

# Wybrane badania genetyczne według działów medycyny i specjalizacji

## Spis treści

1	ANDROLOGIA.....	2
2	NEUROLOGIA .....	2
3	OKULISTYKA.....	11
4	ORTOPEDIA .....	16
5	OTOLARYNGOLOGIA.....	18
6	ONKOLOGIA .....	19
7	PEDIATRIA.....	24
8	INTERNA.....	39
9	INNE.....	44

## 1 ANDROLOGIA

Identyfikator	Badany gen/region	Diagnozowana choroba	Dodatkowe informacje
14	AZF	<u>Niepłodność męska (azoospermia, oligozoospermia) - badania molekularne</u>	Mikrodelecje w obrębie chromosomu Y stanowią najczęstszą po zespole Klinefeltera, przyczynę nieprawidłowości spermatogenezy u niepłodnych mężczyzn. U podłoża tych zaburzeń leżą zmiany o obrębie tzw. regionu MSY (ang. male-specific region of the Y chromosome), który stanowi 95% chromosomu Y i zawiera gen odpowiedzialny za determinację płci - SRY. W obszarze tym wyodrębniono trzy regiony: AZFa, AZFb oraz AZFc. Większość delecji dotyczy regionu AZFa (~80%), niemniej manifestacja kliniczna jest zróżnicowana i zależy zarówno od miejsca mutacji, jak i od rozmiaru delecji.

## 2 NEUROLOGIA

8	SNRPN; SMALL NUCLEAR RIBONUCLEOPROTEIN POLYPEPTIDE N;	<u>Angelman, zespół, AS (test metylacji DNA, badanie disomii jednorodzielskiej - analiza locus SNRPN)</u>	Zespół Angelmana charakteryzują głównie objawy neurologiczne: upośledzenie umysłowe, ataksja, padaczka, charakterystyczne poruszanie się dziecka, chód na szerokiej podstawie, napady śmiechu bez powodu. Dzieci rodzą się na ogół z ciąży o prawidłowym przebiegu, z masą i długością ciała w normie. Pierwsze objawy nieprawidłowego rozwoju psychoruchowego ujawniają się na ogół pomiędzy 6. a 9. miesiącem życia. W pojedynczych przypadkach rozwój może wydawać się prawidłowy do końca pierwszego roku życia. Podobnie jak w wielu innych zespołach warunkowanych genetycznie, większość dzieci z zespołem Angelmana przejawia znaczne zaburzenia rozwoju mowy. Około 30% dzieci nie mówi, a pozostałe w większości posługują się pojedynczymi wyrazami.
52	SMN1; survival of motor neuron 1	<u>Rdzeniowy zanik mięśni SMA (badanie homozygotycznej)</u>	Choroba genetyczna o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, której przyczyną jest degeneracja jąder przednich rdzenia kręgowego oraz często jądra ruchowego opuszki, które pobudzają mięśnie szkieletowe. W wyniku osłabienia mięśni szkieletowych chory ma ograniczoną

		<u>delecji eksonu 7)</u>	ruchliwość, skoliozę, niewydolność oddechową i krążeniową. Wyróżnia się trzy typy SMA.
53	HTT(IT15,HD)	<u>Huntington,</u> <u>Choroba</u> <u>Huntingtona</u>	Choroba Huntingtona jest dziedziczną w sposób autosomalny dominujący chorobą zwyrodnieniową układu nerwowego prowadzącą do ciężkich zaburzeń ruchowych i otępienia. Przyczyną choroby jest mutacja polegająca na ekspansji powtórzeń trójnukleotydowych CAG w genie HTT (IT15, HD) kodującym huntingtynę. Prawidłowy gen HTT ma do 35 powtórzeń CAG. U większości pacjentów obserwuje się ponad 40 powtórzeń CAG. U nosicieli mutacji w pośredniej ilości 36–39 powtórzeń CAG objawy choroby mogą, ale nie muszą wystąpić.
57	DMD; dystrophin	<u>Duchenne,</u> <u>Dystrofia</u> <u>mięśniowa</u> <u>Duchennea</u>	Choroba genetyczna powodująca postępujący i nieodwracalny zanik mięśni. Dystrofia mięśniowa Duchenne'a to najczęstsza dziedziczona recesywnie choroba sprzężona z płcią. Częstość występowania wynosi ok. 1/3500 urodzeń chłopców. Ze względu na sposób dziedziczenia zapadają na nią prawie wyłącznie chłopcy. DMD jest skutkiem mutacji w genie dystrofiny przekazywanej synowi przez matkę (która jest nosicielką defektywnego genu) lub nowo powstałej mutacji. Choroba ma charakter postępujący, początkowo zajmuje mięśnie szkieletowe, potem także mięsień sercowy – prowadząc do kardiomiopatii. Pierwsze objawy występują w wieku 3–8 lat. Obejmują opóźniony rozwoju ruchowy, kaczkowy chód i kłopoty z bieganiem oraz chodzeniem po schodach. Średni okres przeżycia wynosi 18 lat najczęściej w wyniku niewydolności oddechowej lub niewydolności krążenia.
66	FGFR2 (e3a, e3c)	<u>Apert, Zespół</u> <u>Aperta</u>	Zespół Aperta jest genetycznie uwarunkowanym zespołem wad wrodzonych, dziedziczającym się w sposób autosomalny dominujący. Wady wrodzone dotyczą przede wszystkim układu kostnego, obejmując twarzoczaszkę, dłonie oraz stopy. Zespół Aperta należy do grupy tzw. kraniosynostoz czyli chorób, których wspólnym objawem jest przedwczesne zarastanie szwów czaszkowych. Kraniosynostozie może

