraku je způsobena tvarovými a barevnými změnami světločivných buněk sítnice (retinitis pigmentosa -RP). Prvním příznakem RP je porucha nočního vidění. Následuje porucha periferního vidění, které se může zúžit až do "tunelového" centrálního vidění. Porucha sítnice je někdy provázena zákalem oční čočky. Usherův syndrom se podle vývoje příznaků dělí do tří typů: U typu 1 (asi 40% případů) je ztráta sluchu vrozená a je spojená s poruchou rovnováhy. Porucha zraku se objevuje v prvních deseti letech života. U typu 2 (asi 60% případů) je vrozená porucha sluchu, která se dále nezhoršuje, a nejsou přítomny poruchy rovnováhy. Porucha zraku se objevuje později a omezené zrakové funkce jsou zachovány celý život. Typ 3 (<3% případů), který je častější ve finské a Ashkenazi židovské populaci se vyznačuje postupným zhoršováním sluchové poruchy a někdy i poruch rovnováhy. Usherův syndrom se vyskytuje s frekvencí na 1/23000 a tvoří 3 až 6 % dědičných poruch sluchu a asi 50 % hluchoslepoty dospělých. Vrozená porucha sluchu se vyskytuje s frekvencí asi 1/1000 narozených. Dědičná příčina je zjištěna u více než 50% případů. CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *CDH23* genu. Frekvence přenašečů mutací *CDH23* je 1/300.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/360000	1/300	30	1/430	1/739600

Cystická fibróza (CFTR)

Gen *CFTR* kóduje bílkovinu CFTR (transmembránový regulátor vodivosti), která se účastní transportu solí přes buněčné membrány. CFTR je nezbytný pro normální vyměšování sekretů žláz do orgánových vývodů - například v plicích a slinivce. Deficit CFTR vede ke zvýšení vazkosti výměšků žláz s vnější sekrecí (hlenové žlázy průdušek, slinivka břišní, slinné žlázy, potní žlázy) za příznaků choroby cystická fibróza (CF). Hlavním laboratorním nálezem u CF je vylučování zvýšeného množství sodíku a chloridů do potu. Vazké sekrety žláz v průduškách vedou k přetrvávajícím infekcím dýchacích cest a mohou vést až k selhání dýchání a plicního a krevního oběhu. Pacienti s CF mají širokou škálu příznaků. Může se jednat o kombinaci chronického plicního onemocnění, poruchy trávení a příznaků solné ztráty v různých kombinacích. Muži s CF mohou být neplodní pro vrozenou poruchu vývoje chámovodů. Zvýšenou frekvenci nosičů některé *CFTR* mutace lze očekávat u pacientů trpících zánětem slinivky (idiopatickou pankreatitidou), rozšířením průdušek (bronchiektáziemi), alergickou bronchopulmonální aspergilózou nebo chronickými záněty dutin (sinusitidami). Léčba CF je zaměřena na snížení vazkosti průduškových hlenů, dlouhodobou léčbu plicních infekcí a náhradu slinivkových enzymů. V poslední době jsou používány léky (např. Ivafactor), které v závislosti na typu deficitu CFTR (a tedy na vyvolávající mutaci) upravují její funkci. CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *CFTR* genu.

Porodní prevalence CF v České republice je 1/4500 s odpovídající frekvencí přenašečů 1/34. Frekvence přenašečů je 1/25.

Cystická fibróza je vyšetřována v rámci novorozeneckého screeningu České Republiky.

<http://www.novorozeneckyscreening.cz>

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/4500	1/25	95	1/480	1/920000

Vrozený myasthenický syndrom (*CHRNE*)

Gen *CHRNE* kóduje část (komponentu epsilon) receptoru acetylcholinu (ACHR). ACHR hraje důležitou roli při přechodu nervových signálů do svalu. Skládá se z pěti podjednotek, z nichž každá je kódovaná jiným genem.

Deficit ACHR se projevuje jako vrozený myastenický syndrom (CMS) charakterizovaný svalovou slabostí a opožděným pohybovým vývojem. Mezi příznaky časně (neonatální) formy patří respirační nedostatečnost s náhlou zástavou dechu (apnoe), modré zbarvení rtů (cyanóza), chabý pláč a příjem potravy a ochablé svaly obličeje a celková slabost. Některé léky (Diazepam) mohou příznaky myasthenie zhoršovat.

Deficit ACHR je asi v 60% způsoben mutací *CHRNE* genu.

Porodní prevalence všech forem CMS je 1-8/1000000. Deficit ACHR spojený s mutací 1327delG *CHRNE* genu je typický pro romskou, indickou a jihoevropskou populaci s frekvencí přenašečů 1/33.

CarrierTest cíleně vyšetřuje mutaci 1327delG.

Syndromická ztráta sluchu-Usherův syndrom (*CLRN1*)

Gen *CLRN1* kóduje bílkovinu clarin 1, která se účastní převodu zvukových signálů ve vnitřním uchu. Deficit clarinu 1 je spojen s Usherovým syndromem typu 3.

Usherův syndrom je onemocnění s vrozeným kombinovaným postižením sluchu a zraku, postupně se zhoršujícím. Je spojen s mutacemi nejméně 11 genů. Ztráta sluchu je způsobena poškozením vývoje vnitřního ucha. Ztráta zraku je způsobena tvarovými a barevnými změnami světločivných buněk sítnice (retinitis pigmentosa - RP). Prvním příznakem RP je porucha nočního vidění. Následuje porucha periferního vidění, které se může zúžit až do "tunelového" centrálního vidění. Porucha sítnice je někdy provázena zákalem oční čočky.

Usherův syndrom se podle vývoje příznaků dělí do tří typů: U typu 1 (asi 40% případů) je ztráta sluchu vrozená a je spojená s poruchou rovnováhy. Porucha zraku se objevuje v prvních deseti letech života. U typu 2 (asi 60% případů) je vrozená porucha sluchu, která se dále nezhoršuje a nejsou přítomny poruchy rovnováhy. Porucha zraku se objevuje později a omezené zrakové funkce jsou zachovány celý život. Typ 3 (<3% případů), který je častější ve finské a Ashkenazi židovské populaci se vyznačuje postupným zhoršováním sluchové poruchy a někdy i poruch rovnováhy.

Usherův syndrom se vyskytuje s frekvencí na 1 / 23000 a tvoří 3 až 6 % dědičných poruch sluchu a asi 50 % hluchoslepoty dospělých.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *CLRN1* genu. Frekvence přenašečů mutací genu *CLRN1* je 1/500.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/1000000	1/500	50	1/1000	1/4000000

Alportův syndrom (COL4A5)

Geny *COL4A3*, *COL4A4*, a *COL4A5* kódují součásti bílkoviny kolagenu IV. typu, který je důležitou složkou pojivové tkáně ledvin, vnitřního ucha, oka a dalších orgánů.

Deficit kolagenu IV. typu vede k příznakům Alportova syndromu (AS) s postižením funkcí ledvin spolu s oboustrannou sluchovou poruchou a očními vadami.

Přítomnost krve (hematurie) a bílkoviny (proteinurie) v moči je známkou poškození funkcí ledvin, které se postupně zhoršují až k selhání ledvin. Ztráta vnímání sluchových podnětů (senzorická porucha sluchu) se objevuje v pozdním dětském věku. U jedinců postižených AS se prokazují i vrozené poruchy tvaru oční čočky a abnormální zbarvení sítnice se zhoršováním zraku.

Přibližně 80 % případů AS souvisí s mutacemi genu *COL4A5*, který je umístěn na chromozomu X (XLAS). Mutace se tak plně projeví u mužů, kteří mají pouze jeden poškozený genetický kód k tvorbě kolagenu IV. typu. U žen přenašeček, které mají na jednom chromozomu X plně funkční gen *COL4A5* se mutace genu umístěném na druhém chromozomu X projeví hlavně hematurií. Vážnější příznaky u přenašeček jsou vzácnější. Přenašečky X-vázaných chorob přenášejí svou mutaci na 50% synů, u kterých se choroba plně projeví. 50% jejich dcer jsou opět přenašečky s žádnými nebo mírnými příznaky choroby.

Porodní prevalence XLAS je 1/60000. Frekvence přenašeček XLAS je 1/30000.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *COL4A5* genu.

Prevalence	Frekvence přenašeček	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro syna (matka bez nálezu)
1/60000	1/30000	50	1/60000	1/120000

Cystinosis (CTNS)

Gen *CTNS* kóduje bílkovinu cystinosin, jejímž úkolem je vázat a přenášet aminokyselinu cystin.

Při deficitu cystinosinu se hlavně v buňkách ledvin a očí hromadí krystaly cystinu za příznaků choroby zvané cystinóza.

Podle převažujícího postižení a závažnosti příznaků se rozlišují tři základní formy cystinózy: ledvinná, intermediární a oční.

Ledvinná (nefropatická) cystinóza začíná v dětství. Snížená funkce ledvin způsobuje ztrátu minerálních látek a bílkovin což vede k změnám vnitřního prostředí, k zpomalení růstu a měknutí kostí. Cystinové krystaly mohou poškodit oční rohovku, což se projeví světloplachostí. Bez léčby dochází k selhání ledvin do 10 let věku. Mohou být postiženy i svaly a žlázy s vnitřní sekrecí (štítná žláza, slinivka, varlata).

Známky a příznaky intermediární cystinózy jsou stejné u nefropatické cystinózy, ale vyskytují se v pozdějším věku.

Oční cystinóza se projevuje většinou světloplachostí a je omezena na postižení očí.

Léčba: Cystinóza je léčena cysteaminem, který snižuje intracelulární obsah cystinu.

Pacienti s cystinózou dostávají také citrát sodný ke snížení acidózy. Stejně tak jsou jim podávány draslík, fosfor a jiné minerální doplňky.

Porodní prevalence cystinózy je 1/100000, (v Bretani 1/25000) Frekvence přenašečů je 1/158 (1/80).

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *CTNS* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/100000	1/158	30	1/230	1/211600

Deficit 21-hydroxylázy- VAGS (CYP21A2)

Gen *CYP21A2* kóduje enzym 21-hydroxylázu (21-OHD), která se účastní látkové výměny cholesterolu, hormonů a tuků. Hraje důležitou roli i v odbourávání léčiv.

21-OHD je vytvářen v nadledvinkách, kde ovlivňuje produkci řady hormonů, hlavně kortizolu a aldosteronu. Kortizol pomáhá udržovat hladinu cukru v krvi, chrání tělo před stresem, a potlačuje zánět. Aldosteron reguluje množství soli zadržené ledvinami a tím reguluje krevní tlak.

Deficit 21-OHD je nejčastější příčinou vrozeného zvětšení nadledvinek (kongenitální adrenální hyperplazie-CAH) spojeného se sníženou tvorbou kortizolu. V nadledvinách zároveň vznikají látky, které mají vlastnosti mužských pohlavních hormonů a způsobují ochlupení plodu a změny ženského genitálu (virilizace). U některých typu deficitu 21-OHD také dochází k život ohrožující ztrátě solí. V pozdějším věku bez léčby dochází k zpoždování růstu a poruchám plodnosti.

Léčba spočívá v podávání hormonů (hydrokortizon, dexametazon, prednizon, fludrokortizon). Podávání dexametazonu od časných stadií těhotenství u plodů ženského pohlaví s deficitem 21-OHD zmírňuje vliv deficitu na vývoj pohlavních orgánů.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *CYP21A2* genu. Prevalence CAH je odhadována na 1 /10200 novorozenců. Frekvence přenašečů je 1/50.

Testování kongenitální adrenální hyperplazie (CAH) je součástí screeningu vrozených vad v České Republice <http://www.novorozeneckyscreening.cz/kongenitalni-adrenalni-hyperplazie-cah>

CarrierTest je pouze screeningovou metodou detekující časté varianty genu *CYP21A2*: c.293-13C>G; p.Arg357Trp a p.Val282Leu, která je asociována s mírnějším fenotypem. Z důvodu výskytu vysoce homologního pseudogenu a genových přestaveb v příslušné genomické oblasti tato metoda nedetekuje výskyt chimerního genu (vyskytuje se u 30 % pacientů), změny v počtu kopií částí *CYP21A2* či celého genu a další patogenní mutace genu *CYP21A2*.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/10200	1/50	35	1/75	1/23400

Cerebrotendinózní xanthomatóza (CYP27A1)

Gen *CYP27A1* kóduje enzym 27-hydroxylázu, který se podílí na látkové přeměně cholesterolu.

Deficit 27-hydroxylázy způsobuje hromadění cholestanolu - což je meziprodukt látkové přeměny cholesterolu - v tkáních, v oční čočce, nervových buňkách, svalech, šlachách a mozku. Střádání cholestanolu se projevuje chorobou zvanou cerebrotendinosní xanthomatoza (CTX).

Příznaky CTX začínají v dětství chronickými průjmy. Později se přidává zákal očních čoček (katarakta), na šlachách se ukládají tukové usazeniny (xantomy), zvyšuje se lomivost kostí. V dospělosti se přidávají i neurologické projevy (záchvatové onemocnění) a kardiovaskulární choroby.

Léčba je možná celoživotním podáváním látek ovlivňujících látkovou přeměnu cholesterolu (chenodeoxycholová kyselina) a dietou.

Prevalence CTX je 1/50000, frekvence přenašečů mutací *CYP27A1* genu je 1/110.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *CYP27A1* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/50000	1/110	50	1/220	1/193600

Duchennova a Beckerova svalová dystrofie-dystrofinopatie (DMD)

Gen DMD kóduje tvorbu bílkoviny dystrofin, která je součástí skupiny bílkovin (proteinový komplex) zajišťující správné fungování kosterních svalů a srdce. Dystrofin také působí při předávání informací mezi nervovými buňkami.

Při deficitu dystrofinu dochází k postupnému zániku svalů, který se projevuje svalovou slabostí a onemocněním srdce s příznaky Duchennovy nebo Beckerovy svalové dystrofie. Deficit dystrofinu se může projevit pouze srdečním onemocněním s rozšířením komor (dilatační kardiomyopatií). Vzhledem k tomu, že gen DMD je umístěn na chromozomu X, jsou postiženi většinou muži a ženy - nosičky mívají příznaky mírnější.

