



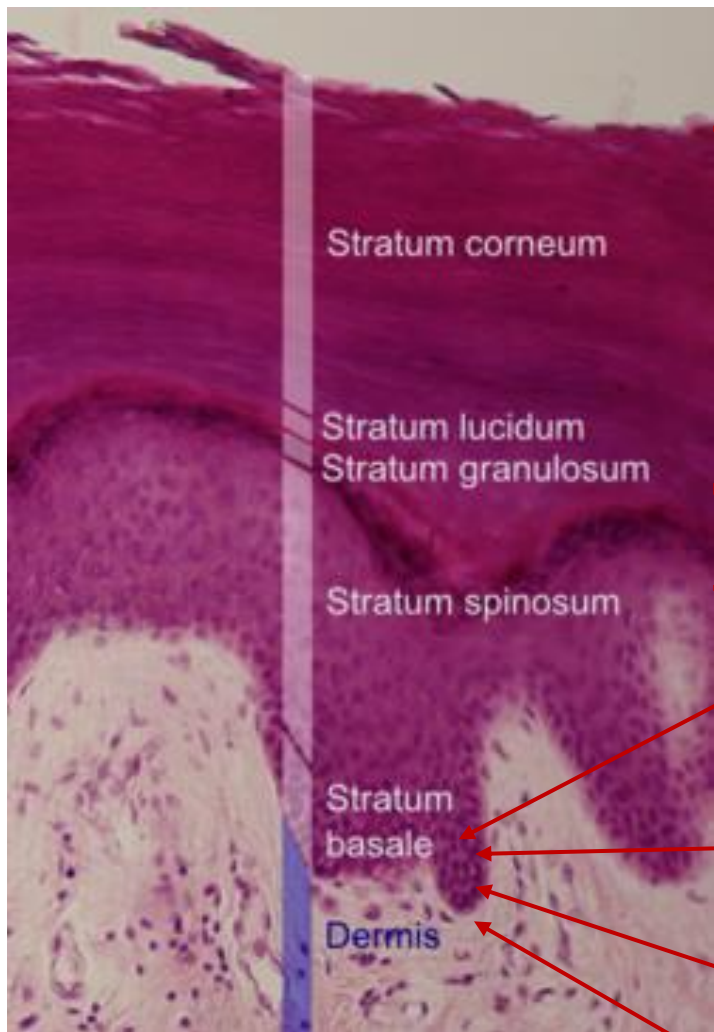
Význam genetické diagnostiky EB, aktuální možnosti a zkušenosti z ČR



Lenka Fajkusová



**Fakultní nemocnice Brno
Centrum molekulární biologie a genové terapie**



Ichthyosis vulgaris (*FLG*)
X-linked ichthyosis (*STS*)
Autosomal recessive congenital ichthyosis (*ALOX12B, ALOXE3, TGM1, NIPAL4, CYP4F22*)

Bullous congenital ichthyosiform erythroderma (*KRT1, KRT10*)

Epidermolysis bullosa simplex (*KRT5, KRT14*)