			<p>towarzyszyć kraniostenozę czyli ciasnotę wewnątrzczaszkową. Poza deformacją twarzoczaszki (charakterystyczny kształt czaszki - tzw. czaszka wieżowata, dysmorfia twarzy) w zespole obserwuje się często wzrost palców dłoni i/lub stóp (inaczej syndaktylię) oraz rozszczep podniebienia (stwierdzany u 25% pacjentów). U ok. 40% chorych występuje opóźnienie rozwoju psychoruchowego / niepełnosprawność intelektualna. Zespół Aperta występuje z częstością ok. 1 na 10 tys. urodzeń. Większość przypadków choroby powstaje de novo, na skutek spontanicznej mutacji w genie FGFR2 kodującym receptor 2 czynnika wzrostu fibroblastów. Choroba występować może także rodzinnie (dziedziczenie autosomalne dominujące z niepełną penetracją). Dwie najczęściej stwierdzane w zespole Aperta mutacje genu FGFR2 to mutacje w eksonie 3a (S252W i P253R). Mutacje te odpowiadają nawet za ok. 90% przypadków zespołu. Badanie polega na analizie sekwencji eksonu 3a w celu identyfikacji mutacji S252W oraz P253R w genie FGFR2.</p>
69	ATXN 1	<u>Ataksja rdzeniowo-mózdkowa 1</u>	<p>Ataksja rdzeniowo-mózdkowa 1 należy do dziedziczonych autosomalnie dominująco neurodegeneracyjnych chorób, które określane są obecnie jako rdzeniowo-mózdkowe ataksje (SCA). W SCA występuje duży zakres objawów klinicznych: ataksja chodu, tułowia i kończyn, dyzartria, dysfagia, zaburzenia ruchów gałek ocznych pochodzenia mózdkowego i nadjądrowego, spastyczność, objawy pozapiramidowe, neuropatia czuciowo-ruchowa, rzadko zaburzenia zwieraczy, zaburzenia funkcji poznawczych, padaczka. Objawy występują u obu płci w różnym okresie życia, najczęściej w wieku dojrzałym w 3. i 4. dekadzie życia. Przyczyną choroby jest ekspansja powtórzeń CAG w genie ATXN1 kodującym ataksynę 1. Prawidłowe allele zawierają od 6 do 39 powtórzeń CAG, a zakres chorobotwórczy wynosi od 41 do 83 powtórzeń.</p>
70	ATXN2	<u>Ataksja rdzeniowo-</u>	<p>Ataksja rdzeniowo-mózdkowa 1 należy do dziedziczonych autoomalnie dominująco neurodegeneracyjnych chorób,</p>

		<u>móżdżkowa 2</u>	<p>które określane są obecnie jako rdzeniowo-móżdżkowe ataksje (SCA). W SCA występuje duży zakres objawów klinicznych: ataksja chodu, tułowia i kończyn, dyzartria, dysfagia, zaburzenia ruchów gałek ocznych pochodzenia móżdżkowego i nadjądrowego, spastyczność, objawy pozapiramidowe, neuropatia czuciowo-ruchowa, rzadko zaburzenia zwieraczy, zaburzenia funkcji poznawczych, padaczka. Objawy występują u obu płci w różnym okresie życia, najczęściej w wieku dojrzałym w 3. i 4. dekadzie życia. Przyczyną choroby jest ekspansja powtórzeń CAG w genie ATXN2 kodującym ataksynę 2. Zakres powtórzeń w prawidłowych allelach wynosi 14 do 32, a zakres patologiczny od 33 do 77</p>
71	ATXN 3	<u>Ataksja rdzeniowo-móżdżkowa 3</u>	<p>Ataksja rdzeniowo-móżdżkowa 1 należy do dziedzicznych autoomalnie dominująco neurodegeneracyjnych chorób, które określane są obecnie jako rdzeniowo-móżdżkowe ataksje (SCA). W SCA występuje duży zakres objawów klinicznych: ataksja chodu, tułowia i kończyn, dyzartria, dysfagia, zaburzenia ruchów gałek ocznych pochodzenia móżdżkowego i nadjądrowego, spastyczność, objawy pozapiramidowe, neuropatia czuciowo-ruchowa, rzadko zaburzenia zwieraczy, zaburzenia funkcji poznawczych, padaczka. Objawy występują u obu płci w różnym okresie życia, najczęściej w wieku dojrzałym w 3. i 4. dekadzie życia. Przyczyną choroby jest ekspansja powtórzeń CAG w genie ATXN3 kodującym ataksynę 3 . Prawidłowe allele zawierają od 13 do 36 powtórzeń CAG, a zakres chorobotwórczy wynosi od 40 do 84 powtórzeń.</p>
73	PSEN1	<u>Alzheimer, Choroba Alzheimera 3-PSEN1</u>	<p>Choroba Alzheimera jest powoli postępującym schorzeniem otępiennym. Rozpoczyna się w wieku dorosłym, najczęściej po 65 roku życia. Objawy kliniczne wynikają z rozległego zaniku kory mózgowej. Czas trwania choroby wynosi z reguły 5-12 lat. Śmierć następuje w wyniku powikłań pozamózgowych (zapalenie płuc, odleżyny). Jest to najczęstsza w populacji ludzkiej przyczyna otępienia. Ok. 98% przypadków stanowi tzw. postać choroby o późnym początku</p>

			<p>(po 65 r.ż.). Rzadko, bo u około 2% rodzin z chorobą Alzheimera występuje tzw. postać o wczesnym początku, w której objawy pojawiają się przed 65 r.ż. o wczesnym początku powodowana jest mutacjami w genach preseniliny 1 (PSEN1), preseniliny 2 (PSEN2) lub genie prekursora <math>\beta</math>-amyloidu (APP). Od 20 do 70% wczesnych postaci choroby związanych jest z mutacją w genie PSEN1. W 10-15% przypadków mutacje dotyczą genu APP, a tylko sporadycznie występują w genie PSEN2.</p>
98	DMPK	<p><u>Dystrofia miotoniczna typu 1</u></p>	<p>Dystrofia miotoniczna typu I – cechą charakterystyczną choroby jest występowanie u pacjentów miotonii, oznaczającej przetrwały skurcz mięśni po ich naprężeniu. Choroba ma charakter postępujący. W pierwszym etapie zajęte są najczęściej mięśnie twarzy, szyi, przedramion, rąk, podudzia i stóp. Chorobie towarzyszą też inne nieprawidłowości (zaćma, łysienie, zanik jąder, zaburzenia miesiączkowania, choroby serca, zaburzenia mowy i połykania, zaburzenia w trawieniu, zaburzenia słuchu, zmiany EKG i in.). Choroba występuje raz na 10 000 osób. Objawy mogą wystąpić we wczesnym dzieciństwie, ale zwykle pojawiają się u chorych w wieku około 20-30 lat, choć czasem występują dopiero w wieku dojrzałym. Dystrofia miotoniczna to choroba dziedziczona w sposób autosomalny dominujący.</p> <p>Za występowanie dystrofii miotonicznej typu 1 (DM1) odpowiadają mutacje w genie DMPK położonym na chromosomie 19. Najczęstsza mutacja ma charakter dynamiczny i polega na ekspansji sekwencji nukleotydowej (trinukleotyd CTG) położonej w regionie 3'UTR genu DMPK. U zdrowych osób występuje od 5 do 37 powtórzeń, u osób chorych – od 100 do kilku tysięcy (im więcej kopii, tym poważniejsze objawy). Chorobie towarzyszy antycypacja, co oznacza, że ilość powtórzeń CTG wzrasta z pokolenia na pokolenie. Ekspansja powtórzeń jest większa przy przekazywaniu zmutowanego genu przez matkę. Badanie polega na identyfikacji mutacji dynamicznej w genie DMPK.</p>