Duchennova (DMD) i Beckerova (BMD) svalová dystrofie mají podobné příznaky, ale liší se svou závažností, věkem nástupu a rychlostí postupu podle typu mutace DMD genu. Chlapci s Duchennovou svalovou dystrofií obvykle již v předškolním věku začínají zaostávat ve vývoji motorických dovedností, zejména při chůzi do schodů, běhu nebo při vstávání z dřepu. Postižení svalů se projevuje zbytněním (hypertrofií) lýtkového svalstva, poruchami chůze a vychýlením páteře (skoliosa). Dospělí jsou obvykle závislí na invalidním vozíku. Kardiomyopatie a respirační komplikace se vyskytují téměř u všech jedinců s DMD po 18 letech věku.

Ve většině případů Beckerovy svalové dystrofie se svalová slabost projeví později v dětství nebo dospívání a zhoršuje se mnohem pomaleji.

Dilatační kardiomyopatie (DCM) spojená s DMD je charakterizována rozšířením levé komory a srdečním selháním. Ženy-přenašečky mají zvýšené riziko DCM.

V léčbě se kromě nespecifických neurologických a rehabilitačních metod začala používat u genová terapie, zaměřená na určité mutace: lék Ataluren lze použít asi u 10-15% případů svalové dystrofie způsobené chybou v kódu (non-sense mutace) pro některou s aminokyselin dystrofinu vedoucí k přerušení jeho tvorby. Lék Eteplisen lze použít u dalších 12% případů svalové dystrofie způsobených poruchou kontinuity DMD genu na určitém místě- v oblasti exonu č. 51

Porodní prevalence Duchennovy a Beckerovy svalové dystrofie je mezi 1/3500 a 1/ 5000. U 1/3 postižených chlapců vzniká onemocnění na základě nové mutace. U 2/3 případů byla mutace přenesena od matky. Frekvenci přenašeček je tedy možno odhadnout na 1/3000. Přenašečky X-vázaných chorob přenášejí svou mutaci na 50% synů, u kterých se choroba plně projeví. 50% jejich dcer jsou opět přenašečky s žádnými nebo mírnými příznaky choroby.

Carrier test vyšetřuje celou oblast DMD genu kódující dystrofin se zaměřením na více, než 1000 jednotlivých mutací a změny (delece nebo duplikace) delších úseků DMD genu.

Prevalence	Frekvence přenašeček	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro syna (matka bez nálezu +riziko nové mutace)
1/4000	1/3000	90	1/30000	1/10000

Smith - Lemli - Opitz syndrom SLOS (*DHCR7*)

Gen *DHCR7* kóduje enzym 7-dehydrocholesterol reduktázu. Tento enzym je zodpovědný za konečný krok v produkci cholesterolu. Cholesterol je nezbytný pro normální vývoj embrya a je důležitou složkou buněčných membrán. Z cholesterolu vznikají i některé hormony (steroidy).

Deficit 7-dehydrocholesterol reduktázy snižuje tvorbu cholesterolu se střádáním toxických meziproductů látkové výměny v krvi a dalších tkáních za příznaků Smith-Lemli-Opitz syndromu (SLOS). Vyznačuje se zpomaleným růstem hlavy a končetin, sníženou mentální výkonností s autistickými příznaky. Časté jsou vady srdce, plic, ledvin, trávicího traktu a pohlavních orgánů. Typické jsou srůsty prstů končetin nebo nadpočetné prsty. Kojenci se SLOS mají slabý svalový tonus (hypotonie).

Známky a příznaky SLOS se značně liší. Odhaduje se, že SLOS s plně vyjádřenými příznaky je příčinou části samovolných potratů. Na druhé straně mírně postižení jedinci se SLOS mohou mít jen drobné vady utváření orgánů a problémy s učením a chováním. SLOS je jediná choroba, která se léčí podáváním cholesterolu.

Smith-Lemli-Opitz syndrom postihuje odhadem 1/20 000 až 60000 novorozenců. Častější je v střeoevropské populaci, zejména na Slovensku a v České republice (1/10000).

Některé práce odhadují frekvenci nosičů mutací *DHCR7* 1/30. Diskrepanci mezi touto frekvencí a neodpovídající (nižší) incidencí novorozenců se SLO se vysvětluje tím, že část postižených plodů (80%) se samovolně potráčí nebo uniká diagnóze. CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *DHCR7* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/10000	1/50	80	1/250	1/242064

Prothrombinová trombofilie G20210A (F2)

F2 gen kóduje krevní bílkovinu protrombin (nebo koagulační faktor II) jehož aktivní forma, tzv. trombin mění fibrinogen na fibrin, který je hlavní součástí sítě krevní sraženiny. Protrombin koluje v krevním řečišti a je přeměněn na trombin v reakci na poškození cévní stěny. Trombin také aktivuje další bílkoviny, které jsou nezbytné pro vytvoření stabilní krevní sraženiny. Mutace genu F2 G20210A (c. *97G>A) je spojena se zvýšenou hladinou protrombinu v krvi až o 30% normy což se projevuje sklonem ke zvýšenému srážení krve (trombofilii). Trombofilie je výsledkem mutací i dalších genů a také zevními vlivy (např. pohybovým režimem, hmotností, věkem, kouřením, úrazem, těhotenstvím, hormonální léčbou, operací). Lidé s trombofilii jsou více ohroženi krevními sraženinami (tromby), které mohou vést k částečnému nebo úplnému uzavření cév, nejčastěji hluboko uložených žil na dolní končetině (hluboká žilní trombóza). Část sraženiny se může uvolnit, putovat žilním řečištěm a po průchodu srdcem uzavřít některou z plicních cév - vznikne plicní embolie. Trombóza cév placenty může ohrozit průběh těhotenství.

Podnětem ke tvorbě krevních sraženin může být hormonální antikoncepce, léčba a komplikace léčby neplodnosti nebo těhotenství. Proto patří vyšetření vrozené dědičné složky trombofilie k základnímu prekoncepčnímu genetickému vyšetření. Výsledky vyšetření ovlivňují léčbu poruch plodnosti a péči o těhotné. Znalost rozsahu vrozeného sklonu ke srážení krve může pomoci nejen v reprodukčním období života, ale i při operacích, dlouhodobém znehybnění nebo léčbě chronických onemocnění.

Sklon ke zvýšenému srážení krve se projevuje i u přenašečů (heterozygotů) mutace G20210A genu F2 a proto je možné, že se u pacienta nebo u členů jeho rodiny objevila:

- hluboká žilní trombóza
- plicní embolie (PE)
- infarkt nebo cévní mozková příhoda v mladém věku
- opakující se ztráty těhotenství nebo narození mrtvého dítěte

U většiny nositelů této mutace ale tromboembolie nevznikne za celý jejich život. U pacientů s trombózou se vyskytuje pouze u 5-7,3%. Lidé s touto mutací, kteří dostali trombózu či plicní embolii, obvykle měli i další rizikové faktory. Mutace protrombinového genu představuje 2-4krát větší riziko pro vznik hlubokých žilních trombóz. Nebyla zjištěna souvislost mezi touto mutací a arteriálními trombózami. Studie z roku 2006 ukazuje pouze na 1,3 násobné zvýšení rizika vzniku koronárních srdečních příhod. Základním preventivním opatřením při vrozené dispozici k trombóze je dodržování zásad "zdravého životního stylu" ke kterým patří dostatek pohybu, racionální výživa s dostatečným příjmem tekutin, udržování optimální tělesné hmotnosti a nekuřáctví. Současně je zajištěna specializovaná lékařská péče v trombocentrech a léčba v rizikových situacích - například při hormonální stimulaci v IVF, v těhotenství nebo při operačních výkonech (tzv. "ředění krve"). Při nutnosti lékařských zákroků vždy informujte ošetřujícího lékaře o Vašem vrozeném sklonu ke zvýšenému srážení krve. Prevalence heterozygotů mutace G20210A je u Evropanů 1/50. Homozygotní forma není běžná a její výskyt se odhaduje na 1/10000 CarrierTest cíleně vyšetřuje mutaci genu F2 G20210A (c. *97G>A).

FV Leiden trombofilie G1691A (F5)

Gen *F5* kóduje koagulační faktor V. Tato bílkovina hraje důležitou úlohu při tvorbě krevní sraženiny v reakci na poškození cévní stěny.

Srážení krve je řízeno několika bílkovinami. Jednou z nich bílkovina C (APC), která se váže na koagulační faktor V a celkově snižuje pohotovost ke srážení krve.

Deficit faktoru V spojený s mutací genu *F5* G1691A (Leidenská mutace - FVL) snižuje účinnost jeho vazby na APC, což se projevuje sklonem ke zvýšenému srážení krve (trombofilii).

Trombofilie je výsledkem mutací i dalších genů a působení zevních vlivů (např. pohybovým režimem, hmotností, věkem, kouřením, úrazem, těhotenstvím, hormonální léčbou nebo operací). Lidé s trombofilii jsou více ohroženi krevními sraženinami (tromby), které mohou vést k částečnému nebo úplnému uzavření cév - nejčastěji hluboko uložených žil na dolní končetině (hluboká žilní trombóza). Část sraženiny se může uvolnit, putovat žilním řečištěm a po průchodu srdcem uzavřít některou z plicních cév - vznikne plicní embolie. Trombóza cév placenty může ohrozit průběh těhotenství.

Podnětem ke tvorbě krevních sraženin může být hormonální antikoncepce, léčba a komplikace léčby neplodnosti nebo těhotenství. Proto patří vyšetření vrozené dědičné složky trombofilie k základnímu prekoncepčnímu genetickému vyšetření. Výsledky vyšetření ovlivňují léčbu poruch plodnosti a péči o těhotné. Znalost rozsahu vrozeného sklonu ke srážení krve může pomoci nejen v reprodukčním období života, ale i při operacích, dlouhodobém znehybnění nebo léčbě chronických onemocnění.

Sklon ke zvýšenému srážení krve se projevuje i u přenašečů (heterozygotů) Leidenské mutace a proto je možné, že se u pacienta nebo u členů jeho rodiny objevila:

- hluboká žilní trombóza
- plicní embolie (PE)
- infarkt nebo cévní mozková příhoda v mladém věku
- opakující se ztráty těhotenství nebo narození mrtvého dítěte

Základním preventivním opatřením při vrozené dispozici k trombóze je dodržování zásad "zdravého životního stylu" ke kterým patří dostatek pohybu, racionální výživa s dostatečným příjmem tekutin, udržování optimální tělesné hmotnosti a nekuřáctví.

Současně je zajištěna specializovaná lékařská péče v trombocentrech a léčba v rizikových situacích - například při hormonální stimulaci v IVF, v těhotenství nebo při operačních výkonech (tzv. "ředění krve"). Přenašeč Leidenské mutace by měl při lékařských zákrocích vždy informovat ošetřujícího lékaře o vrozeném sklonu ke zvýšenému srážení krve.

Prevalence heterozygotů Leidenské mutace je mezi 1/10 - 1/20. Prevalence homozygotů je přibližně 1/500. CarrierTest cíleně vyšetřuje mutaci G1691A.

Tyrosinemie (FAH)

Gen FAH, kóduje enzym fumarylacetoacetát hydroláza (FAH) který se účastní štěpení aminokyseliny tyrosinu na menší molekuly.

Při deficitu FAH se tyrozin v organismu hromadí spolu s dalšími toxickými meziprodukty štěpení (hlavně sukcylnylacetonem) s příznaky thyrozinemie typu I. U dětí nastupují příznaky tyrozinemie typu I typicky během prvního roku života. K častým příznakům tyrozinemie typu I patří selhání jater, rakovina jater, ledvin, zpožděný růst, křivice, a opakující se krize nervového systému. Neléčené děti obvykle umírají do 10 let.

Léčba spočívá v dietě s nízkým obsahem tyrosinu a podávání preparátu Orfadin, který ovlivňuje metabolismus tyrosinu.

Porodní prevalence tyrozinemie typu I je 1/100000. Frekvence přenašečů mutací FAH genu je 1/158.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace FAH genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/100000	1/158	60	1/390	1/608400

Polymorfismus FSHr Ser680Ser (*FSHR*)

Gen *FSHR* kóduje bílkovinu FSHr, která v buňkách vaječníků a varlat váže - působí jako receptor řídicího hormonu pohlavních žláz (gonadotropinu) - folikulostimulačního hormonu (FSH). Vazebné schopnosti FSHr ovlivňuje jedno-nukleotidový polymorfismus (SNP), kterým se mění aminokyselina serin (Ser) na asparagin (Asn) na pozici 680 proteinového řetězce FSHr (Ser680Asn).

Genotyp Ser680Ser (wild homozygot) s frekvencí 18 % v evropské populaci může být spojen s nižší citlivostí FSHr na gonadotropiny, které se používají při léčbě neplodnosti. Tento nálezn může být významný také u mužů s poruchou plodnosti v případě úvahy o jejich léčbě gonadotropiny.

Na druhé straně genotyp Asn680Asn (homozygot) je spojený s vyšší citlivostí FSH receptoru ke gonadotropinům. Homozygotky Asn680Asn také mají nižší relativní riziko (0,63) vzniku syndromu polycystických ovarií (PCOS). U mužů nebyl popsán klinický význam tohoto genotypu.

Genotyp polymorfismu FSHr Ser680Ser může ovlivnit způsob léčby neplodnosti.

Hepatorenální glykoneososa, typ 1A-von Gierke (G6PC)

Gen *G6PC* kóduje enzym glukóza-6-fosfatáza, který se účastní uvolňování glukózy z jejich zásobních sloučenin. Glukóza je jednoduchý cukr, který slouží jako hlavní zdroj energie. Molekuly glukózy, které nejsou bezprostředně spotřebovány, mohou být uloženy v játrech a svalech do zásobní látky zvané glykogen. Když organismus potřebuje energii, může být glukóza z glykogenu rychle uvolněna (glykogenolýza).

Deficit glukóza-6-fosfatázy způsobuje stěradání glykogenu zejména v játrech, ledvinách a tenkém střevě a klinicky se projevuje jako glykogenóza - von Gierkeho nemoc typu Ia (GSDIa).

Příznaky GSDIa se objevují ve věku kolem 3 až 4 měsíců při prodlužování intervalů krmení. Enzymový deficit způsobuje snížení hladiny krevního cukru (hypoglykémii), což může vést ke křečím, nahromadění kyseliny mléčné v těle (laktátové acidóze), vysoké krevní hladině kyseliny močové (hyperurikémie), a nadměrnému množství tuků v krvi (hyperlipidémie). S přibývajícím věkem je patrná porucha růstu. Postižení mají zvětšená játra, ve kterých se tvoří nezhoubné nádory (adenomy) a zvětšené ledviny. V kůži a stěnách cév se usazuje cholesterol. Pohlavní vývoj je opožděn a u žen se častěji vyskytuje porucha vaječnicků (polycystosa).