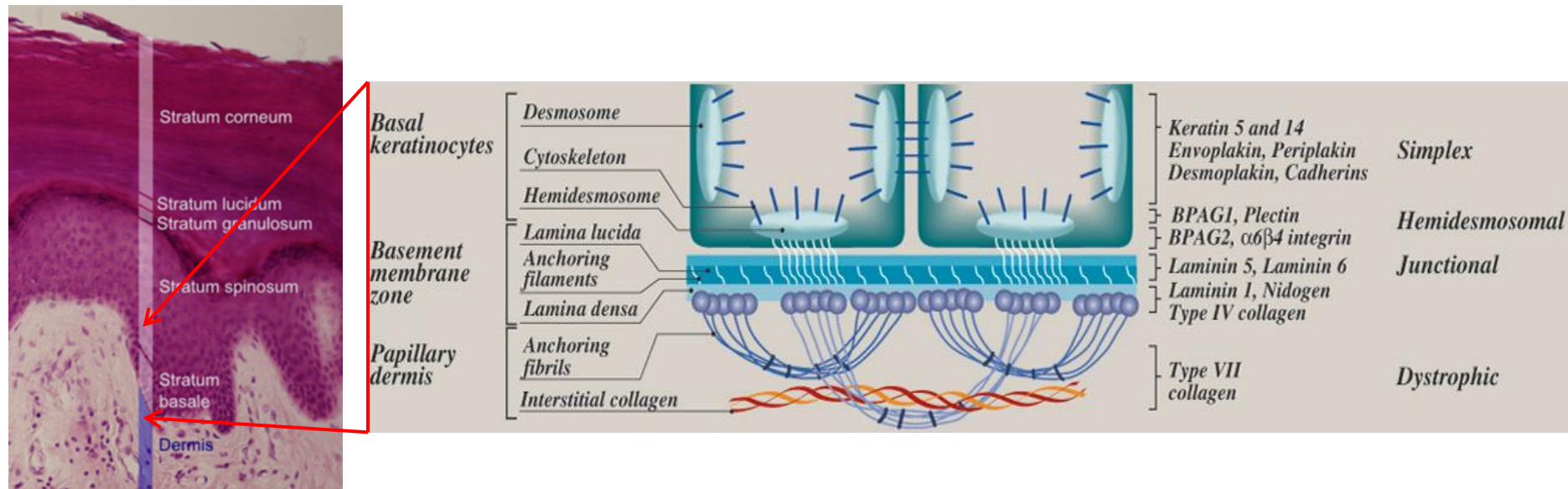
EB with muscular dystrophy (*PLEC*)

Junctional EB

Dystrophic EB (*COL7A1*)



- **EB simplex** – vznik puchýřů na úrovni bazálních keratinocytů – **KRT5 (keratin 5), KRT14 (keratin 14)**, DSP (desmoplakin), DST (dystonin), JUP (junction plakoglobin), PKP1 (plakophilin), EXPH5 (exophilin 5), TGM5 (transglutaminase 5), PLEC (plectin)
- **EB junkční** – vznik puchýřů na úrovni bazální membrány – COL17A1 (collagen, type XVII, alpha 1), LAMA3 (laminin, alpha 3), LAMB3 (laminin, beta 3), LAMC2 (laminin, gamma 2), ITGA6 (integrin, alpha 6), ITGB4 (integrin, beta 4), ITGA3 (integrin, alpha 3)
- **EB dystrofická** – vznik puchýřů pod bazální membránou, na úrovni kotvících fibril – **COL7A1 (collagen, type VII, alpha 1)**



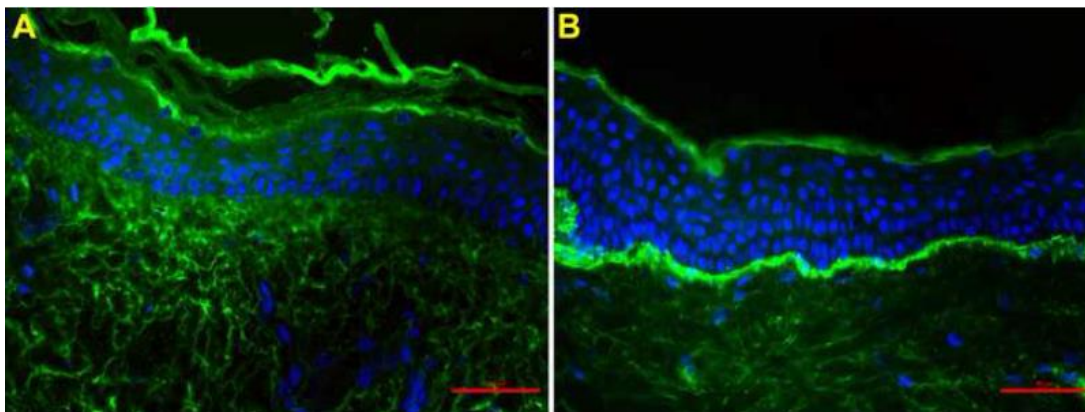
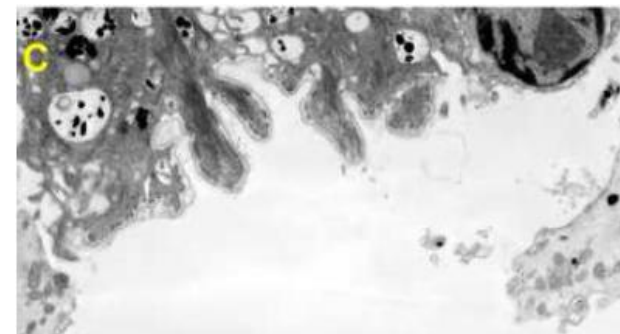
1. Klinické příznaky