99

DHCR7 (e6 i 9)

Smith-Lemli-  
Opitz, Zespół  
Smitha, Lemlego i  
Opitza (4  
najczęstsze  
mutacje)

Zespół Smitha, Lemlego i Opitza (SLOS; znany również jako zespół RSH) jest autosomalnie recesywnie uwarunkowaną chorobą metaboliczną, charakteryzującą się występowaniem mnogich wad wrodzonych ze współistniejącym opóźnieniem rozwoju psychoruchowego. Zespół SLO spowodowany jest mutacją w genie DHCR7, kodującym reduktazę 7-dehydrocholesterolu co prowadzi do zaburzeń w biosyntezie cholesterolu. Częstość występowania tego zespołu nie jest ostatecznie znana. Na świecie występuje z częstością ok. 1:20 000 do 1:60 000. Częstość nosicielstwa wszystkich mutacji wywołujących zespół SLO w populacji polskiej wynosi od 1 na 26 do 1 na 32, natomiast częstość homozygot - od 1 na 2600 do 1 na 4000. Klasyczna postać zespołu SLO objawia się charakterystycznym, nieprawidłowym wyglądem twarzy: zmarszczki nakątne, krótki nos, małożuchwie, syndaktylią 2 i 3 palca stóp, polidaktylią pozaosiowa dłoni i/lub stóp, nieprawidłowościami zewnętrznymi narządów płciowych: małe prącie, spodiectwo, wnetrostwo, narządy obojnacze, wadami rozwojowymi narządów wewnętrznych: serce - defekt przegrody przedsionkowo-komorowej, nerki - agenezja/hipoplazja, przewód pokarmowy - zwężenie odźwiernika, choroba Hirschsprunga. Inne cechy zespołu to: małogłowie, hipotrofia wewnątrzmaciczna, hipotonia mięśniowa, rozszczep podniebienia. W postaci łagodnej wady ograniczają się do występowania niewielkich cech dysmorfii twarzy, które są wyraźniej zaznaczone w okresie wczesnodziecięcym (krótki nos z zadartym czubkiem, małożuchwie). Występują również pojedyncze wady rozwojowe, małogłowie, syndaktylia 2 i 3 palca stóp, umiarkowane opóźnienie rozwoju psycho-motorycznego, trudności szkolne, zaburzenia zachowania. W okresie niemowlęcym mogą występować: zaburzenia odżywiania, słaby przyrost masy ciała, obniżone napięcie mięśni. W postaci łagodnej stężenie cholesterolu w surowicy krwi jest prawidłowe. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genu DHCR7.

100

DHCR7 (cały gen)

Smith-Lemli-  
Opitz, Zespół  
Smitha, Lemlego i  
Opitza (cały gen)

Zespół Smitha, Lemlego i Opitza (SLOS; znany również jako zespół RSH) jest autosomalnie recesywnie uwarunkowaną chorobą metaboliczną, charakteryzującą się występowaniem mnogich wad wrodzonych ze współistniejącym opóźnieniem rozwoju psychoruchowego. Zespół SLO spowodowany jest mutacją w genie DHCR7, kodującym reduktazę 7-dehydrocholesterolu co prowadzi do zaburzeń w biosyntezie cholesterolu. Częstość występowania tego zespołu nie jest ostatecznie znana. Na świecie występuje z częstością ok. 1:20 000 do 1:60 000. Częstość nosicielstwa wszystkich mutacji wywołujących zespół SLO w populacji polskiej wynosi od 1 na 26 do 1 na 32, natomiast częstość homozygot - od 1 na 2600 do 1 na 4000. Klasyczna postać zespołu SLO objawia się charakterystycznym, nieprawidłowym wyglądem twarzy: zmarszczki nakątne, krótki nos, małozuchwie, syndaktylią 2 i 3 palca stóp, polidaktylią pozaosiowa dłoni i/lub stóp, nieprawidłowościami zewnętrznymi narządów płciowych: małe prącie, spodiectwo, wnętrostwo, narządy obojnacze, wadami rozwojowymi narządów wewnętrznych: serce - defekt przegrody przedsionkowo-komorowej, nerki - agenezja/hipoplazja, przewód pokarmowy - zwężenie odźwiernika, choroba Hirschprunga. Inne cechy zespołu to: małogłowie, hipotrofia wewnątrzmaciczna, hipotonia mięśniowa, rozszczep podniebienia. W postaci łagodnej wady ograniczają się do występowania niewielkich cech dysmorfii twarzy, które są wyraźniej zaznaczone w okresie wczesnodziecięcym (krótki nos z zadartym czubkiem, małozuchwie). Występują również pojedyncze wady rozwojowe, małogłowie, syndaktylia 2 i 3 palca stóp, umiarkowane opóźnienie rozwoju psycho-motorycznego, trudności szkolne, zaburzenia zachowania. W okresie niemowlęcym mogą występować: zaburzenia odżywiania, słaby przyrost masy ciała, obniżone napięcie mięśni. W postaci łagodnej stężenie cholesterolu w surowicy krwi jest prawidłowe. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genu DHCR7.