Cílem léčby je zabránit hypoglykémii a laktátové acidóze dietními opatřeními - častým podáváním stravy s vysokým obsahem kukuřičného škrobu a s omezením tuků a sacharidů a v případě potřeby krmením sondou.

Porodní prevalence GSDIa je asi 1/100000. U Ashkenazi židovské populaci je to 1/20000.

Frekvence přenašečů je 1/158.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *G6PC* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/100000	1/158	70	1/520	1/1081600

Galaktosemie (GALT)

Gen GALT kóduje enzym galaktóza-1-fosfát uridylyltransferáza (GALT), který je nezbytný pro přeměnu cukru galaktózy, která je součástí mléčného cukru na energeticky lépe využitelnou glukózu.

Deficit GALT se projeví hromaděním galaktózy v krvi a buňkách za příznaků nemoci zvané galaktosemie. Vzhledem k tomu, že mléčný cukr je v mateřském mléce nebo jeho náhradách, může mít galaktosemie závažné projevy již od narození. Příznaky neléčených pacientů zahrnují obtíže s krmením, průjem, zvracení, malé přírůstky hmotnosti, jaterní selhání, krvácení, závažné bakteriální infekce, šedý zákal, a mentální deficit. Závažným následkům se lze vyhnout, pokud je diagnóza včas stanovena a zdroje laktózy jsou vyřazeny z potravy. Ale i při včasné diagnóze nejsou vyloučeny pozdní příznaky jako poruchy řeči a učení, poruchy motorických funkcí a u žen předčasný přechod.

Porodní prevalence klasické galaktosemie je o 1/30000, prevalence mírnější varianty galaktosemie Duarte s aktivitou GALT do 25% normy je 1/16000. Frekvence přenašečů je 1/63.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace GALT genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/16000	1/64	80	1/320	1/409600

Gaucherova choroba (GBA)

Gen *GBA* kóduje enzym glukocerebrosidáza. Tento enzym je nezbytný pro odbourávání mastných kyselin označovaných jako glucocerebrosidy v lysosomech. Deficit glukocerebrosidázy způsobuje hromadění cerebrosidů v buňkách imunitního systému (retikuloendoteliálního systému - RES) a projevuje se jako Gaucherova choroba (GD).

Klinické projevy GD jsou velmi variabilní. GD typu 1 (90% případů) je chronické onemocnění spojené se zvětšením sleziny a jater, s kostními příznaky (bolest, zlomeniny) a snížením počtu krevních buněk (cytopenie). GD typu 2 se vyznačuje neprospíváním v prvních měsících života, zvětšením sleziny a jater, zvýšeným napětím končetin a trupu a zástavou psychomotorického vývoje. Nejméně častá je GD typu 3 postihující děti nebo dospívající a je charakterizována sníženou pohybovou koordinací a epileptickými záchvaty. Typy I a III GD mohou být léčeny dlouhodobým podáváním laboratorně připravené glukocerebrosidázy (enzymovou substituční terapií). Další možností léčby je tzv. substrát redukční terapie. Pomocí Miglustatu je blokován enzym glukosyl transferáza, který jinak umožňuje vznik glukocerebrosidu z glukózy a ceramidu.

Porodní prevalence GD je 1/50000, častější je u východoevropských Židů (Ashkenazi) s prevalencí 1:1000. Frekvence přenašečů v evropské populaci je 1/110.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *GBA* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/50000	1/110	70	1/360	1/518400

Glutarová acidemie, typ 1 (GCDH)

Gen *GCDH* kóduje enzym glutaryl-CoA dehydrogenázy, který se účastní odbourávání některých aminokyselin (lysin, tryptofan a hydroxylysin) v mitochondriích. Deficit glutaryl-CoA dehydrogenázy vede ke hromadění kyseliny glutarové a 3-hydroxyglutarové v tělních tekutinách s příznaky glutarové acidemie typ I (GA1). Snížená schopnost zpracování těchto aminokyselin vede k nahromadění toxických látek a k poškození některých částí mozku. Tato situace se může opakovat pokaždé, když je organismus zatížen zvýšeným množstvím lysinu a tryptofanu (např. při běžném úbytku váhy v novorozeneckém období, při odbourávání tělesných bílkovin dítěte při horečce a hladovění, při běžných infekcích, po operacích a za podobných zátěžových situacích). V těchto obdobích organismus spotřebovává své vlastní tělesné bílkoviny (především ze svalů), čímž uvolňuje různé aminokyseliny, aby dodaly tělu potřebnou energii, přičemž u pacienta s GA1 je výsledkem nahromadění těchto toxických látek. Poškození nervového systému při stresových stavech se projevuje nechutenstvím, nevolností, zvracením, extrémní spavostí, podrážděností a svalovou slabostí. Pokud se stav neléčí, přichází dechová nedostatečnost, křeče, otok a krvácení do mozku. S celoživotní léčbou mohou děti s GA1 často žít normálním životem. Někteří lidé s GA1 mají velmi mírné nebo žádné příznaky. Léčba spočívá v dietním omezení aminokyseliny lysinu a přidavkem karnitinu. Porodní prevalence GA1 je v evropské populaci 1/40000, frekvence přenašečů je 1/71. CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *GCDH* genu. Detekce GA1 je součástí novorozeneckého screeningu v České republice <http://www.novorozeneckyscreening.cz/>.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/40000	1/100	50	1/200	1/160000

Ztráta sluchu nesyndromická DFNB1 (*GJB2*)

Gen *GJB2* kóduje protein ze skupiny "spojovacích" bílkovin (connexinů) nazývaný connexin 26. Deficit connexinu 26 se projevuje vrozenou poruchou sluchu. Dědičná příčina je zjištěna u více než 50% případů. Mutace genu *GJB2* jsou příčinou až poloviny dědičných ztrát sluchu. Více než 80% mutací genu *GJB2* tvoří mutace 35delG (p.Gly12Valfs). CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *GJB2* genu. Frekvence přenašečů mutací *GJB2* genu je 1/30. Reziduální riziko přenašečství při negativním výsledku testu je 1/290. Riziko postižení potomka vrozenou poruchou sluchu spojenou s mutací genu *GJB2* při negativním výsledku CarrierTestu u obou partnerů je 1/337 000.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/3600	1/30	90	1/290	1/336400

Fabryho choroba (GLA)

Gen GLA kóduje enzym alfa-galaktosidáza (alfa-GAL). Tento enzym se v lysosomech, což jsou struktury, které slouží jako buněčná recyklační střediska, podílí na odbourávání tukové látky zvané globotriaosylceramid (GL-3).

Při deficitu alfa-GAL se GL-3 hromadí v buňkách výstelky krevních cév, v kůži, ledvinách, srdci a nervovém systému. Hromadění GL-3 v orgánech vede k příznakům Fabryho choroby.

GLA gen je umístěn na chromozomu X a příznaky Fabryho choroby jsou proto plně vyjádřeny u mužů a v různé míře u žen.

Příznaky Fabryho choroby u začínají již v dětství pálivou bolestí a mravenčení končetin a sníženým vytvářením potu. V dalším období dochází k postižení srdce (zbytnění, poruchy srdečního rytmu, ischemická choroba), snížení funkce ledvin, poruchám krevního zásobení mozku a poruchám sluchu a zraku. Na kůži se objevují tzv. angiokeratomy (malé červené pupínky podobné vyrážce).

K léčbě se používá dlouhodobá náhradní enzymatická terapie (NET) laboratorně vytvořeným enzymem. Pokud je Fabryho nemoc diagnostikována včas, může být zvládnutí symptomů účinnější a může vést ke zlepšení kvality a délky života.

Většina mutací genu *GLA*, které vedou k deficitu alfa-GAL enzymu je „privátních“. Toto označení znamená, že mutace je charakteristická pro určitou rodinu s výskytem Fabryho choroby.

Prevalence Fabryho choroby je udávána 1/3000 (mírné formy) - 1/40000 (plně vyjádřené). Frekvence přenašeček s mírnějšími příznaky je 1/1500.

Přenašečky X-vázaných chorob přenášejí svou mutaci na 50% synů, u kterých se choroba plně projeví. 50% jejich dcer jsou opět přenašečky s žádnými nebo mírnými příznaky choroby.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *GLA* genu.

Prevalence	Frekvence přenašeček	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro syna (matka bez nálezu)
1/3000	1/1500	60	1/3800	1/7600

GM1-gangliosidosa (GLB1)

Gen *GLB1* kóduje lyzozomální enzym beta-galaktosidázu (β -galaktosidáza), který se účastní přeměny GM1 gangliosidu a keratansulfátu. GM1 gangliosid je látka složená z bílkovin a cukrů. Je důležitý pro normální funkci mozkových buněk. Keratansulfát je součástí pojivové tkáně - hlavně chrupavek a oční rohovky. Gen *GLB1* také kóduje další součást pojiva bílkovinu elastin.

Deficit β -galaktosidázy vede ke střádání gangliosidu hlavně v nervových buňkách za příznaků choroby GM1 gangliosidóza. Podle nástupu příznaků se GM1 gangliosidóza řadí do tří skupin - časná - infantilní, dětská a dospělá forma se spojitou skupinou příznaků.

Nejzávažnější forma GM1 gangliosidózy - infantilní forma se obvykle projeví ve věku 6 měsíců zpomalením a zpětným vývojem (regresí). Postižené děti ztratí dovednosti již dříve nabyté a mají přehnanou reakci na hlasité zvuky. Později dochází ke zvětšení jater a sleziny (hepatosplenomegalie), poruchám růstu, záchvatům s mentálním postižením, zakalení rohovky a postižení sítnice s barevnými změnami (třešňová skvrna). V některých případech mají postižení jedinci charakteristické rysy obličeje, které jsou popsány jako "hrubé" rysy obličeje se zvětšenými dásněmi (gingivální hypertrofie) a poruchy srdečního svalu (kardiomyopatie).

Léčba GM1 gangliosidózy je pouze symptomatická a podpůrná.

Porodní prevalence GM1-gangliosidózy je 1/100000 – 1/200000. Vyšší porodní prevalence je u romského etnika 1 / 10000 narozených dětí (frekvence přenašečů je 1/50).

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *GLB1* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/10000	1/50	60	1/120	1/57600

Mucopolidosa II _ III (*GNPTAB*)

Gen *GNPTAB* kóduje části enzymu GlcNAc-1-phosphotransferáza (GNPT), který se účastní při transportu dalších enzymů do lyzozomů.

Deficit GNPT za následek poruchu činnosti lyzozomů s hromaděním látek, které by za normálních okolností měly být v lyzozomech rozloženy s příznaky choroby mukopolidóza.

Závažná vrozená forma mukopolidózy se označuje jako typ II alfa/beta (MLII) mírnější forma mukopolidózy jako typ III alfa/beta (MLIII).

Novorozenci s mukopolidózou MLII alfa/beta se již rodí s vadami kostí a omezenou pohyblivostí kloubů. Mají hrubé rysy obličeje (plochý kořen nosu, otoky očních víček, zvětšené dásně a jazyk). Játra, slezina a srdce mohou být také zvětšeny. Růst a psychický vývoj je zpomalen. Děti s MLII alfa/beta obvykle zemřou na srdeční selhání či infekci dýchacích cest před sedmým rokem věku. Podobné, ale mírnější příznaky s pozdějším nástupem mají postižení formou MLIII alfa/beta.

Porodní prevalence mukopolidózy II/III je 1/100000. Frekvence přenašečů je 1/158. V kanadsko-francouzské populaci (provincie Quebec) je frekvence přenašečů 1/39

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *GNPTAB* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/100000	1/158	50	1/320	1/409600

Deficit A(CoA) dehydrogenasy m. kyseliny dlouhým řetězcem (*HADHA*)

V přeměně tuků na energii využitelnou pro lidské tělo hrají významnou úlohu enzymy 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy, které se podílejí na přeměně mastných kyselin s krátkým řetězcem (enzym zvaný SCAD), se středně dlouhým řetězcem (MCAD), s dlouhým řetězcem (LCHAT) a velmi dlouhým řetězcem (VLCAT). Snížená účinnost (deficit) těchto enzymů může vést k závažným zdravotním stavům, kterým je možno předcházet dietním režimem (pravidelným přísunem uhlohydrátů) a vitaminy.

Gen *HADHA* kóduje část enzymu 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy podílející se na přeměně mastných kyselin s dlouhým řetězcem v mitochondriích (LCHAD). Deficit LCHAD může vést k náhlému úmrtí kojenců nebo může být spojen s porodnickými komplikacemi jako preeklampií, HELLP syndromem (hemolýzou, zvýšené hladiny jaterních enzymů, nízký počet krevních destiček), hyperemesis gravidarum, těhotenskou jaterní steatosou (ztukovatěním) a poruchami placenty.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *HADHA* genu. Prevalence deficitu LCHAD je 1/56000. Frekvence přenašečů mutací genu *HADHA* 1/118.

Testování deficiencie enzymů MCAD, LCHAD, VLCAD je součástí novorozeneckého screeningu metabolických vad v České Republice.

<http://www.novorozeneckyscreening.cz>

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/56000	1/118	90	1/1170	1/5500000

Beta-thalasémie (*HBB*)

Gen *HBB* kóduje součást hemoglobinu - bílkovinu beta globin. Hemoglobin je bílkovina v červených krvinkách přenášející kyslík z plic do tkání. Skládá se ze 4 podjednotek - dvou podjednotek alfa a dvou beta podjednotek.

Deficit beta globinu se podle druhu mutace *HBB* genu a jejich kombinací (genotypem) projeví změnou vlastností hemoglobinu, snížením nebo úplnou zástavou jeho tvorby. Projevit se může jako choroba beta-thalasémie (BT), srpkovitá anémie (SCD) nebo příznaky spojenými s vlastnostmi určitými forem deficitního hemoglobinu (hemoglobinopatie C, E). V některých případech se mutace spojené s různými projevy deficitního hemoglobinu dědí společně.

Beta thalasémie se podle závažnosti příznaků dělí do dvou typů - závažnější thalassemia major (Cooleyova anémie) a thalassemia intermedia (střední).