(FNB, *Pediatrická klinika, H. Bučková*)



2. Transmisní elektronová mikroskopie

(FNUŠA, PAU, *K. Veselý*)

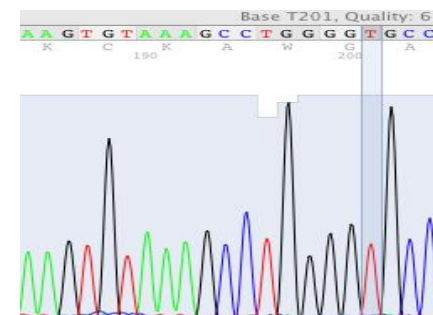


3. Imunofluorescenční antigenní mapování

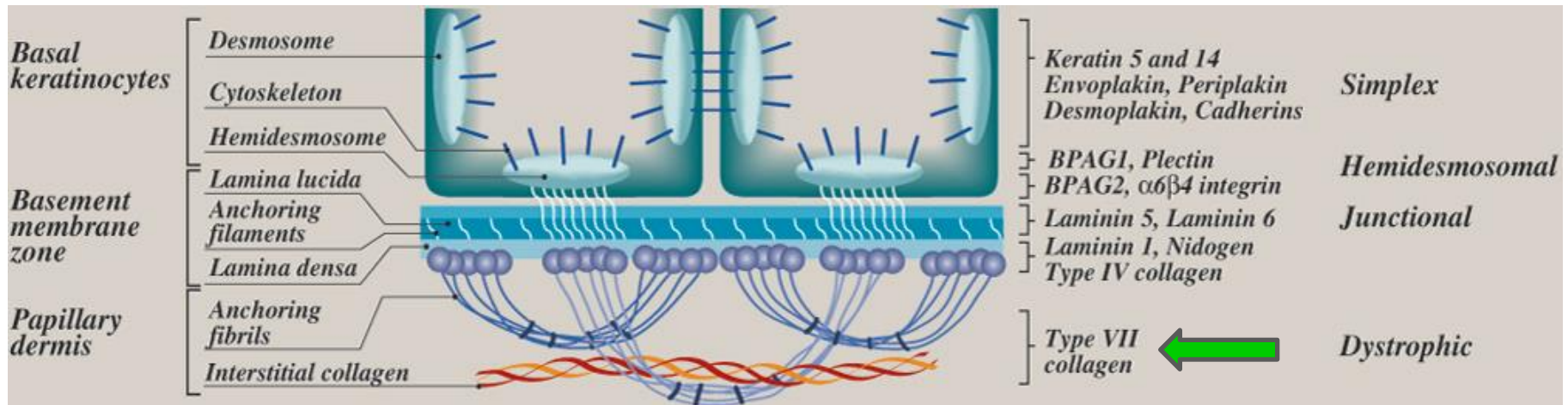
(FNUŠA, PAU, *K. Veselý*)