101	APP	<u>Alzheimer,</u> <u>Choroba</u> <u>Alzheimera-APP</u>	<p>Choroba Alzheimera jest powoli postępującym schorzeniem otępiennym. Rozpoczyna się w wieku dorosłym, najczęściej po 65 roku życia. Objawy kliniczne wynikają z rozległego zaniku kory mózgowej. Czas trwania choroby wynosi z reguły 5-12 lat. Śmierć następuje w wyniku powikłań pozamózgowych (zapalenie płuc, odleżyny). Jest to najczęstsza w populacji ludzkiej przyczyna otępienia. Ok. 98% przypadków stanowi tzw. postać choroby o późnym początku (po 65 r.ż.). Rzadko, bo u około 2% rodzin z chorobą Alzheimera występuje tzw. postać o wczesnym początku, w której objawy pojawiają się przed 65 r.ż. Postać o wczesnym początku powodowana jest mutacjami w genach preseniliny 1 (PSEN1), preseniliny 2 (PSEN2) lub genie prekursora beta-amyloidu (APP). Od 20 do 70% wczesnych postaci choroby związanych jest z mutacją w genie PSEN1. W 10-15% przypadków mutacje dotyczą genu APP, a tylko sporadycznie występują w genie PSEN2.</p>
102	ATXN 7	<u>Ataksja</u> <u>rdzeniowo-</u> <u>mózdkowa 7</u>	<p>Ataksja rdzeniowo-mózdkowa 7 należy do dziedzicznych autoomalnie dominująco neurodegeneracyjnych chorób, które określane są obecnie jako rdzeniowo-mózdkowe ataksje (SCA). W SCA występuje duży zakres objawów klinicznych: ataksja chodu, tułowia i kończyn, dyzartria, dysfagia, zaburzenia ruchów gałek ocznych pochodzenia mózdkowego i nadjądrowego, spastyczność, objawy pozapiramidowe, neuropatia czuciowo-ruchowa, rzadko zaburzenia zwieraczy, zaburzenia funkcji poznawczych, padaczka. Objawy występują u obu płci w różnym okresie życia, najczęściej w wieku dojrzałym w 3. i 4. dekadzie życia. Przyczyną choroby jest ekspansja powtórzeń CAG w genie ATXN7 kodującym ataksynę 7.</p>
103	FXN	<u>Friedreich,</u> <u>Ataksja</u> <u>Friedreicha</u>	<p>Ataksja Friedreicha, FRDA1 (choroba Friedreicha, bezład Friedreicha, dziedziczna ataksja rdzeniowa, ang. Friedreichs ataxia) to choroba o podłożu genetycznym, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Choroba prowadzi do postępującego układu nerwowego (dróg rdzeniowo-mózdkowych, sznurów tylnych rdzenia kręgowego, dróg</p>

			<p>piramidowych i mózdzku). U około 90% chorych z ataksją Friedreicha rozwija się kardiomiopatia, najczęściej przerostowa, rzadziej rozstrzeniowa. Choroba spowodowana jest mutacją w pierwszym intronie genu FXN. W 98% przypadków jest to mutacja dynamiczna, która polega na ekspansji fragmentu intronu 1 genu (trinukleotyd GAA). W 2% przypadków jest to mutacja punktowa. W nieprawidłowym allelu genu znajduje się od 66 do 1 700 powtórzeń trójek nukleotydowych. Większość przypadków rozpoczyna się przed 20. rokiem życia, zwykle między 8 a 15 rokiem życia. Rzadziej choroba ujawnia się w dzieciństwie lub po 25 roku życia. Najczęstszy objaw to zaburzenia chodu (ataksja), później dochodzi do rozwoju ataksji w kończynach górnych i ataksji tułowia, a także zaburzeń mowy (dyzartria) oraz zaniku nerwu wzrokowego. Dodatkowo pojawiają się zaburzenia czucia (temperatury, bólu i dotyku). Badanie polega na analizie sekwencji powtórzonej w genie FXN.</p>
112	AR	<p><u>Kennedy,</u> <u>Choroba</u> <u>Kennedy'ego</u> <u>(Opuszkowo-</u> <u>rdzeniowy zanik</u> <u>mięśni)</u></p>	<p>Choroba Kennedy'ego; Opuszkowo-rdzeniowy zanik mięśni (SBMA) to choroba genetyczna, wywołana najczęściej ekspansją fragmentu trzynukleotydowego – CAG w eksonie 1 genu AR (gen receptora androgenowego, zlokalizowany na chromosomie X). Ilość nieprawidłowych powtórzeń wynosi od 38 do 62, podczas gdy w prawidłowym genie liczba ta wynosi 10-36. W obrazie choroby występuje postępująca atrofia rdzenia kręgowego i przedłużonego objawiająca się zaburzeniami ruchowymi. Obserwuje się także niewrażliwość na androgeny ujawniającą się ok. IV dekady życia. Oporność na androgeny objawia się ginekomastią, azoospermią, impotencją i zanikiem jąder u pierwotnie prawidłowo rozwiniętych i płodnych mężczyzn.</p>
124	DRPLA	<p><u>Zanik czerwienno-</u> <u>zębaty (DRPLA)</u></p>	<p>Zanik jądra zębatego, jądra czerwienego i jądra niskowzgórzowego (zanik zębatoczerwieny pallidoniskowzgórzowy, ang. dentatorubral-pallidolusian atrophy, DRPLA, choroba Naito-Oyanagi, Naito-Oyanagi disease) – uwarunkowana genetycznie choroba neurologiczna, przypominająca obrazem klinicznym</p>

			<p>dziedziczne ataksje rdzeniowo-mózdzkowe. Choroba jest niezwykle rzadka u rasy białej, ale w populacji japońskiej DRPLA występuje z częstością 0,2-0,7:100.000 i jest tam przypuszczalnie najczęstszą dziedziczną postacią ataksji.</p> <p>DRPLA wywołany jest przez mutacje dynamiczne polegające na wzroście liczby trójnukleotydowych powtórzeń CAG w locus 12p13.31 w genie DRPLA kodującym białko atrofinę-1. Na obraz choroby składają się ataksja, choreoatetoz, otępienie. W postaci ujawniającej się w dzieciństwie obserwuje się opóźnienie umysłowe, zaburzenia zachowania, mioklonie i padaczkę. Opisywano też zwyrodnienie nabłonka rogówki. W badaniach obrazowych i w autopsji stwierdza się złożone zaniki w mózgowiu, obejmujące jądro czerwienne, gałkę bladą, jądro Luysa w niskowzgorzu i jądro zębate mózdzku. Początek choroby opisywano między 1. a 62. rokiem życia, średnio jest to 30. rok życia. Badanie polega na analizie sekwencji powtórzonej w genie DRPLA</p>
--	--	--	--