Příznaky thalasémie major se objevují v průběhu prvních dvou let života. Rozvíjí se závažná anémie, která vyžaduje opakované transfuze. Je zpomalen růst a pohlavní dospívání. Mohou být přítomny deformace kostí. Kůže a oční bělmo jsou zažloutlé (ikterus). Postižení jedinci mohou mít zvětšenu slezinu, játra a srdce. Opakované transfuze mohou vést k hromadění železa v těle, což má za následek poruchy funkce jater, srdce a tvorby hormonů.

Thalassemia intermedia je mírnější než thalassemia major. Postižené osoby mají mírnou až středně závažnou anémii, mohou mít i poruchu růstu a kostní abnormality.

Existují dva hlavní způsoby léčby: 1/ Kombinace pravidelných transfúzí a látek, které odstraňují z organismu železo (cheláty). 2/ Transplantace kmenových buněk.

Porodní prevalence thalasémie je v naší populaci odhadována na 1/100000 s frekvencí přenašečů 1/158). Prevalence BT se významně zvyšuje v Středomoří a některých oblastech Afriky a Asie. V některých oblastech s vysokou prevalencí BT (Kypr) je zaveden úspěšný prekoncepční screening.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *HBB* genu. Homozygoti CD39 / CD39, IVS I-110 (G>A) / IVS I-110 (G>A) a heterozygoti CD39 / IVS I-110 (G>A) mají příznaky thalassemia major. Mutace IVS1-6T> C je spojena s thalassemia intermedia.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/100000	1/158	80	1/790	1/2496400

Hemoglobinopatie E (*HBB*)

Gen *HBB* kóduje součást hemoglobinu - bílkovinu beta globin. Hemoglobin je bílkovina v červených krvinkách přenášející kyslík z plic do tkání. Skládá se ze 4 podjednotek - dvou podjednotek alfa a dvou beta podjednotek.

Deficit beta globinu se podle druhu mutace *HBB* genu a jejich kombinací (genotypem) projeví změnou vlastností hemoglobinu, snížením nebo úplnou zástavou jeho tvorby. Projevit se může jako choroba beta-talasémie (BT), srpkovitá anemie (SCD) nebo příznaky spojenými s určitou formou deficitního hemoglobinu (hemoglobinopatie E, C).

Hemoglobin E (HbE) vzniká v důsledku mutace Glu26Lys a hemoglobin C (HbC) v důsledku mutace Glu6Lys *HBB* genu. Přenašeči HbE nebo HbC mutací nemají žádné příznaky, protože zdědili od jednoho rodiče mutaci HbE nebo HbC a od druhého rodiče gen *HBB* bez mutace (normální hemoglobin označován jako HbA). Postižení hemoglobinopatií E nebo C zdědili HbE/HbC mutaci od obou rodičů (jsou homozygoti mutace).

Hemoglobinopatie E (HbE, beta-plus-talasémie) je charakterizovaná mírnou anémií, abnormálně malými červenými krvinkami (microcytosou) a mírným zvětšením sleziny. Příznaky hemoglobinopatie C jsou mírnější.

Vysoká prevalence přenašečů HbE varianty v oblastech světa s výskytem malárie je pravděpodobně důsledkem ochranného vlivu HbE mutace proti této chorobě.

Hemoglobinopatie C se vyskytuje v podobných populacích, ale s nižší prevalencí. Deficitní hemoglobiny jako je HbE nebo HbC mohou vést k zavádějícím výsledkům při testování hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA1c) u diabetiků.

Hemoglobinopatie E je druhou nejčastější hemoglobinopatií po srpkovité anémii (SCD). Hemoglobinopatie E je častá v jihovýchodní Asii, kde prevalence může dosahovat v některých částech Thajska, Kambodži a Laosu 30-40%. HbE se vyskytuje také na Srí Lance, v severovýchodní Indii, Bangladéši, Pákistánu, Nepálu, Vietnamu a Malajsii. V Kalifornii je porodní prevalence 11/100000.

Porodní prevalence hemoglobinopatie C v Kalifornii je 1/100000. Mutace Glu26Lys se vyskytuje často společně s mutacemi spojenými s beta talasémií (BT).

CarrierTest vyšetřuje mutaci Glu26Lys v *HBB* genu spojenou s hemoglobinopatií E.

Srpkovitá anemie (*HBB*)

Gen *HBB* kóduje součást hemoglobinu - bílkovinu beta globin. Hemoglobin je bílkovina v červených krvinkách přenášející kyslík z plic do tkání. Skládá se ze 4 podjednotek - dvou podjednotek alfa a dvou beta podjednotek.

Deficit beta globinu se podle druhu mutace *HBB* genu a jejich kombinací (genotypem) projeví změnou vlastností hemoglobinu, snížením nebo úplnou zástavou jeho tvorby. Projevit se může jako choroba beta-talasémie (BT), srpkovitá anemie (SCD) nebo příznaky spojenými s vlastnostmi určitými forem deficitního hemoglobinu (hemoglobin C, E).

Příznaky srpkovité anemie jsou výsledkem změn vlastností celého hemoglobinu záměnou aminokyseliny glutaminu za valin na sedmé pozici řetězce beta globinu. Tento deficit způsobuje bodová záměna nukleotidu A za T na dvacáté kódující pozici genu *HBB*. Nositelé nukleotidu A na této pozici *HBB* genu mají normální (dospělý) hemoglobin (HbA). Deficitní hemoglobin (HbS) je výsledkem přítomnosti nukleotidu T na této pozici. Příznaky SCD se projeví, jen pokud jedinec zdědil na této pozici nukleotid T od obou rodičů (T/T homozygot). Heterozygotní přenašečství SCD mutace spojené s tvorbou obou forem hemoglobinu (HbS a HbA) je bez příznaků SCD a působí jako ochrana proti malárii.

Při srpkovité anémii se mění tvar a vlastnosti červenýchrvinek. Připomínají srpek měsíce ("sickled") a shlukují se na stěnách cév a zabraňují proudění krve. To může způsobit bolestivé stavy z nedostatku prokrvení a následné trvalé poškození očí, mozku, srdce a dalších vnitřních orgánů. Infekce a plicní onemocnění jsou hlavními příčinami úmrtí.

Porodní prevalence srpkovité anemie je nejvyšší v populacích vystavených malarii a přeneseně i u migrantů (afroameričané, latino američané). Porodní prevalence SCD je v Kalifornii 1/6600.

CarrierTest cíleně vyšetřuje mutaci Glu7Val (rs334).

Tay-Sachsova choroba (*HEXA*)

Gen *HEXA* kóduje součást enzymu beta-hexosaminidáza A, který spolu s dalším enzymem beta-hexosaminidáza B působí v lysozomech buněk mozku a míchy, kde se účastní při přeměně tukových látek zvaných GM2 gangliosidy.

Při deficitu beta-hexosaminidáz se GM2 gangliosidy v lysozomech buněk nervového systému hromadí za příznaků chorob zvaných GM2 gangliosidózy, které lze hlavně geneticky rozlišit do třech forem: 1/ Tay-Sachsovu chorobu s mutacemi genu *HEXA*, 2/ Sandhoffovu chorobu s mutacemi genu *HEXB* a 2/ formu AB způsobenou deficitem pomocných bílkovin beta-hexosaminidázy.

Nejběžnější (infantilní) forma Tay-Sachsovy choroby se projeví ve věku 3 až 6 měsíců zpomalením motorického vývoje, snižováním napětí svalstva a citlivostí na vnější podněty. V dalším období se objevuje záchvatové onemocnění s poruchami sluchu a zraku s typickým (třešňovým) zbarvením sítnice. Život dětí s infantilní formou Tay-Sachsovy choroby je významně zkrácen.

Léčba Tay-Sachsovy choroby je pouze symptomatická.

Porodní prevalence Tay-Sachsovy choroby je 1/300000. Frekvence přenašečů je 1/270.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *HEXA* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/300000	1/270	95	1/5641	N/S

Hemochromatóza (*HFE*)

Gen *HFE* kóduje bílkovinu HFE, která se účastní spolu s transferinem a hepcidinem vstřebávání železa v tenkém střevě. Při deficitu HFE dochází k vysokému vstřebávání železa a jeho dlouhodobému střádání v játrech, kůži, slinivce břišní, žlázách s vnitřní sekrecí, kloubech a srdci s projevy choroby hemochromatóza.

Příznaky hemochromatózy - únava, nevolnost, bolesti kloubů a snížení libida a plodnosti se mohou dostavit mezi 30-50 rokem věku, častěji u mužů. Střádání železa v játrech může vést k cirhóze a hepatocelulárnímu karcinomu. Játra postižených hemochromatózou hůře reagují na zevní vlivy (alkohol, infekční onemocnění). Střádání železa ve slinivce se může projevit diabetem II. typu s typickým zbarvením kůže (bronzový diabetes). Srdeční činnost může být nepravidelná (arytmie). Střádání železa se může projevit i v dalších orgánech (nervový systém, nadledvinky, podvěsek mozkový, ucho). Postižení hemochromatózou hůře snáší některá infekční onemocnění. Při vzniku onemocnění se mohou uplatňovat mutace jiných modifikujících genů spolu s vlivy zevního prostředí. Proto pouze 2, 3-25% nositelů významných mutací *HFE* genu mají příznaky hemochromatózy. Ženy v reprodukčním věku jsou pravidelnou menstruační ztrátou krve více chráněny před střádáním železa a příznaky hemochromatózy se u nich mohou projevit až v období menopauzy.

Laboratorní vyšetření prokazuje zvýšené hodnoty železa a ferritinu v krvi, zvýšenou saturaci transferinu a zvýšené hodnoty jaterních testů (ALT, AST). Srážlivost krve je snížena.

Účinnou prevencí střádání železa jsou pravidelné venepunkce (pouštění žilou, dárcovství krve).

Příčinou více než 95% případů hemochromatózy je mutace Cys282Tyr, vyšetřovaná CarrierTestem, v homozygotním stavu (zděděná od obou rodičů).

Prevalence homozygotů mutace Cys282Tyr je 1/400. Frekvence přenašečů mutace Cys282Tyr je 1/10. Příznaky hemochromatózy se projeví pouze u 25% (1/4) homozygotních mužů a 3,5% (1/28) žen v menopauze.

Mukopolysacharidóza typu I -MPS I-H (*IDUA*)

Gen *IDUA* kóduje enzym alpha-L-iduronidáza, který se účastní látkové přeměny mukopolysacharidů. Mukopolysacharidy (glykosaminoglykany - GAG) jsou látky s bílkovinou a cukernatou složkou, které se vyskytují v celém organismu. Při deficitu enzymů, které se účastní látkové výměny GAG se meziprodukty hromadí v buňkách, hlavně v lysozomech a působí toxicky na orgány: na centrální nervový systém, oko, kosti a vnitřní orgány. Střádání GAG se projevuje příznaky chorob zvaných mukopolysacharidozy (MPS), které se dělí podle převažujících příznaků. Nejčastější jsou typy III (zahrnuje 4 enzymové deficity), II a I. Pro každý typ MPS existuje spektrum příznaků od těžkých po lehké. Příznaky se rozvíjí po různě dlouhém období bez příznaků. Postupně se objevují hrubé rysy obličeje (vzhled chrliče - gargoylismus), zpomalení, zástava a regres psychomotorického vývoje, zvětšení jater a sleziny (hepatosplenomegalie), srdeční postižení (kardiomyopatie) často s postižením chlopní, kostní a kloubní změny s poruchou růstu, zákal rohovky a porucha sluchu. Časté jsou pupeční a tříselné kýly a opakované respirační infekty. Příznaky u MPS typu III se liší závažným postižením nervového systému, zatímco ostatní příznaky jsou jen málo vyjádřeny. Typické je agresivní chování a hyperaktivita.

Léčba je u některých případů možná před výrazným rozvinutím klinických příznaků transplantací kostní dřeně (v případě nalezení vhodného dárce) a u lehčích forem se testuje i dodání chybějícího enzymu.

Mutace v genu *IDUA* jsou příčinou MPS I-H. Porodní prevalence MPS I-H je 1/100000
Frekvence přenašečů 1/158.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *IDUA* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/100000	1/158	70	1/520	1/1080000

Dysautonomie familiární (IKBKAP)

Gen *IKBKAP* kóduje bílkovinu IKAP, která se účastní přepisu genetického kódu a vývojového zrání buněk, hlavně nervového systému.

Deficit IKAP se projevuje chorobou familiární dysautonomie (FD) s širokou škálou příznaků způsobenou postupným zhoršováním stavu nervových buněk. Postižené osoby mají poruchu trávení se záchvatovým zvracením, opakované pneumonie, pozměněnou citlivost na bolest a vnímání teploty, a kardiovaskulární nestabilitu. Přibližně 40% jedinců má záchvaty bušení srdce, nadměrného pocení, bolestí hlavy, zarudnutí nebo blednutí obličeje, pocitů chladu a mdlob (autonomní krize). Hypotonie přispívá ke zpoždění vývoje pohybových schopností. Chůze starší postižených je o široké bázi (ataktická). Průměrná délka života je snížena.

Touto chorobou trpí téměř výhradně jedinci židovského původu (Ashkenazi). Mutace *IKBKAP* 2204+6T>C v homozygotním stavu je zodpovědná za téměř 99% případů familiární dysautonomie v této populaci.

Prevalence ve FD Ashkenazi populaci je 1/3700 a frekvence přenašečů v je 1 z 30. CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *IKBKAP* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/4000	1/32	95	1/640	1/1638400

X-R Závažná kombinovaná porucha imunity (SCID) *IL2RG*

Gen *IL2RG* umístěný na chromozomu X kóduje bílkovinu nazývanou "společný gama řetězec receptoru interleukinů". Tato bílkovina slouží jako jeden z převodníků signálů při zrání buněk imunitního systému (hlavně lymfocytů T).

Deficit této bílkoviny se projeví hlavně u chlapců závažnou celkovou poruchou imunity (X-SCID – Severe Combined Immunodeficiency Disease).