4. DNA analýza (PCR-sekvenční analýza)

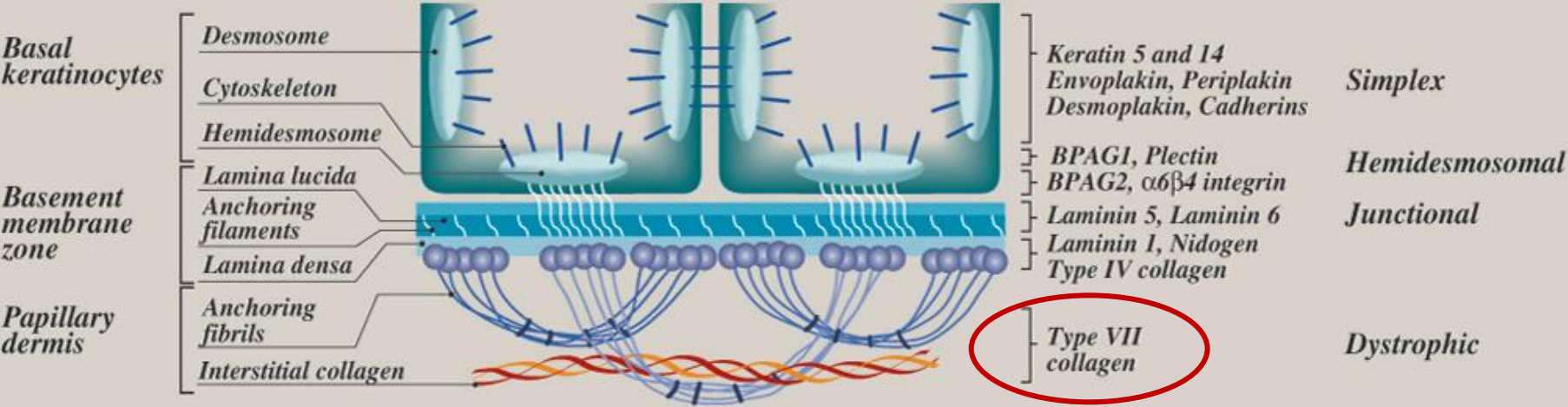
(FNB, *CMBGT, L. Kopečková*)



- Imunofluorescenční detekce kolagenu typu IV (the lamina densa) ve „střeše“ puchýře → **dystrofická EB.**
- Imunofluorescenční detekce kolagenu typu IV na „podlaze“ puchýře → **EB simplex nebo junkční EB.**



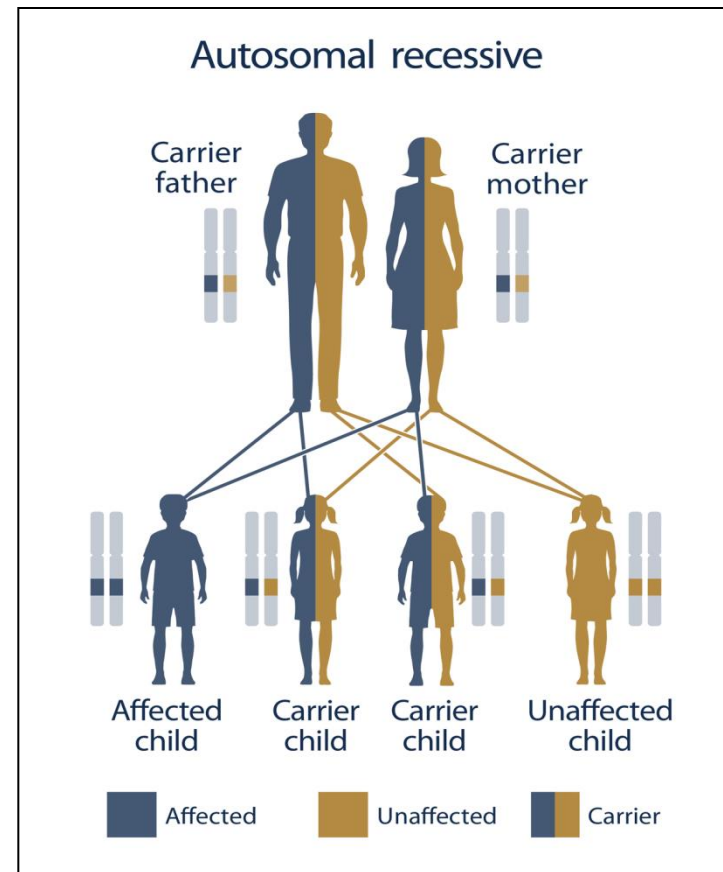
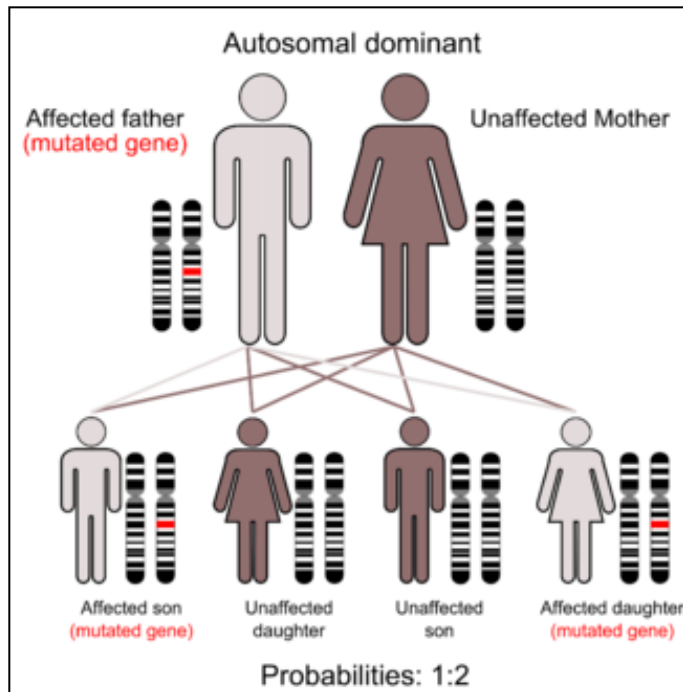
Dystrofická epidermolysis bullosa (DEB)