### 3 OKULISTYKA

80	<p>ATP7B; ATP1A2, ATPase, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> TRANSPORTING, ALPHA-2 POLYPEPTIDE;</p>	<p><b><u>Wilson,</u></b> <b><u>Choroba</u></b> <b><u>Wilsona</u></b> <b><u>(zwyrodnienie</u></b> <b><u>wątrobowo-</u></b> <b><u>soczewkowe)</u></b></p>	<p>Choroba Wilsona (zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe)</p> <p>Choroba Wilsona jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem metabolizmu miedzi w organizmie, występującym z częstością 1 na 30000 urodzeń. Przyczynę schorzenia stanowią mutacje genu ATP7B zlokalizowanego na chromosomie 13. Badanie eksonu 14 genu ATP7B pozwala na wykrycie mutacji H1069Q, która jest najczęstszą mutacją w populacji europejskiej, w tym także polskiej. Stanowi ona ok. 73% wszystkich mutacji w genie ATP7B. U większości pacjentów wczesne rozpoznanie choroby i rozpoczęcie terapii pozwala zapobiec uszkodzeniu narządów przez odkładającą się w nich miedź. Badanie nosicielstwa mutacji w genie ATP7B można przeprowadzić także wśród krewnych pacjenta cierpiącego na chorobę Wilsona, co umożliwia ewentualne</p>
----	---	---	--

			wdrożenie leczenia jeszcze w bezobjawowej fazie choroby.
153	MTND1, COMPLEX I, SUBUNIT ND1; MTND4, COMPLEX I, SUBUNIT ND4; MTND6, COMPLEX I, SUBUNIT ND6;	<u>Leber,</u> <u>neuropatia</u> <u>Lebera, zanik</u> <u>nerwów</u> <u>wzrokowych</u> <u>(LHON)</u>	Dziedziczna neuropatia (zanik) nerwów wzrokowych Lebera jest chorobą powodującą w ciągu kilku tygodni ciężkie pogorszenie ostrości wzroku najpierw jednego, potem drugiego oka. Pierwsze tygodnie choroby (tzw. ostra faza) charakteryzują się występowaniem okołotarczowej mikroangiopatii teleangiektatycznej, traktowanej często jako zapalenie tarczy nerwu wzrokowego. Choroba występuje najczęściej w wieku 15-30 lat (w 85% u mężczyzn), mających zwykle chorych krewnych w rodzinie matki (tylko 1/7 przypadków to przypadki sporadyczne). LHON dziedziczy się w sposób mitochondrialny i powodowana jest przez typowe mutacje punktowe mtDN
166		<u>Best, Choroba</u> <u>Besta</u> <u>(żółtkowata</u> <u>dystrofia plamki)</u>	Choroba Besta powoduje odkładanie się charakterystycznych złogów lipofuscyny w plamce już od pierwszej dekady życia. Wygląd złogów podlega jednak ewolucji. Pogorszenie centralnej ostrości wzroku następuje jednak później, a widzenie może być stabilne przez dziesiątki lat. Choroba rozpoznawana jest na podstawie charakterystycznego obrazu dna oka oraz typowych wyników badania elektrookulograficznego. Choroba Besta dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący, co oznacza 50% ryzyko powtórzenia się choroby u potomstwa osoby chorej.
167		<u>Stargardt,</u> <u>Choroba</u> <u>Stargardta i dno</u> <u>żółtoplamiste</u> <u>(młodzieńcze</u> <u>zwyrodnienie</u> <u>plamki)</u>	Choroba Stargardta, należąca do grupy tzw. dystrofii plamki, występuje w populacji ogólnej z częstością około 1 na 10.000 osób i polega na powolnym, niepoddającym się leczeniu, stopniowym pogarszaniu się centralnej ostrości wzroku, niekiedy z zaburzeniami widzenia barwnego i światłowstrętem. Najszybszy spadek ostrości wzroku obserwuje się w pierwszych latach choroby (najczęściej między 10 a 20r.ż.), zwykle jednak nie prowadzi ona do całkowitej ślepoty. Niekiedy w obrazie klinicznym dominują żółtawe cętki widoczne na dnie oka – wówczas choroba nazywana jest dnem żółtoplamistym. U innych pacjentów, objawy okulistyczne skłaniają do postawienia rozpoznania dystrofii czopkowo-pręcikowej.

			<p>Choroba Stargardta powodowana jest mutacjami genu ABCR i dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny, co oznacza, że istnieje 25% ryzyka powtórzenia się choroby u rodzeństwa osoby chorej, zaś bardzo niskie ryzyko (poniżej 1%) wystąpienia choroby również u jej potomstwa.</p>
168		<p><u>Dystrofie rogówki</u></p>	<p>Dystrofie rogówki stanowią heterogenną klinicznie i genetycznie grupę chorób, polegających na odkładaniu się nieprawidłowych złogów w różnych warstwach rogówki. Choroby mają zróżnicowane nasilenie – od bardzo łagodnych, nie powodujących subiektywnych dolegliwości pacjenta, do bardzo ciężkich, prowadzących nawet do ślepoty. Okulista stwierdza występowanie zmętnień o różnej morfologii i intensywności, zlokalizowanych w różnych warstwach rogówki. Większość dystrofii rogówki (np. dystrofie kraciaste, ziarniste, polimorficzne tylnie i inne) dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący (50% ryzyka, że choroba powtórzy się u potomstwa osoby chorej, bez względu na płeć), choć część z nich (np. dystrofie plamkowate) wykazuje dziedziczenie autosomalne recesywne (25% ryzyka, że choroba powtórzy się u rodzeństwa).</p>
169		<p><u>Wrodzona stacjonarna ślepotą nocną (CSNB)</u></p>	<p>Wrodzona ślepotą zmierzchowa to grupa wrodzonych, dziedzicznych chorób siatkówki, które niemal zawsze charakter stacjonarny i nie prowadzą do utraty wzroku. Zmiany chorobowe dotyczą przede wszystkim pręcików, a więc komórek siatkówki odpowiedzialnych za widzenie skotopowe (zmierzchowe i nocne), zaś funkcja czopków – odpowiedzialnych za widzenie fotopowe (dzienne), rozpoznawanie barw i widzenie precyzyjne – jest zwykle prawidłowa. Tym niemniej, znana jest rzadka postać choroby związana z wrodzonym oczopląsem i niską od urodzenia ostrością wzroku. W tej grupie chorób, znanych jest kilka możliwych sposobów dziedziczenia: sprzężone z chromosomem X recesywne (najczęstsze), autosomalne recesywne i autosomalne dominujące.</p>