Postižení jedinci se nedokáží bránit běžným infekčním chorobám. Očkování živými vakcínami - např. proti tuberkulóze nebo dětské obrně, u nichž může vyvolat závažné komplikace. Opakované infekce vnitřních orgánů (plic, trávicího traktu) s kožními příznaky obvykle začínají v 3-6 měsících věku. Nejzávažnějších formy SCID jsou bez adekvátní léčby (v současné době transplantace kostní dřeně) končí smrtí do jednoho roku věku. Porodní prevalence nejzávažnějších forem X-SCID se odhaduje na 1/50000. Frekvence přenašeček je 1/25000.

Přenašečky X-vázaných chorob přenášejí svou mutaci na 50% synů, u kterých se choroba plně projeví. 50% jejich dcer jsou opět přenašečky s žádnými nebo mírnými příznaky choroby. CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *IL2RG* genu.

Prevalence	Frekvence přenašeček	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro syna (matka bez nálezu)
1/50000	1/25000	40	1/41700	1/83400

3-Methylcrotonyl-CoA karboxylázový deficit (MCCC1)

Gen *MCCC1* kóduje část (alfa podjednotku) enzymu zvaného 3-methylcrotonyl-CoA karboxyláza (3-MCC). Alfa podjednotka se spojuje s menší beta podjednotkou kódovanou genem *MCCC2*. Enzym 3-MCC se nachází v mitochondriích, což jsou vnitrobuněčné generátory energie. Deficit 3-MCC způsobený mutacemi v genu *MCCC1* nebo *MCCC2* se projevuje sníženou schopností odbourávat aminokyselinu leucin z bílkovinného řetězce. Deficit 3-MCC způsobuje hromadění meziproductů metabolismu bílkovin v tělních tekutinách, které poškozují vývoj mozku. Dalšími příznaky deficitu jsou nechutenství, nevolnost, zvracení, extrémní spavost, podrážděnost, nízký svalový tonus. Neléčený deficit vede k záchvatovým stavům s poruchami vědomí, selhání jater a někdy i smrti. Při celoživotní dietní omezení leucinu a vitaminové léčbě biotinem mohou jedinci s deficitem 3-MCC často žít normálním životem. Některé děti s deficitem nemají žádné příznaky.

Prevalence deficitu 3-MCC je 1 / 27000. Frekvence přenašečů mutací genů *MCCC1* a *MCCC2* je 1/82.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *MCCC1* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/27000	1/82	40	1/140	1/78400

3-Methylcrotonyl-CoAcarboxylázový deficit (MCCC2)

Gen *MCCC1* kóduje část (alfa podjednotku) enzymu zvaného 3-methylcrotonoyl-CoA karboxyláza (3-MCC). Alfa podjednotka se spojuje s menší beta podjednotkou kódovanou genem *MCCC2*. Enzym 3-MCC se nachází v mitochondriích, což jsou vnitrobuněčné generátory energie. Deficit 3-MCC způsobený mutacemi v genu *MCCC1* nebo *MCCC2* se projevuje sníženou schopností odbourávat aminokyselinu leucin z bílkovinného řetězce. Deficit 3-MCC způsobuje hromadění meziproductů metabolismu bílkovin v tělních tekutinách, které poškozují vývoj mozku. Dalšími příznaky deficitu jsou nechutenství, nevolnost, zvracení, extrémní spavost, podrážděnost, nízký svalový tonus. Neléčený deficit vede k záchvatovým stavům s poruchami vědomí, selhání jater a někdy i smrti. Při celoživotní dietní omezení leucinu a vitaminové léčbě biotinem mohou jedinci s deficitem 3-MCC často žít normálním životem. Některé děti s deficitem nemají žádné příznaky.

Prevalence deficitu 3-MCC je 1 / 27000. Frekvence přenašečů mutací genů *MCCC1* a *MCCC2* je 1/82.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *MCCC2* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/27000	1/82	40	1/140	1/78400

Středomořská horečka (MEFV)

Gen MEFV kóduje bílkovinu pyrin (marenostrin, která v bílých krvinkách pomáhá řízení zánětlivých procesů, které jsou základní formou obrany organismu před poškozením zevními vlivy. Deficit pyrinu se projevuje jako familiární středomořská horečka (FMF) zánětlivými příznaky bez vyvolávající příčiny.

FMF typu 1 se vyznačuje opakujícími se krátkými záchvaty horečky, záněty pobříšnice, šlachových pouzder, pohrudnice a někdy i osrdečníku a mozkových blan. Nejzávažnějším příznakem je ukládání bílkovinné látky (amyloidu) v ledvinách, které může způsobit jejich selhání. Výsledkem postižení reprodukčních orgánů může být snížená plodnost.

FMF typu 2 se vyznačuje ukládáním amyloidu v ledvinách bez dalších příznaků.

Léčba FMF je zaměřena na podpůrnou léčbu příznaků a následků. U přenašečů mutace MEFV genu Met694Val je doporučována celoživotní léčba kolchicinem pro prevenci ukládání amyloidu v ledvinách. Při projevech FMF se významně uplatňují zevní vlivy

FMF se vyskytuje v populacích z oblasti Středozevního moře, zejména lidi arménského, arabského, tureckého, nebo židovského původu. Prevalence FMF v těchto oblastech je mezi 1/200 - 1/1000 s odpovídající frekvencí přenašečů 1/16.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace MEFV genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/1000	1/16	90	1/150	1/90000

MTHFR deficit (*MTHFR*)

Gen MTHFR kóduje enzym tetrahydrofolát reduktázu (MTHFR), podílející se na recyklaci látek obsahujících jeden uhlíkový atom (monokarbonů). MTHFR potřebuje k úspěšné činnosti dostatek vitamínů B6, B9 (folát) a B12. Vyšetření prokázalo polymorfismus MTHFR C677T v homozygotním stavu (mutace byla zděděna od obou rodičů). Homozygoti polymorfismu 677 T/T mají sníženou aktivitu enzymu MTHFR na 30 - 50% normy. Spolu s omezeným přísunem pomocných vitamínů je snížení aktivity MTHFR jednou z příčin zvýšení hodnot homocysteinu v krvi. Zvýšené hodnoty homocysteinu v krvi (hyperhomocysteinemie) jsou rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění, migrén a psychiatrických onemocnění a některých nádorů. Deficit MTHFR je také rizikovým faktorem vrozených vad (rozštěpů páteře) a spontánních potratů. Cílená podpora metabolismu multivitaminy s kyselinou listovou v dávce do 5 mg/den se doporučuje v období plánování těhotenství. Úspěšnost nápravy vrozeného deficitu MTHFR se měří hodnotami homocysteinu v krvi. Normální jsou hodnoty do 15 $\mu\text{mol/l}$. Prevalence homozygotů C677T polymorfismu je 10%.

Myotubulární myopatie (MTM1)

Gen *MTM1* kóduje enzym myotubularin, který je zapojen do vývoje a činnosti svalových buněk.

Deficit myotubularinu způsobuje svalovou slabost a další známky X - vázané myotubulární myopatie. X-vázaná myotubulární myopatie je členem skupiny onemocnění zvané centronukleární myopatie u kterých se jádra svalových buněk nachází ve středu místo na obou koncích buněk. Vzhledem z umístění genu *MTM1* na chromozomu X jsou postiženi převážně muži.

X-vázaná myotubulární myopatie postihuje především svaly používané pro pohyb (kosterní svalstvo) a vyskytuje se téměř výhradně u mužů. Svalová slabost je patrna již při narození.

Je postižen rozvoj pohybových schopností jako je sezení, stání a chůze. Postižený obtížně přijímá potravu. Slabost dýchacích svalů je příčinou opakovaných infekcí a může vyžadovat podporu mechanickou ventilací. Mohou být postiženy i okohybné svaly (oftalmoplegie), nebo mimické svaly obličeje. Kostí postižených jsou křehké, páteř abnormálně zakřivena (skolióza) kyčelní a kolenní klouby deformovány. Hlava je větší s protáhlým obličejem. Vzhledem k závažným dýchacím obtížím jedinci s X-vázanou myotubulární myopatií obvykle přežívají jen rané dětství.

Léčba je pouze rehabilitační.

Porodní prevalence X - vázané myotubulární myopatie je 1/50000 chlapců. Frekvence přenašeček je 1/25000.

Přenašečky X-vázaných chorob přenášejí svou mutaci na 50% synů, u kterých se choroba plně projeví. 50% jejich dcer jsou opět přenašečky s žádnými nebo mírnými příznaky choroby.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *MTM1* genu.

Prevalence	Frekvence přenašeček	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro syna (matka bez nálezu)
1/50000	1/25000	40	1/41700	1/83400

Syndromická ztráta sluchu-Usherův syndrom (*MYO7A*)

Gen *MYO7A* kóduje bílkovinu myosin VIIA, která se účastní pohybu látek uvnitř buněk a je důležitá pro udržení tvaru buněk. Deficit této bílkoviny je spojen s Usherovým syndromem typu 1.

Usherův syndrom je onemocnění s vrozeným kombinovaným postižením sluchu a zraku, postupně se zhoršujícím. Je spojen s mutacemi nejméně 11 genů. Ztráta sluchu je způsobena poškozením vývoje vnitřního ucha. Ztráta zraku je způsobena tvarovými a barevnými změnami světločivných buněk sítnice (retinitis pigmentosa -RP). Prvním příznakem RP je porucha nočního vidění. Následuje porucha periferního vidění, které se může zúžit až do "tunelového" centrálního vidění. Porucha sítnice je někdy provázena zákalem oční čočky.

Usherův syndrom se podle vývoje příznaků dělí do tří typů: U typu 1 (asi 40% případů) je ztráta sluchu vrozená a je spojená s poruchou rovnováhy. Porucha zraku se objevuje v prvních deseti letech života. U typu 2 (asi 60% případů) je vrozená porucha sluchu, která se dále nezhoršuje a nejsou přítomny poruchy rovnováhy. Porucha zraku se objevuje později a omezené zrakové funkce jsou zachovány celý život. Typ 3 (<3% případů), který je častější ve finské a Ashkenazi židovské populaci se vyznačuje postupným zhoršováním sluchové poruchy a někdy i poruch rovnováhy.

Usherův syndrom se vyskytuje s frekvencí na 1/23000 a tvoří 3 až 6 % dědičných poruch sluchu a asi 50 % hluchoslepoty dospělých.

Vrozená porucha sluchu se vyskytuje s frekvencí asi 1/1000 narozených. Dědičná příčina je zjištěna u více než 50% případů. Frekvence přenašečů mutací *MYO7A* je 1/166. CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *MYO7A* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/110000	1/166	40	1/280	1/313600

Nijmegen Breakage Syndrome (*NBN*)

Gen *NBN* kóduje protein nibrin, který se účastní oprav získaných defektů DNA.

Výsledkem deficitu nibrinu je autozomálně recesivně dědičný Nijmegen breakage syndrom (NBS) charakterizovaný vrozeným zmenšením obvodu hlavy (kongenitální mikrocefalie) s celkovým zpomalením růstu, poruchou imunity, citlivostí na ionizující záření a zvýšeným rizikem vzniku nádorů, které bylo prokázáno i u heterozygotů. Nositel mutace v tomto genu má zvýšené riziko rozvoje nádorových onemocnění, především karcinomu prsu (žena) a karcinomu prostaty (muž). Některé studie uvádějí mírně zvýšené riziko také dalších nádorů: melanomu, karcinomu ovaria a leukémie nebo lymfomu. Konkrétní plán sledování literatura neuvádí. Pro ženy platí doporučené sledování jako pro ženy se středně zvýšeným rizikem karcinomu prsu nebo dle empirického rizika z RA (Clausův model). Pro muže screening karcinomu prostaty se začátkem již ve 45 letech věku. Dále je doporučováno užívání antioxidantů a ochrana před ionizujícím zářením (RTG, UV). Prevalence NBS je odhadována na 1 / 50000 - 1 / 100000.

CarrierTest cíleně vyšetřuje tři časté mutace *NBN* genu. Frekvence přenašečů mutací 657del5 (c.657_661delACAAA, p.Lys219Asnfs*) a c.643C>T (R215W) genu *NBN* je ve střeoevropské populaci 1/155. Carrier test mimo tyto dvě časté mutace cíleně vyšetřuje také frekventní variantu c.511A>G (I171V). Varianta I171V je popisována jako varianta nejasného významu UV (3) až pravděpodobně patogenní UV(4), ale nízkopenetrantní varianta, která byla popsána v homozygotní formě u jedince s aplastickou anémií, ale bez NBS a v heterozygotní formě u pacientů s různými typy nádorových onemocnění (kde může působit jako predisponující faktor), především karcinomu prsu, kolorekta, plic a akutní leukémie u dětí.

Niemann-Pickova choroba (NPC1)

Gen *NPC1* kóduje bílkovinu, která se účastní látkové výměny cholesterolu a jiných tukových látek v lysozomech. Její deficit vede k střádání těchto látek v buňkách za příznaků Niemann-Pickovy choroby typu C1.

Niemann-Pickova choroba postihuje řadu orgánů a podle mutovaného genu, typu mutace a příznaků se dělí na čtyři typy: typ A, typ B, typ C1 a C2.

Choroba typu A a B je způsobena mutací genu *SMPD1*. Mutace v genech *NPC1* a *NPC2* jsou příčinou Niemann-Pickovy choroby typu C1 a C2.

Niemann-Pickova nemoc typu C1 se obvykle projeví v dětství poruchou tonu a koordinací pohybů končetin (ataxie) a očí (obrna okohybných svalů), onemocněním jater a plic.

Jedinci s Niemann-Pickovou chorobou typu C1 mají problémy s řečí a polykáním a jejich mentální funkce se postupně zhoršují. Specifická léčba není k dispozici.

Porodní prevalence některé z forem Niemann-Pickovy choroby je 1/60000. Prevalence je vyšší u Ashkenazi židovské populace střední a východní Evropy. Frekvence přenašečů mutací všech forem je 1/120. Frekvence přenašečů mutací genu *NPC1* je 1/235.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *NPC1* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/220000	1/235	60	1/586	1/1374000

Niemann-Pickova choroba (NPC2)

Gen NPC2 kóduje bílkovinu, která se účastní látkové výměny cholesterolu a jiných tukových látek v lysozomech. Její deficit vede k střádání těchto látek v buňkách za příznaků Niemann-Pickovy choroby typu C2.

Niemann-Pickova choroba postihuje řadu orgánů a podle mutovaného genu, typu mutace a příznaků se dělí na čtyři typy: typ A, typ B, typ C1 a C2.