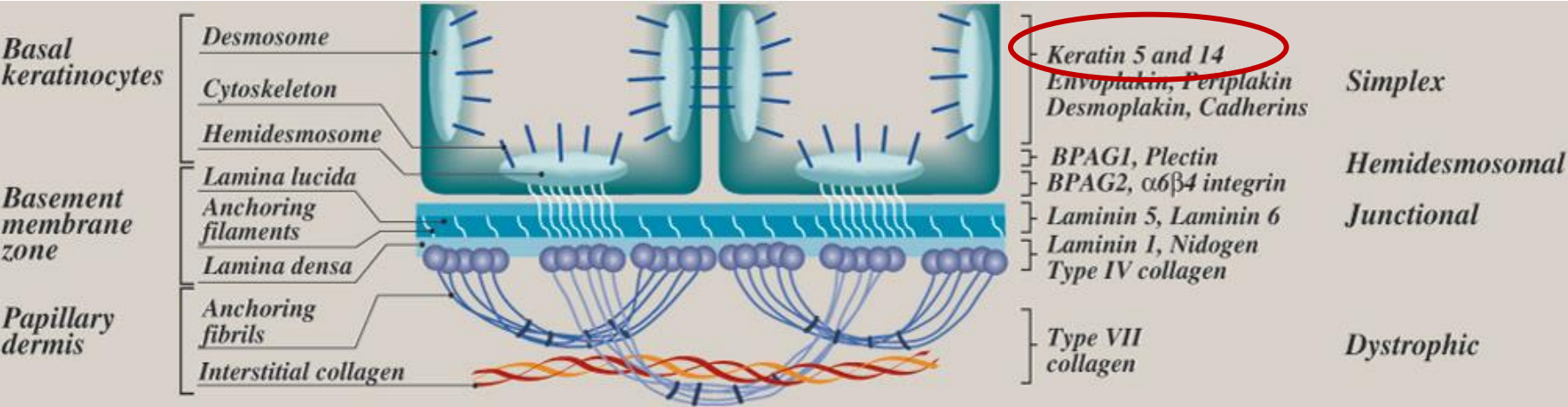
Dystrofická epidermolysis bullosa

DEB je děděna

- **autosomálně dominantně** (DDEB), hledáme **jednu** mutaci v genu COL7A1 nebo
- **autosomálně recesivně** (RDEB), hledáme **dvě** mutace v genu COL7A1