170		<p><u>Leber,</u> <u>Wrodzona</u> <u>ślepotą Lebera</u> <u>(LCA)</u></p>	<p>Wrodzona ślepotą Lebera (nie mylić z zanikiem nerwów wzrokowych Lebera !) to grupa wrodzonych, dziedzicznych chorób siatkówki, stanowiących najczęstszą przyczynę ślepoty i znacznego upośledzenia widzenia u małych dzieci. Choroba charakteryzuje się: ciężkim, wrodzonym upośledzeniem widzenia, oczopląsem wrodzonym, leniwą reakcją źrenic na światło, słabymi lub nieobecnymi zapisami badań elektrofizjologicznych. Ponadto, obserwuje się: światłowstręt, nadwzroczność, stożek rogówki, rozwijające się z czasem zmiany barwnikowe na dnie oczu, zapadnięcie gałek ocznych, hipoplazję środkowej części twarzy, a w niektórych postaciach choroby niedosłuch, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego i powiększenie wątroby. Wrodzona ślepotą Lebera dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Oznacza to, że istnieje 25% ryzyko powtórzenia się choroby u każdego kolejnego rodzeństwa osoby chorej. Natomiast ryzyko wystąpienia choroby u ew. przyszłego potomstwa osób chorych jest niskie (znacznie poniżej 1%)</p>
171		<p><u>Kjer, Zanik</u> <u>nerwów</u> <u>wzrokowych</u> <u>typu Kjera</u> <u>(ADOA)</u></p>	<p>Zanik nerwów wzrokowych typu Kjera powoduje stopniowe pogarszanie się ostrości wzroku, w około 60% przypadków już w pierwszej dekadzie życia. Towarzyszy mu częściowe lub całkowite zblednięcie tarczy nerwów wzrokowych, zaburzenia widzenia barwnego i mroczki w polu widzenia. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący z różnorodną ekspresją, a w nielicznych rodzinach nawet z przypadkami braku penetracji.</p>
173		<p><u>Usher, Zespół</u> <u>Ushera</u></p>	<p>Zespół Ushera charakteryzuje się współwystępowaniem ciężkiego, wrodzonego niedosłuchu (głuchoty) typu odbiorczego oraz zwyrodnienia barwnikowego siatkówki, manifestującego się ślepotą zmierzchową, postępującym zawężeniem pola widzenia oraz typowymi objawami okulistycznymi (zwł. skupiskami barwnika na siatkówce). Zespół Ushera dziedziczy się zwykle w sposób autosomalny recesywny (25% ryzyka powtórzenia się choroby u rodzeństwa osób chorych), choć znane są rzadkie przypadki choroby dziedziczone w sposób recesywny sprzężony z chromosomem</p>

			X.
174		<u>Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki</u> <u>dziedziczone autosomalnie dominująco</u> <u>(ADRP)</u>	<p>Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (retinitis pigmentosa, RP) to grupa wrodzonych, dziedzicznych chorób siatkówki, występujących z częstością 1 na 4000 osób. Mają one charakter wolno postępujący i nie poddają się leczeniu.</p> <p>Choroba manifestuje się przede wszystkim ślepotą zmierzchową, postępującym zawężeniem pola widzenia oraz typowymi objawami okulistycznymi (złogi barwnika na siatkówce, zwężenie naczyń, błądź tarczy nerwów wzrokowych). I choć dominują zwykle początkowo zmiany obwodowe siatkówki, to u części chorych obserwuje się też różnorodne zmiany w obrębie plamki (makulopatia zanikowa, celofanowa lub torbielowaty obrzęk plamki) oraz inne objawy okulistyczne (takie jak zaćma podtorebkowa tylna, stożek rogówki, jaskra i inne). W przypadku RP możliwych jest kilka sposobów dziedziczenia - częste: autosomalne dominujące, autosomalne recesywne i sprzężone z chromosomem X recesywne oraz bardzo rzadkie: sprzężone z chromosomem X dominujące i dwugenowe.</p>
175		<u>Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki</u> <u>dziedziczone autosomalnie recesywnie</u> <u>(ARRP)</u>	<p>Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (retinitis pigmentosa, RP) to grupa wrodzonych, dziedzicznych chorób siatkówki, występujących z częstością 1 na 4000 osób. Mają one charakter wolno postępujący i nie poddają się leczeniu.</p> <p>Choroba manifestuje się przede wszystkim ślepotą zmierzchową, postępującym zawężeniem pola widzenia oraz typowymi objawami okulistycznymi (złogi barwnika na siatkówce, zwężenie naczyń, błądź tarczy nerwów wzrokowych). I choć dominują zwykle początkowo zmiany obwodowe siatkówki, to u części chorych obserwuje się też różnorodne zmiany w obrębie plamki (makulopatia zanikowa, celofanowa lub torbielowaty obrzęk plamki) oraz inne objawy okulistyczne (takie jak zaćma podtorebkowa tylna, stożek rogówki, jaskra i inne). W przypadku RP możliwych jest kilka sposobów dziedziczenia - częste: autosomalne dominujące, autosomalne recesywne i sprzężone z chromosomem X recesywne oraz bardzo rzadkie: sprzężone z chromosomem X</p>

dominujące i dwugenowe.