Choroba typu A a B je způsobena mutací genu SMPD1. Mutace v genech *NPC1* a *NPC2* jsou příčinou Niemann-Pickovy choroby typu C1 a C2.

Niemann-Pickova nemoc typu C2 se obvykle projeví v dětství poruchou tonu a koordinací pohybů končetin (ataxie) a očí (obrna okohybných svalů), onemocněním jater a plic.

Jedinci s Niemann-Pickovou chorobou typu C2 mají problémy s řečí a polykáním a jejich mentální funkce se postupně zhoršují. Specifická léčba není k dispozici.

Porodní prevalence některé z forem Niemann-Pickovy choroby je 1/60000. Prevalence je vyšší u Ashkenazi židovské populace střední a východní Evropy. Frekvence přenašečů mutací všech forem je 1/120. Frekvence přenašečů mutací genu *NPC2* je 1/235.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *NPC2* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/220000	1/235	60	1/586	1/1374000

Deficit ornitin transkarbamylyazy (OTC)

Gen *OTC* kóduje enzym ornitin transkarbamylyazy (OTC), který pomáhá v játrech přeměňovat sloučeniny dusíku (amoniak) na močovinu a vyloučit ji močí.

Při deficitu ornitin transkarbamylyazy se amoniak hromadí v krvi a poškozuje hlavně nervový systém játra. Vzhledem k tomu, že gen *OTC* je umístěn na chromozomu X, jsou postiženi většinou muži.

Závažný deficit ornitin transkarbamylyazy se může projevit již v druhém až třetím dnu života novorozenců mužského pohlaví netečnostmi s obtížným přijímáním potravy, poruchami dýchání a udržování tělesné teploty. Někdy dochází k záchvatům s bezvědomím. Dále je patrné vývojové opoždění s mentálním deficitem, snížení pozornosti s hyperaktivitou (ADHD). Jsou poškozeny jaterní funkce. Již v prvním roce života je nezbytná transplantace jater. U některých jedinců s deficitem mohou být příznaky méně závažné s pozdějším nástupem. I v těchto případech mohou nastat při stresu život ohrožující krize z náhlého nahromadění amoniaku v organizmu.

Porodní prevalence *OTC* deficiencie je 1/80000. Frekvence přenašeček je 1/40000.

Přenašečky X-vázaných chorob přenášejí svou mutaci na 50% synů, u kterých se choroba plně projeví. 50% jejich dcer jsou opět přenašečky s žádnými nebo mírnými příznaky choroby.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *OTC* genu.

Prevalence	Frekvence přenašeček	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro syna (matka bez nálezu)
1/40000	1/20000	30	1/28600	1/57200

Phenylketonurie (PAH)

PAH gen kóduje enzym fenylalanin hydroxylázu, který přeměňuje základní aminokyselinu fenylalanin na tyrosin.

Při deficitu tohoto enzymu se fenylalanin hromadí v organismu a vylučuje se ve zvýšeném množství moči. Odtud pochází název choroby: Fenylketonurie (PKU), která je nejčastější autosomálně recesivní dědičná porucha metabolismu aminokyselin. Pokud hladina fenylalaninu přesáhne určitou hodnotu, projeví se hlavně ve zpomaleném vývoji mozku. Klasická PKU je nejtěžší forma nemoci. U neléčených novorozenců s klasickou PKU se může rozvinout nevratná porucha inteligence, psychiatrické problémy a záchvatové onemocnění. Existují i mírnější formy onemocnění, závislé na stupni funkce enzymu fenylalanin hydroxylázy. Pokud má nepoznanou mírnou formu PKU nastávající matka, je vývoj jejího plodu ohrožen zvýšenou hladinou fenylalaninu, který přechází z její krve placentou do plodu.

V České Republice existuje program novorozeneckého screeningu PKU, který odhalí většinu závažných případů. Pokud je okamžitě zahájena dietní léčba s vyloučením fenylalaninu, výrazně se sníží riziko projevů nemoci.

Porodní prevalence PKU je v České republice je 1/6500. Frekvence přenašečů mutace genu PKU 1/40.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace PAH genu. Testování PKU je součástí novorozeneckého screeningu v České republice. <http://www.novorozeneckyscreening.cz>

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/6500	1/40	90	1/390	1/608400

Syndromická ztráta sluchu-Usherův syndrom (*PCDH15*)

Gen *PCDH15* kóduje bílkovinu ze skupiny cadherinů, která je součástí mezibuněčné hmoty ve vnitřním uchu a sítnici. Deficit této bílkoviny je spojen s Usherovým syndromem typu 1. Usherův syndrom je onemocnění s vrozeným kombinovaným postižením sluchu a zraku, postupně se zhoršujícím. Je spojen s mutacemi nejméně 11 genů. Ztráta sluchu je způsobena poškozením vývoje vnitřního ucha. Ztráta zraku je způsobena tvarovými a barevnými změnami světločivných buněk sítnice (retinitis pigmentosa - RP). Prvním příznakem RP je porucha nočního vidění. Následuje porucha periferního vidění, které se může zúžit až do "tunelového" centrálního vidění. Porucha sítnice je někdy provázena zákalem oční čočky.

Usherův syndrom se podle vývoje příznaků dělí do tří typů: U typu 1 (asi 40% případů) je ztráta sluchu vrozená a je spojená s poruchou rovnováhy. Porucha zraku se objevuje v prvních deseti letech života. U typu 2 (asi 60% případů) je vrozená porucha sluchu, která se dále nezhoršuje a nejsou přítomny poruchy rovnováhy. Porucha zraku se objevuje později a omezené zrakové funkce jsou zachovány celý život. Typ 3 (<3% případů), který je častější ve finské a Ashkenazi židovské populaci se vyznačuje postupným zhoršováním sluchové poruchy a někdy i poruch rovnováhy.

Usherův syndrom se vyskytuje s frekvencí na 1/23000 a tvoří 3 až 6% dědičných poruch sluchu a asi 50% hluchoslepoty dospělých.

Vrozená porucha sluchu se vyskytuje s frekvencí asi 1/1000 narozených. Dědičná příčina je zjištěna u více než 50% případů. Frekvence přenašečů mutací genu *PCDH15* je 1/450.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *PCDH15* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/810000	1/450	50	1/900	1/3240000

Zellweger Syndrom Spectrum (*PEX1*)

Gen *PEX1* kóduje bílkovinu faktor 1 peroxizomální biogeneze se skupiny peroxinů (Pex1p), která se účastní spolu s dalšími peroxiny tvorby myelinu - složky bílé hmoty mozku a míchy - a odstraňování toxických kyslíkových radikálů.

Deficit Pex1p se projevuje příznaky chorob spektra Zellwegerova syndromu (ZSS).

Zellwegerův syndrom (cerebrohepatorenální syndrom - ZS) leží na nejzávažnějším okraji spektra příznaků ZSS. Projevuje se již od narození tvarovými i funkčními odchylkami: celkovým snížením svalového tonu znemožňujícím pohyb a samostatný příjem potravy, mentálním deficitem, nepravidelně zploštělým tvarem lebky a obličejem s vysokým čelem, velkou přední fontanelou, plochým nosem a krátkou dolní čelistí, poruchou zraku a sluchu, zvětšením jater, žloutenkou, poruchou ledvin s mnohočetnými cystami. Postižení Zellwegerovým syndromem obvykle nepřežijí první rok života.

Opačnou část spektra Zellwegerova syndromu tvoří neonatální adrenoleukodystrofie (NALD) a infantilní Refsumova choroba s poněkud mírnějšími příznaky a pozdějším nástupem.

Léčba ZSS je pouze symptomatická.

Choroby spektra Zellwegerova syndromu jsou spojeny s mutacemi nejméně 12 genů *PEX* skupiny. Celková porodní prevalence je 1/50000 a frekvence přenašečů je 1/80.

Mutace v genu *PEX1* jsou příčinou 70% případů Zellwegerova syndromu s porodní prevalence 1/72000 a frekvencí přenašečů 1/135.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *PEX1* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/72000	1/135	80	1/670	1/1795600

Zellweger Syndrome Spectrum (*PEX10*)

Gen *PEX10* kóduje bílkovinu, která je součástí peroxizomů. Peroxizomy jsou váčkovité buněčné útvary ve kterých probíhá přeměna mastných kyselin na kombinované látky (plasmalogeny), které tvoří důležitou součást myelinu - složky bílé hmoty mozku a míchy. V peroxizomech jsou také odstraňovány toxické kyslíkové radikály - hlavně peroxid vodíku. 16 genů skupiny PEX kóduje bílkoviny peroxiny, které napomáhají při tvorbě membrány peroxizomů (biogeneze peroxizomů) a přechodu enzymů přes tuto membránu. Deficit peroxinů je příčinou poruch peroxizomální biogeneze (PBDS) a snížení produkce plasmalogenu, které se projevují ve dvou skupinách příznaků jako choroby spektra Zellwegerova syndromu (ZSS).

Zellwegerův syndrom (cerebrohepatorenální syndrom - ZS) leží na nejzávažnějším okraji spektra příznaků. Projevuje se již od narození tvarovými i funkčními odchylkami: celkovým snížením svalového tonu znemožňujícím pohyb a samostatný příjem potravy, mentálním deficitem, nepravidelně zploštělým tvarem lebky a obličejem s vysokým čelem, velkou přední fontanelou, plochým nosem a krátkou dolní čelistí, poruchou zraku a sluchu, zvětšením jater, žloutenkou, poruchou ledvin s mnohočetnými cystami. Postižení Zellwegerovým syndromem obvykle nepřežijí první rok života.

Opačnou část spektra Zellwegerova syndromu tvoří neonatální adrenoleukodystrofie (NALD) a infantilní Refsumova choroba s poněkud mírnějšími příznaky a pozdějším nástupem.

Léčba PBDS je pouze symptomatická.

Choroby spektra Zellwegerova syndromu jsou spojeny s mutacemi nejméně 12 genů PEX skupiny. Celková porodní prevalence je 1/50000 a frekvence přenašečů všech genů spojených ze ZSS je 1/80.

Frekvence přenašečů mutací genu *PEX10* je odhadována na 1/500.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *PEX10* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/1000000	1/500	30	1/710	1/2016400

Zellweger Syndrome Spectrum (*PEX12*)

Gen *PEX12* kóduje bílkovinu, která je součástí peroxizomů. Peroxizomy jsou váčkovité buněčné útvary ve kterých probíhá přeměna mastných kyselin na kombinované látky (plasmalogeny), které tvoří důležitou součást myelinu - složky bílé hmoty mozku a míchy. V peroxizomech jsou také odstraňovány toxické kyslíkové radikály - hlavně peroxid vodíku. 16 genů skupiny PEX kóduje bílkoviny peroxiny, které napomáhají při tvorbě membrány peroxizomů (biogeneze peroxizomů) a přechodu enzymů přes tuto membránu. Deficit peroxinů je příčinou poruch peroxizomální biogeneze (PBDS) a snížení produkce plasmalogenu, které se projevují ve dvou skupinách příznaků jako choroby spektra Zellwegerova syndromu (ZSS).

Zellwegerův syndrom (cerebrohepatorenální syndrom - ZS) leží na nejzávažnějším okraji spektra příznaků. Projevuje se již od narození tvarovými i funkčními odchylkami: celkovým snížením svalového tonu znemožňujícím pohyb a samostatný příjem potravy, mentálním deficitem, nepravidelně zploštělým tvarem lebky a obličejem s vysokým čelem, velkou přední fontanelou, plochým nosem a krátkou dolní čelistí, poruchou zraku a sluchu, zvětšením jater, žloutenkou, poruchou ledvin s mnohočetnými cystami. Postižení Zellwegerovým syndromem obvykle nepřežijí první rok života.

Opačnou část spektra Zellwegerova syndromu tvoří neonatální adrenoleukodystrofie (NALD) a infantilní Refsumova choroba s poněkud mírnějšími příznaky a pozdějším nástupem.

Léčba PBDS je pouze symptomatická.

Choroby spektra Zellwegerova syndromu jsou spojeny s mutacemi nejméně 12 genů PEX skupiny. Celková porodní prevalence je 1/50000 a frekvence přenašečů všech genů spojených ze ZSS je 1/80.

Frekvence přenašečů mutací genu *PEX12* je odhadována na 1/500.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *PEX12* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/1000000	1/500	30	1/710	1/2016400

Zellweger Syndrome Spectrum (PEX13)

Gen *PEX13* kóduje bílkovinu, která je součástí peroxizomů. Peroxizomy jsou váčkovité buněčné útvary ve kterých probíhá přeměna mastných kyselin na kombinované látky (plasmalogeny), které tvoří důležitou součást myelinu - složky bílé hmoty mozku a míchy. V peroxizomech jsou také odstraňovány toxické kyslíkové radikály - hlavně peroxid vodíku. 16 genů skupiny PEX kóduje bílkoviny peroxiny, které napomáhají při tvorbě membrány peroxizomů (biogeneze peroxizomů) a přechodu enzymů přes tuto membránu. Deficit peroxinů je příčinou poruch peroxizomální biogeneze (PBDS) a snížení produkce plasmalogenu, které se projevují ve dvou skupinách příznaků jako choroby spektra Zellwegerova syndromu (ZSS).

Zellwegerův syndrom (cerebrohepatorenální syndrom - ZS) leží na nejzávažnějším okraji spektra příznaků. Projevuje se již od narození tvarovými i funkčními odchylkami: celkovým snížením svalového tonu znemožňujícím pohyb a samostatný příjem potravy, mentálním deficitem, nepravidelně zploštělým tvarem lebky a obličejem s vysokým čelem, velkou přední fontanelou, plochým nosem a krátkou dolní čelistí, poruchou zraku a sluchu, zvětšením jater, žloutenkou, poruchou ledvin s mnohočetnými cystami. Postižení Zellwegerovým syndromem obvykle nepřežijí první rok života.

Opačnou část spektra Zellwegerova syndromu tvoří neonatální adrenoleukodystrofie (NALD) a infantilní Refsumova choroba s poněkud mírnějšími příznaky a pozdějším nástupem.

Léčba PBDS je pouze symptomatická.

Choroby spektra Zellwegerova syndromu jsou spojeny s mutacemi nejméně 12 genů PEX skupiny. Celková porodní prevalence je 1/50000 a frekvence přenašečů všech genů spojených ze ZSS je 1/80.