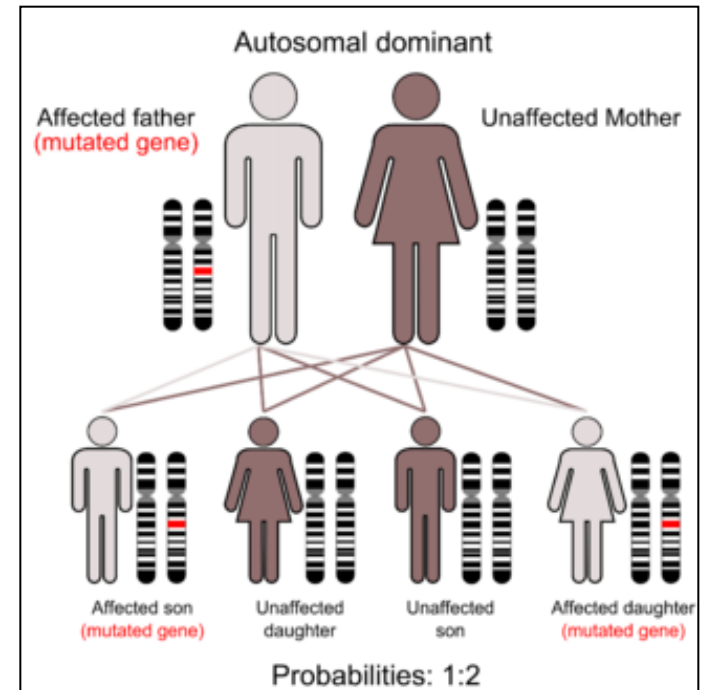
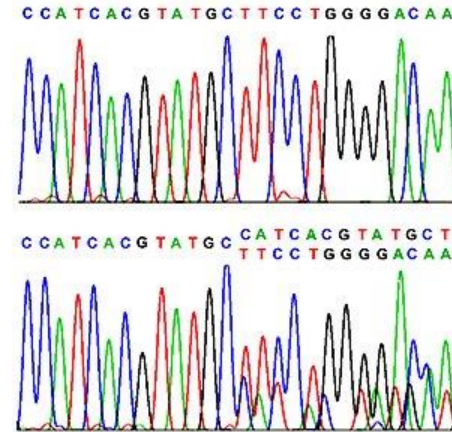


Epidermolysis bullosa simplex (EBS)



Epidermolysis bullosa simplex, výsledky

- **Mutace v genu**
 - **KRT5 (9 exonů) nebo**
 - **KRT14 (8 exonů)**
- DNA diagnostika: amplifikace a sekvenace všech exonů a přilehlých intronových oblastí
- Autosomálně dominantní dědičnost, tj. hledáme jednu mutaci v genu KRT5 nebo KRT14



Sequence Capture a cílená resekvenace 80 genů asociovaných s genodermatózami

<i>Disease</i>	<i>No.</i>	<i>Genes</i>
Epidermolysis bullosa (simplex, junctional, dystrophic; Kindler syndrome)	18	<i>COL7A1, KRT5, KRT14, DSP, DST, JUP, PKP1, EXPH5, TGM5, PLEC, COL17A1, LAMA3, LAMB3, LAMC2, ITGA6, ITGB4, ITGA3, FERMT1</i>
Ichthyoses	17	<i>KRT1, KRT10, KRT2, ABCA12, GJB2, TGM1, CYP4F22, SPINK5, ALOX12B, ALOXE3, ALDH3A2, STS, NIPAL4, ABHD5, CERS3, LIPN, PNPLA1</i>
Ehler Danlos	7	<i>COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, PLOD1, TNXB</i>
Palmoplantar keratosis	14	<i>KRT9, KRT1, KRT10, KRT16, KRT6C, AQP5, DSG1, LOR, GJB2, DSP, KRT17, KRT6A, KRT6B, CTSC</i>
Ectodermal dysplasia	5	<i>EDA, EDAR, EDARADD, TP63, KRT14</i>
Xeroderma pigmentosum	4	<i>ERCC2, ERCC4, XPA, XPC</i>
Oculocutaneous albinism	4	<i>TYR, OCA2, TYRP1, SLC45A2</i>
Wardenburg syndrome	6	<i>EDN3, EDNRB, MITF, PAX3, SOX10, SNAI2</i>
Cutis laxa	2	<i>ELN, FBLN5</i>
Pseudoxanthoma elasticum	3	<i>ABCC6, GGCX, ENPP1</i>
Darier disease	1	<i>ATP2A2</i>
Erythrokeratoderma variabilis	2	<i>GJB3, GJB4</i>
Buschke-Ollendorff syndrome	1	<i>LEMD3</i>