## 4 ORTOPEDIA

3	FBN1, FIBRILLIN 1	<b><u>Marfan, zespół (MFS)</u></b>	Zespół Marfana - stosunkowo częsta choroba genetyczna tkanki łącznej, charakteryzująca się dużą zmiennością fenotypową którą charakteryzują: objawy kostno-stawowe: dolichostenomelia (wydłużenie palców), dolichocefalia (wydłużenie czaszki), zniekształcenie klatki piersiowej, boczne skrzywienie kręgosłupa, arachnodaktylia (pająkowatość palców) oraz wiotkość stawów, wady w układzie krążenia: poszerzenie aorty wstępującej, prowadzące do powstania tętniaka aorty, wypadanie płatków zastawki dwudzielnej, komorowe zaburzenia rytmu serca, wady narządu wzroku: krótkowzroczność, podwichnięcie soczewki, odwarstwienie siatkówki. Częstość występowania Zespołu Marfana ocenia się na około 1,5-10/100 000 osób.
22	FGFR3 (e7)	<b><u>Dysplazja tanatoforyczna</u></b>	Dysplazja tanatoforyczna (inaczej dysplazja śmiertelna) jest jedną z najczęstszych letalnych dysplazji kostnych. Choroba spowodowana jest mutacjami w genie FGFR3. Mutacja R248RC odpowiada za ok. 60% przypadków choroby.
27	HOXD13	<b><u>Brachydaktylia typu E</u></b>	Izolowana brachydaktylia typu E polega na skróceniu III, IV i V-tych kości śródreżca i/lub śródstopia.
28	HOXD13	<b><u>Brachydaktylia typu D</u></b>	Izolowana brachydaktylia typu D polega na skróceniu i poszerzeniu kciuków i/lub paluchów.
29	GDF5	<b><u>Brachydaktylia typu C</u></b>	Brachydaktylia typu C (BDC) polega na skróceniu palców 2, 3 i 5 dłoni (skróceniu ulegają przede wszystkim środkowe paliczki palców). Wadzie towarzyszyć może symfalangizm palców dłoni. BDC powodowana jest mutacjami genu GDF5 lub BMPR1B.

30	ROR2	<b><u>Brachydaktylia</u></b> <b><u>typu B (gen ROR2)</u></b>	W brachydaktylii typu B występuje skrócenie (lub brak) paliczek dalszych palców dłoni i stóp. Niedorozwojowi paliczek dalszych towarzyszy niedorozwój płytek paznokciowych. Choroba uwarunkowana jest mutacjami w genie ROR2 i dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący.
31	GDF5; AZF	<b><u>Brachydaktylia</u></b> <b><u>typu A2</u></b>	Brachydaktylia typu A2 polega na skróceniu paliczek środkowych palców 2 i 5 dłoni.
32	IHH	<b><u>Brachydaktylia</u></b> <b><u>typu A1</u></b>	Brachydaktylia typu A1 polega na skróceniu środkowych paliczek wszystkich palców dłoni.
33	NOG	<b><u>Brachydaktylia</u></b> <b><u>typu B - postać atypowa (gen NOG)</u></b>	Brachydaktylia typu B (BDB) może być w rzadkich przypadkach uwarunkowana mutacjami w genie NOG.
40	RUNX2	<b><u>Dysplazja</u></b> <b><u>obojczykowo-</u></b> <b><u>czaszkowa</u></b>	Dysplazja obojczykowo-czaszkowa (ang. cleidocranial dysplasia) jest jedną z częstszych dysplazji kostnych, w której obserwuje się niedorozwój lub całkowity brak obojczyków, opóźnione zarastanie szwów czaszkowych, wydatne czoło i hiperteloryzm. Choroba spowodowana jest mutacjami w genie RUNX2. Dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący.
44	TBX3	<b><u>Zespół</u></b> <b><u>łokciowo-</u></b> <b><u>sutkowy</u></b>	Zespół łokciowo-sutkowy jest rzadką chorobą genetyczną, w której obok oligodaktylii łokciowej stwierdza się niedorozwój gruczołów apokrynowych (niedorozwój sutków, niedorozwój gruczołów potowych ze zmniejszoną potliwością), a także rzadziej zarośnięcie odbytu i wady ze strony układu moczowo-płciowego. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący.
62	COMP	<b><u>Dysplazja</u></b> <b><u>wielonasadowa</u></b>	Dysplazja wielonasadowa (MED ang. multiple epiphyseal dysplasia) jest należąca do dysplazji kostnych chorobą genetyczną. Głównym objawem jest niskorosłość, skrócenie palców i nieprawidłowe nasady. Dysplazja wielonasadowa wykazuje heterogenność pod względem molekularnym i

			spowodowana jest mutacjami w genach kodujących łańcuchy kolagenowe oraz w genie COMP. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej eksonów 10,11,12,13,14,15 i 16 COMP, w których mutacje odpowiadają za ok. 30% przypadków choroby.
93	MYCN	<b><u>Feingold,</u></b> <b><u>Zespół</u></b> <b><u>Feingolda</u></b>	Zespół Feingolda (zespół oczno-palcowo-przelykowo-dwunastniczy, jest to rzadki zespół wad wrodzonych o dziedziczeniu autosomalnym dominującym. W obrazie klinicznym zespołu Feingolda stwierdza się małowłowie, nieprawidłowości budowy palców (brachymezofalangię i klinodaktylię 2. i 5. palca dłoni, syndaktylia 2. i 3., 4. i 5. palca stóp), zarosnięcie przewodu pokarmowego (zwłaszcza przelyku, rzadziej dwunastnicy), a także dyskretne cechy dysmorfii twarzy. Niekiedy występuje łagodna niepełnosprawność intelektualna. Choroba uwarunkowana jest mutacjami w genie MYCN . Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genu MYCN.
120	HOXA11	<b><u>Kościorost</u></b> <b><u>promieniowo-</u></b> <b><u>łokciowy</u></b>	Kościorost promieniowo-łokciowy Wyróżnia się dwa typy Kościorostu promieniowo-łokciowego. W typie pierwszym stwierdza się 2-6cm zrost pomiędzy kością promieniową i łokciową w części proksymalnej oraz brak głowy promieniowej. W typie drugim następuje zrost kości w części dystalnej nasady kości promieniowej oraz wrodzona dyslokacja głowy promieniowej. Oba typy charakteryzują się ograniczoną możliwością wewnętrżnej i zewnętrżnej rotacji przedramienia. Dodatkowo w typie drugim wyprost w łokciu jest ograniczony. Kościorost promieniowo-łokciowy spowodowany jest mutacją w genie HOXA11 i dziedziczony autosomalnie dominująco. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genu HOXA11.