Frekvence přenašečů mutací genu *PEX13* je odhadována na 1/500.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *PEX13* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/1000000	1/500	30	1/710	1/2016400

Zellweger Syndrome Spectrum (*PEX14*)

Gen *PEX14* kóduje bílkovinu, která je součástí peroxizomů. Peroxizomy jsou váčkovité buněčné útvary ve kterých probíhá přeměna mastných kyselin na kombinované látky (plasmalogeny), které tvoří důležitou součást myelinu - složky bílé hmoty mozku a míchy. V peroxizomech jsou také odstraňovány toxické kyslíkové radikály - hlavně peroxid vodíku. 16 genů skupiny PEX kóduje bílkoviny peroxiny, které napomáhají při tvorbě membrány peroxizomů (biogeneze peroxizomů) a přechodu enzymů přes tuto membránu. Deficit peroxinů je příčinou poruch peroxizomální biogeneze (PBDS) a snížení produkce plasmalogenu, které se projevují ve dvou skupinách příznaků jako choroby spektra Zellwegerova syndromu (ZSS).

Zellwegerův syndrom (cerebrohepatorenální syndrom - ZS) leží na nejzávažnějším okraji spektra příznaků. Projevuje se již od narození tvarovými i funkčními odchylkami: celkovým snížením svalového tonu znemožňujícím pohyb a samostatný příjem potravy, mentálním deficitem, nepravidelně zploštělým tvarem lebky a obličejem s vysočelem, velkou přední fontanelou, plochým nosem a krátkou dolní čelistí, poruchou zraku a sluchu, zvětšením jater, žloutenkou, poruchou ledvin s mnohočetnými cystami. Postižení Zellwegerovým syndromem obvykle nepřežijí první rok života.

Opačnou část spektra Zellwegerova syndromu tvoří neonatální adrenoleukodystrofie (NALD) a infantilní Refsumova choroba s poněkud mírnějšími příznaky a pozdějším nástupem.

Léčba PBDS je pouze symptomatická.

Choroby spektra Zellwegerova syndromu jsou spojeny s mutacemi nejméně 12 genů PEX skupiny. Celková porodní prevalence je 1/50000 a frekvence přenašečů všech genů spojených ze ZSS je 1/80.

Frekvence přenašečů mutací genu *PEX14* je odhadována na 1/500.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *PEX14* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/1000000	1/500	30	1/710	1/2016400

Zellweger Syndrome Spectrum (*PEX16*)

Gen *PEX16* kóduje bílkovinu, která je součástí peroxizomů. Peroxizomy jsou váčkovité buněčné útvary ve kterých probíhá přeměna mastných kyselin na kombinované látky (plasmalogeny), které tvoří důležitou součást myelinu - složky bílé hmoty mozku a míchy. V peroxizomech jsou také odstraňovány toxické kyslíkové radikály - hlavně peroxid vodíku. 16 genů skupiny PEX kóduje bílkoviny peroxiny, které napomáhají při tvorbě membrány peroxizomů (biogeneze peroxizomů) a přechodu enzymů přes tuto membránu. Deficit peroxinů je příčinou poruch peroxizomální biogeneze (PBDS) a snížení produkce plasmalogenu, které se projevují ve dvou skupinách příznaků jako choroby spektra Zellwegerova syndromu (ZSS).

Zellwegerův syndrom (cerebrohepatorenální syndrom - ZS) leží na nejzávažnějším okraji spektra příznaků. Projevuje se již od narození tvarovými i funkčními odchylkami: celkovým snížením svalového tonu znemožňujícím pohyb a samostatný příjem potravy, mentálním deficitem, nepravidelně zploštělým tvarem lebky a obličejem s vysokým čelem, velkou přední fontanelou, plochým nosem a krátkou dolní čelistí, poruchou zraku a sluchu, zvětšením jater, žloutenkou, poruchou ledvin s mnohočetnými cystami. Postižení Zellwegerovým syndromem obvykle nepřežijí první rok života.

Opačnou část spektra Zellwegerova syndromu tvoří neonatální adrenoleukodystrofie (NALD) a infantilní Refsumova choroba s poněkud mírnějšími příznaky a pozdějším nástupem.

Léčba PBDS je pouze symptomatická.

Choroby spektra Zellwegerova syndromu jsou spojeny s mutacemi nejméně 12 genů PEX skupiny. Celková porodní prevalence je 1/50000 a frekvence přenašečů všech genů spojených ze ZSS je 1/80.

Frekvence přenašečů mutací genu *PEX16* je odhadována na 1/500.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *PEX16* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/1000000	1/500	30	1/710	1/2016400

Zellweger Syndrome Spectrum (*PEX2*)

Gen *PEX2* kóduje bílkovinu, která je součástí stěny peroxizomů. Peroxizomy jsou váčkovité buněčné útvary, ve kterých probíhá přeměna mastných kyselin na kombinované látky (plasmalogeny), které tvoří důležitou součást myelinu - složky bílé hmoty mozku a míchy. V peroxizomech jsou také odstraňovány toxické kyslíkové radikály - hlavně peroxid vodíku. 16 genů skupiny PEX kóduje bílkoviny peroxiny, které napomáhají při tvorbě membrány peroxizomů (biogeneze peroxizomů) a přechodu enzymů přes tuto membránu. Deficit peroxinů je příčinou poruch peroxizomální biogeneze (PBDS) a snížení produkce plasmalogenu, které se projevují ve dvou skupinách příznaků jako choroby spektra Zellwegerova syndromu (ZSS).

Zellwegerův syndrom (cerebrohepatorenální syndrom - ZS) leží na nejzávažnějším okraji spektra příznaků. Projevuje se již od narození tvarovými i funkčními odchylkami: celkovým snížením svalového tonu znemožňujícím pohyb a samostatný příjem potravy, mentálním deficitem, nepravidelně zploštělým tvarem lebky a obličejem s vysokým čelem, velkou přední fontanelou, plochým nosem a krátkou dolní čelistí, poruchou zraku a sluchu, zvětšením jater, žloutenkou, poruchou ledvin s mnohočetnými cystami. Postižení Zellwegerovým syndromem obvykle nepřežijí první rok života.

Opačnou část spektra Zellwegerova syndromu tvoří neonatální adrenoleukodystrofie (NALD) a infantilní Refsumova choroba s poněkud mírnějšími příznaky a pozdějším nástupem.

Léčba PBDS je pouze symptomatická.

Choroby spektra Zellwegerova syndromu jsou spojeny s mutacemi nejméně 12 genů PEX skupiny. Celková porodní prevalence je 1/50000 a frekvence přenašečů všech genů spojených ze ZSS je 1/80.

Frekvence přenašečů mutací genu *PEX2* je odhadována na 1/500.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *PEX2* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/1000000	1/500	30	1/710	1/2016400

Zellweger Syndrome Spectrum (*PEX6*)

Gen *PEX6* kóduje bílkovinu, která je součástí peroxizomů. Peroxizomy jsou váčkovité buněčné útvary ve kterých probíhá přeměna mastných kyselin na kombinované látky (plasmalogeny), které tvoří důležitou součást myelinu - složky bílé hmoty mozku a míchy. V peroxizomech jsou také odstraňovány toxické kyslíkové radikály - hlavně peroxid vodíku. 16 genů skupiny PEX kóduje bílkoviny peroxiny, které napomáhají při tvorbě membrány peroxizomů (biogeneze peroxizomů) a přechodu enzymů přes tuto membránu. Deficit peroxinů je příčinou poruch peroxizomální biogeneze (PBDS) a snížení produkce plasmalogenu, které se projevují ve dvou skupinách příznaků jako choroby spektra Zellwegerova syndromu (ZSS).

Zellwegerův syndrom (cerebrohepatorenální syndrom - ZS) leží na nejzávažnějším okraji spektra příznaků. Projevuje se již od narození tvarovými i funkčními odchylkami: celkovým snížením svalového tonu znemožňujícím pohyb a samostatný příjem potravy, mentálním deficitem, nepravidelně zploštělým tvarem lebky a obličejem s vysokým čelem, velkou přední fontanelou, plochým nosem a krátkou dolní čelistí, poruchou zraku a sluchu, zvětšením jater, žloutenkou, poruchou ledvin s mnohočetnými cystami. Postižení Zellwegerovým syndromem obvykle nepřežijí první rok života.

Opačnou část spektra Zellwegerova syndromu tvoří neonatální adrenoleukodystrofie (NALD) a infantilní Refsumova choroba s poněkud mírnějšími příznaky a pozdějším nástupem.

Léčba PBDS je pouze symptomatická.

Choroby spektra Zellwegerova syndromu jsou spojeny s mutacemi nejméně 12 genů PEX skupiny. Celková porodní prevalence je 1/50000 a frekvence přenašečů všech genů spojených ze ZSS je 1/80.

Frekvence přenašečů mutací genu *PEX6* je odhadována na 1/500.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *PEX6* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/490000	1/350	30	1/500	1/1000000

Chondrodysplasia punctata (PEX7)

Gen *PEX7* kóduje bílkovinu peroxizomální faktor biogeneze 7, která patří mezi peroxiny. Tato skupina bílkovin kódovaná nejméně 16 geny skupiny PEX, napomáhá při tvorbě membrány peroxizomů (biogeneze peroxizomů) a přechodu enzymů přes tuto membránu. Peroxisomy jsou váčkovité buněčné útvary, ve kterých probíhá přeměna mastných kyselin na kombinované látky (plasmalogeny), které tvoří důležitou součást bílé hmoty mozku a míchy. V peroxizomech jsou také odstraňovány toxické kyslíkové radikály - hlavně peroxid vodíku.

Deficit peroxinů se projevuje ve dvou skupinách příznaků jako:

1/ Rhizomelická chondrodysplasia punctata prvního typu (RCDP1) spojená s mutacemi genu *PEX7*

2/ Choroby spektra Zellwegerova syndromu (ZSS) spojeným s mutacemi minimálně 12 *PEX* genů

Rhizomelická chondrodysplasia (RCDP1) se vyznačuje zkrácením pažních kostí a v menší míře stehenních kostí (kořenové zkrácení - rhizomelia), tečkovitým (punctata) zvápenatěním růstových chrupavek a poruchami tvaru obratlů. Již při narození je zjišťován šedý zákal a 10% postižených má rozštěp patra. Časté jsou vrozené srdeční vady. Porodní hmotnost, délka a obvod hlavy jsou sníženy a zpomalení růstu pokračuje i po narození s vývojem kloubních deformit. Součástí RCDP1 je závažný mentální deficit a u většiny postižených se rozvíjí záchvatové onemocnění. Komplikace vrozených srdečních vad a plicní nedostatečnost jsou nejčastější příčiny úmrtí v mladém věku.

Porodní prevalence RCDP1 je 1/100000. Frekvence přenašečů je 1/158.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *PEX7* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/100000	1/158	70	1/520	1/1081600

Vrozená porucha glykosylace (PMM2-CDG)

Gen *PMM2* kóduje tvorbu enzymu phosphomannomutáza 2 (PMM2), který se podílí na vazbě cukrů na bílkoviny (glykosylace), která je nutná pro jejich správnou funkci. Deficit PMM2 a s ním spojená porucha glykosylace proteinů (PMM2-CDG) je příčinou mnohočetných příznaků, které se mohou lišit v intenzitě a době nástupu i v rámci stejné rodiny: závažné formy PMM2-CDG se projeví již v těhotenství celkovým otokem plodu (fetální hydrops) a nitroděložním odúmrtním plodu. Novorozenci s poruchou glykosylace mohou mít snížené napětí svalů (hypotonie), vpáčené prsní bradavky, abnormální rozložení podkožního tuku na hýždích, trojúhelníkový obličej a velkými ušními boltci a šilhavost (strabismus). Kojenci špatně prospívají a následkem postižení mozečku chybně koordinují své pohyby. Záchvatové onemocnění, selhání jaterních funkcí, porucha krevní srážlivosti a srdeční činnosti mohou vést ke smrti v prvních letech života. V pozdějším věku je postižen pohybový aparát sníženou pohyblivostí končetin a skoliózou páteře. Dochází k poruchám vidění a poruchám prokrvení mozku na základě zvýšené srážlivosti krevní (mrtvice). Mentální výkonost je snížena. Pohlavní dospívání je výrazně narušeno hlavně u žen. Specifická léčba není dosud dostupná.

Porodní prevalence PMM2-CDG je odhadována na 1/75000 s tím, že řada případů je neodhalena.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *PMM2* genu.

Více na: <http://www.cdgsyndrom.cz/cdg/>

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/75000	1/137	50	1/273	1/300000

Alpha-1 antitrypsinový deficit (*SERPINA1*)

Gen *SERPINA1* kóduje bílkovinu alfa-1 antitrypsin (AAT) vytvářenou v játrech. Tato bílkovina ochraňuje průdušky a plíce před poškozením enzymy (hlavně elastázou a kolagenázou), které vytvářejí bílé krvinky při obraně dýchacích cest proti infekcím a dalším cizorodým látkám.

Mutace *SERPINA1* genu vede buď ke stádání změněné (dysfunkční) AAT v játrech nebo k výraznému snížení tvorby AAT. Znamky deficitu se mohou projevit při snížení tvorby účinné formy AAT pod 30% normy.

Příznaky stádavého deficitu AAT se mohou projevit již při narození prodlouženou novorozeneckou žloutenkou. Poškození jater se v některých případech stupňuje a vyžaduje transplantaci jater již v dětství. Snížení tvorby AAT se dlouhodobě projeví hlavně poškozením dýchacích cest a plic - chronickou obstrukční plicní chorobou (CHOPN) a rozedmou plic v dospělém věku. Vzácnější je postižení jater (cirhóza, nádory) a kožní projevy. Stupeň poškození plic závisí na prodělaných infekcích a dlouhodobém styku s vdechovanými škodlivinami - např. práce v prašném prostředí nebo kouření. Deficit AAT se může projevovat a léčit jako astma.

Koncentrace AAT v séru se může měnit: zvyšuje se při infekcích, při používání orálních kontraceptiv, v těhotenství, při stresu nebo zánětu štítné žlázy. Snižuje se u novorozenců s nezralými plícemi (respirační distress syndrom) při stavech, kdy je snížená koncentrace sérových bílkovin, jako jsou onemocnění ledvin (nefrotický syndrom), u poruch výživy a u některých nádorů.

Základním léčebným opatřením při deficitu AAT je pobyt v bezprašném prostředí a nekuřáctví. Nespecifická ochrana proti infekcím (výživa, otužování, sport) je doplněna pravidelným očkováním při chřipce a hepatitidě. Při závažném postižení jater je možná transplantace. Léčba závažných plicních komplikací se doplňuje podáváním alfa-1 antitrypsinu (PROLASTIN®-C).

CarrierTest vyšetřuje mutaci Pro393Ser a nejvýznamnější mutaci genu *SERPINA1* Glu366Lys ("Z" mutace, rs28929474).

Homozygoti mutace Glu366Lys (genotyp ZZ) tvoří 95% pacientů s deficitem AAT se snížením tvorby AAT na 15% normálních hodnot.

Prevalence deficitu AAT je 1/3500-1/5000.

Populační frekvence přenašečů mutace Glu366Lys („Z“) je 1/43.

Mukopolysaccharidóza typ IIIA - MPS IIIA (SGSH)

Gen *SGSH* kóduje enzym sulfamidázu, který se účastní látkové přeměny mukopolysacharidů. Mukopolysacharidy (glykosaminoglykany - GAG) jsou látky s bílkovinou a cukernatou složkou, které se vyskytují v celém organismu. Při deficitu enzymů, které se účastní látkové výměny GAG se meziprodukty hromadí v buňkách, hlavně v lysozomech a působí toxicky na orgány: na centrální nervový systém, oko, kosti a vnitřní orgány. Střádání GAG se projevuje příznaky chorob zvaných mukopolysacharidozy (MPS), které se dělí podle převažujících příznaků. Nejčastější jsou typy III (zahrnuje 4 enzymové deficity), II a I. Pro každý typ MPS existuje spektrum příznaků od těžkých po lehké. Příznaky se rozvíjí po různě dlouhém období bez příznaků. Postupně se objevují hrubé rysy obličeje (vzhled chrlice - gargoylismus), zpomalení, zástava a regres psychomotorického vývoje, zvětšení jater a sleziny (hepatosplenomegalie), srdeční postižení (kardiomyopatie) často s postižením chlopní, kostní a kloubní změny s poruchou růstu, zákal rohovky a porucha sluchu. Časté jsou pupeční a tříselné kýly a opakované respirační infekty. Příznaky u MPS typu III se liší závažným postižením nervového systému, zatímco ostatní příznaky jsou jen málo vyjádřeny. Typické je agresivní chování a hyperaktivita.

Léčba je u některých případů možná před výrazným rozvinutím klinických příznaků transplantací kostní dřeně (v případě nalezení vhodného dárce) a u lehčích forem se testuje i dodání chybějícího enzymu.

CarrierTest vyšetřuje mutace genu *IDUA* spojených s MPS typu I-H (syndromem Hurlerové) a genu *SGSH* spojených s MPS typu III A (syndromem Sanfilippo).

Porodní prevalence MPS IIIA je 1/100000. Frekvence přenašečů mutací genu *SGSH* je 1/158.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *SGSH* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/100000	1/158	60	1/390	1/608000

Pendred syndrom (SLC26A4)

Gen *SLC26A4* kóduje bílkovinu pendrin, která se účastní přenosu iontů hlavně ve štítné žláze a vnitřním uchu.

Deficit pendrinu se projevuje příznaky Pendredova syndromu (PS) kombinujícím percepční poruchu sluchu a poruchu štítné žlázy.

Porucha sluchu je převážně prelingvální (vrozená), těžká nebo horšící se a je doprovázena změnami utváření struktur vnitřního ucha (typicky rozšířený vestibulární akvaduktus - EVA). Postižení štítné žlázy u Pendredova syndromu se projeví asi u 80% postižených v druhé dekádě života zvětšením (strumou) s normální nebo sníženou tvorbou hormonů.

Porodní prevalence Pendredova syndromu je 1/14000. Mutace genu *SLC26A4* jsou příčinou PS asi v 50% případů. Frekvence přenašečů mutací *SLC26A4* genu je 1/84.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *SLC26A4* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/28000	1/84	70	1/280	1/313600

Spinální muskulární atrofie (SMN1)

Gen *SMN1* kóduje bílkovinu zvanou "survival motor neuron" (SMN), která je důležitá pro udržení funkcí nervových buněk specializovaných na řízení pohybů svalů (motorické neurony). Deficit SMN bílkoviny na základě mutace *SMN1* genu zděděné od obou rodičů je příčinou spinální muskulární atrofie (SMA). Delece exonu 8 (EX8del) je nejčastější příčinou deficitu SMN.

SMA je charakterizována zhoršující se svalovou slabostí. Ke svalovým příznakům se přidává špatné prospívání, opakované plicní infekce, skolióza a kontraktury končetin. Podle závažnosti příznaků a doby jejich nástupu se rozlišují 4 typy SMA: nejzávažnější a časně smrtící je vrozená forma s počátkem příznaků v některých případech ještě před narozením (Werdnig-Hofmannova choroba). Méně vyjádřené příznaky s pozdějším nástupem se označují jako choroba Kugelberg - Welanderové.

U 4% rodičů dětí postižených SMA byly zjištěny obě kopie exonu 8 genu *SMN1*, ale v tandemu pouze na jednom chromozomu. Průkaz dvou kopií *SMN1* byl u nich falešně negativním nálezem. U 2% postižených došlo u jednoho z rodičů k nové mutaci až v pohlavní buňce (ve vajíčku nebo spermii).

Porodní prevalence SMA je 1/10 000. V evropské populaci je odhadována frekvence přenašečů delece exonu 8 na 1/34 (Slovensko), 1/50 Česko, Německo, 1/80 Velká Británie.

CarrierTest cíleně vyšetřuje počet kopií exonu 8 genu *SMN1*.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/10000	1/50	95	1/780	1/2500000

Niemann-Pickova choroba (*SMPD1*)

Gen *SMPD1* kóduje lysozomální enzym sfingomyelinázu. Sfingomyelináza působí při přeměně tukové látky sfingomyelin na ceramid. Deficit sfingomyelinázy vede ke stěradání sfingomyelinu v buňkách za příznaků Niemann-Pickovy choroby typu A nebo B.

Niemann-Pickova choroba postihuje řadu orgánů a podle mutovaného genu, typu mutace a příznaků se dělí na čtyři typy: typ A, typ B, typ C1 a C2.

Choroba typu A a B je způsobena mutací genu *SMPD1*. Mutace v genech *NPC1* a *NPC2* jsou příčinou Niemann-Pickovy choroby typu C1 a C2.

Kojenci s Niemann-Pickovou chorobou typ A mají zvětšená játra a slezinu (hepatosplenomegalie) a od věku 3 měsíců patrné zpomalení růstu. Od věku jednoho roku dochází postupně ke ztrátě mentálních a pohybových funkcí. Poškození plic vede k opakujícím se infekcím. Na sítnici jsou typické barevné změny (třešňová skvrna). Děti s Niemann-Pickovou chorobou typu A zpravidla nepřežijí rané dětství.

Niemann-Pickova choroba typ B se obvykle projeví v pozdějším věku. Příznaky jsou podobné jako u typu A, ale ne tak závažné.

Specifická léčba není k dispozici.

Porodní prevalence některé z forem Niemann-Pickovy choroby je 1/60000. Prevalence je vyšší u Ashkenazi židovské populace původem ze střední a východní Evropy. Frekvence přenašečů mutací všech forem je 1/120. Frekvence přenašečů mutací genu *SMPD1* je 1/158.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *SMPD1* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/100000	1/158	60	1/393	1/618000

Lamelární ichtyosa (*TGM1*)

Gen *TGM1* kóduje enzym transglutaminázu 1. Tento enzym se nachází v buňkách, které tvoří vnější vrstvu pokožky (epidermis). Transglutamináza 1 se podílí na tvorbě zrohovělého ochranného pouzdra pokožky.

Deficit transglutaminázy 1 se nejčastěji projevuje kožními příznaky lamelární ichtyosy: 80-90% dětí se rodí předčasně jako tzv. „collodion baby“ - povrch těla novorozence pokryt membránou, kterou lze přirovnat k tlustému celofánu. V průběhu dvou-tří týdnů po porodu se membrána uvolní a sloupne. Po sloupnutí membrány zůstává kůže zarudlá a pokrytá většími hrubými šupinami. Choroba postihuje pouze kůži, mentální výkonost je normální. Porodní prevalence lamelární ichtyosy je 1/100000. Frekvence přenašečů je 1/158. CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *TGM1* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/100000	1/158	50	1/320	1/409600

Neuronální ceroidní-lipofuscinóza (*TPP1*)

Gen *TPP1* kóduje lysozomální enzym zvaný tripeptidyl peptidáza 1. Jeho úkolem je rozklad bílkovin na jejich základní stavební kameny (aminokyseliny).

Deficit tripeptidyl peptidázy 1 vede ke střádání látek zvaných lipopigmenty v lysozomech.

Střádání lipopigmentů v buňkách nervového systému vede k příznakům choroby zvané

Pozdní infantilní neuronální ceroidní lipofuscinóza (LINCL). LINCL nebo také choroba

Jansky-Bielschowsky začíná ve věku mezi 2 a 4 rokem. K časným příznakům patří ztráta

svalové koordinace (ataxie) a záchvaty, které nereagují na léky. Tato forma rychle

postupuje a končí smrtí ve věku mezi 8 a 12.

Možnosti léčby jsou omezeny. Experimentálně se uvažuje o genové (RNA) terapii a o terapii kmenovými buňkami.

Porodní prevalence všech forem neuronální ceroidní lipofuscinózy je odhadována na

1/100000. Frekvence přenašečů je 1/158. V Evropě je registrováno asi 1000 žijících nemocných.

CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *TPP1* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/100000	1/158	35	1/240	1/230400

Syndromická ztráta sluchu-Usherův syndrom (*USH1C*)

Gen *USH1C* kóduje podpůrný protein účastnící se přenosu zvukových signálů ve vnitřním uchu. Deficit této bílkoviny je spojen s Usherovým syndromem typu 1.

Usherův syndrom je onemocnění s vrozeným kombinovaným postižením sluchu a zraku, postupně se zhoršujícím. Je spojen s mutacemi nejméně 11 genů. Ztráta sluchu je způsobena poškozením vývoje vnitřního ucha. Ztráta zraku je způsobena tvarovými a barevnými změnami světločivných buněk sítnice (retinitis pigmentosa - RP). Prvním příznakem RP je porucha nočního vidění. Následuje porucha periferního vidění, které se může zúžit až do "tunelového" centrálního vidění. Porucha sítnice je někdy provázena zákalem oční čočky.

Usherův syndrom se podle vývoje příznaků dělí do tří typů: U typu 1 (asi 40% případů) je ztráta sluchu vrozená a je spojená s poruchou rovnováhy. Porucha zraku se objevuje v prvních deseti letech života. U typu 2 (asi 60% případů) je vrozená porucha sluchu, která se dále nezhoršuje a nejsou přítomny poruchy rovnováhy. Porucha zraku se objevuje později a omezené zrakové funkce jsou zachovány celý život. Typ 3 (<3% případů), který je častější ve finské a Ashkenazi židovské populaci se vyznačuje postupným zhoršováním sluchové poruchy a někdy i poruch rovnováhy.

Usherův syndrom se vyskytuje s frekvencí 1/23000 a tvoří 3 až 6% dědičných poruch sluchu a asi 50 % hluchoslepoty dospělých. Frekvence přenašečů mutací genu *USH1C* je 1/354. CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *USH1C* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/500000	1/354	50	1/710	1/2016400

Syndromická ztráta sluchu-Usherův syndrom (*USH2A*)

Gen *USH2A* kóduje protein usherin přítomný ve vnitřním uchu a sítnici. Deficit usherinu se projevuje příznaky Usherova syndromu typ 2.

Usherův syndrom je onemocnění s vrozeným kombinovaným postižením sluchu a zraku, postupně se zhoršujícím. Je spojen s mutacemi nejméně 11 genů. Ztráta sluchu je způsobena poškozením vývoje vnitřního ucha. Ztráta zraku je způsobena tvarovými a barevnými změnami světločivných buněk sítnice (retinitis pigmentosa - RP). Prvním příznakem RP je porucha nočního vidění. Následuje porucha periferního vidění, které se může zúžit až do "tunelového" centrálního vidění. Porucha sítnice je někdy provázena zákalem oční čočky.

Usherův syndrom se podle vývoje příznaků dělí do tří typů: U typu 1 (asi 40% případů) je ztráta sluchu vrozená a je spojená s poruchou rovnováhy. Porucha zraku se objevuje v prvních deseti letech života. U typu 2 (asi 60% případů) je vrozená porucha sluchu, která se dále nezhoršuje a nejsou přítomny poruchy rovnováhy. Porucha zraku se objevuje později a omezené zrakové funkce jsou zachovány celý život. Typ 3 (<3% případů), který je častější ve finské a Ashkenazi židovské populaci se vyznačuje postupným zhoršováním sluchové poruchy a někdy i poruch rovnováhy.

Usherův syndrom se vyskytuje s frekvencí 1/23000 a tvoří 3 až 6% dědičných poruch sluchu a asi 50% hluchoslepoty dospělých. Frekvence přenašečů mutací genu *USH2A* je 1/136. CarrierTest cíleně vyšetřuje časté mutace *USH2A* genu.

Prevalence	Frekvence přenašečů	Senzitivita testu (%)	Reziduální risk přenašečství	Riziko pro potomka (rodiče bez nálezu)
1/73984	1/136	50	1/270	1/291600

Upozornění

Závěry genetického vyšetření by měly být konzultovány s klinickým genetikem, který je odpovědný za interpretaci výsledků laboratorního vyšetření pacientovi a doporučení vhodné léčby, dispenzarizace a preventivních opatření pro pacienta a jeho rodinu.

CarrierTest je pouze screeningovou metodou detekující vybrané varianty. Technické parametry použité metody nezaručují 100% pokrytí všech cílených oblastí genomu. Nemůžeme vyloučit mutace v jiných (nepokrytých, neanalyzovaných, či nehodnocených) genech a změny, které nelze za současné úrovně poznání a technických možností odhalit.

Uvedená reziduální rizika a senzitivita testu pro dané onemocnění jsou odhadem založeným na dostupných informacích o frekvenci vyšetřovaných variant v rámci české populace, resp. slovanského etnika. Reziduální rizika se mohou lišit v případě, kdy je jeden, či oba pacienti páru jiného etnika.