## **5 OTOLARYNGOLOGIA**

59	GJB2; gap junction protein beta-2	<b><u>Głuchota</u></b> <b><u>wrodzona,</u></b>	Izolowana postać głuchoty (DFNB1) jest uwarunkowaną genetycznie chorobą, której nie towarzyszą dodatkowe
----	-----------------------------------	---	--

		<p><b><u>DFNB1</u></b>  <b><u>(badanie</u></b>  <b><u>mutacji 35delG)</u></b></p>	<p>zaburzenia i stanowi ona 70% wszystkich dziedzicznych form uszkodzenia słuchu. Polega na nieodwracalnym uszkodzeniu funkcji ślimaka, a utrata słuchu ma początek w okresie prelingwalnym i jest zazwyczaj głęboka. Kluczowym genem związanym z patogenezą niedosłuchu, ze względu na dużą częstość występowania mutacji, jest gen GJB2 kodujący białko połączenia szczelinowego - koneksynę 26.</p>
--	--	---	--

## **6 ONKOLOGIA**

7	BRCA1	<p><b><u>Rak piersi i/lub</u></b>  <b><u>jajników -</u></b>  <b><u>genetyczna</u></b>  <b><u>predyspozycja,</u></b>  <b><u>BRCA1</u></b>  <b><u>5382insC,</u></b>  <b><u>4153delA, C61G</u></b></p>	<p>Klinicznie silna genetyczna predyspozycja do raka sutka i/lub jajnika jest na ogół związana z konstytucyjnymi mutacjami w genach BRCA1 lub BRCA2 i ujawnia się najczęściej w postaci zespołów tzw. dziedzicznego raka piersi specyficznego narządowo (hereditary breast cancer- site specific HBC-ss), dziedzicznego raka piersi-jajnika (hereditary breast-ovarian cancer HBOC) oraz dziedzicznego raka jajnika specyficznego narządowo (hereditary ovarian cancer HOC). W Polsce, za najczęstszą przyczynę występowania wysokiej, genetycznie uwarunkowanej predyspozycji do rozwoju raka sutka i/lub jajnika uznaje się nosicielstwo trzech powtarzalnych mutacji genu BRCA1: 5382insC, 4153delA, 300T/G.</p>
10	CHEK2	<p><b><u>Rak piersi i/lub</u></b>  <b><u>jajnika, jelita</u></b>  <b><u>grubego,</u></b>  <b><u>prostaty, nerki,</u></b>  <b><u>tarczycy -</u></b>  <b><u>genetyczna</u></b>  <b><u>predyspozycja,</u></b>  <b><u>CHEK2</u></b>  <b><u>(1100delC,</u></b>  <b><u>IVS2+1GA,</u></b>  <b><u>I157T)</u></b></p>	<p>Zmiany skracające białko CHEK2 (1100delC i IVS2+1GA) zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi (częściej rak zrazikowy) ok. 2,4-krotnie i występują w ok. 2,5% wszystkich raków piersi, zwiększają ryzyko raka prostaty ok. 2,3-krotnie i występują w ok. 2,5% wszystkich raków prostaty oraz ok. 5% rodzinnych raków prostaty; ryzyko raka prostaty jest zwiększone około 5-krotnie, jeśli w rodowodzie wystąpił rak prostaty wśród krewnych I°. Zwiększają także raka brodawkowego tarczycy ok. 5-krotnie oraz występują w ok. 4% wszystkich raków brodawkowatych tarczycy. Zmiana typu „missense” I157T w obrębie genu CHEK2 zwiększa ryzyko</p>

			<p>zachorowania na raka piersi ok. 1,5-krotnie i występuje w ok. 7% raków piersi; raka prostaty ok. 1,6-krotnie i występuje w ok. 8% wszystkich raków prostaty oraz ok. 12% rodzinnych raków prostaty; ryzyko raka prostaty jest zwiększone około 3-krotnie, gdy w rodowodzie wystąpił rak prostaty wśród krewnych I° ponadto zwiększa ryzyko raka brodawkowego tarczycy ok. 2-krotnie, raka nerki ok. 2-krotnie (występuje w ok. 10% raków nerki), raka jelita grubego ok. 2-krotnie oraz raka jajnika o niskim stopniu morfologicznej złośliwości ok. 2-krotnie (występuje w ok. 10% raków jajnika G1 oraz nowotworów jajnika o granicznej złośliwości ok. 2,5-krotnie)</p>
16	NOD2 (3020insC)	<p><b><u>Rak jelita grubego, piersi i/lub jajnika - genetyczna predyspozycja, NOD2(3020insC)</u></b></p>	<p>Zmiana 3020insC w obrębie genu NOD2 zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi DCIS w wieku poniżej 50 r.ż. ok. 5-krotnie i występuje w ok. 8% wszystkich raków piersi. Zwiększa ryzyko raka jelita grubego ponad 2-krotnie w wieku powyżej 60 r.ż. i występuje w ok. 15% wszystkich raków jelita grubego, zwiększa ryzyko raka płuc ok. 2-krotnie i występuje w ok. 12% wszystkich raków płuc a także zwiększa ryzyko raka jajnika ok. 1,5-krotnie i występuje w ok. 11% wszystkich raków jajnika.</p>
20	NBS1	<p><b><u>Rak piersi, jajnika, prostaty - genetyczna predyspozycja, NBS1(657del5)</u></b></p>	<p>Zmiana 657del5 w obrębie genu NBS1 zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi ok. 2-krotnie i występuje w ok. 1% wszystkich raków piersi; raka prostaty ok. 4-krotnie i występuje w ok. 3% wszystkich raków prostaty a także ok. 9% rodzinnych raków prostaty; ryzyko raka prostaty jest zwiększone około 15-krotnie, jeśli w rodowodzie wystąpił rak prostaty wśród krewnych I°.</p>
21	CDKN2A (p16)	<p><b><u>Czerniak, raka płuc, raka jelita grubego - genetyczna predyspozycja, CDKN2A (p16)</u></b></p>	<p>Zmiana A148T w obrębie genu CDKN2A (p16) zwiększa ryzyko zachorowania na czerniaka złośliwego ok. 2-krotnie i występuje w ok. 7% wszystkich czerniaków złośliwych ryzyko raka piersi (częściej DCIS) poniżej 50 roku życia ok. 1,5-krotnie i występuje w ok. 5% raków piersi poniżej 50 roku życia. Ponad to zwiększa ryzyko raka płuc ok. 2-krotnie (występuje w ok. 7% wszystkich raków płuc) oraz raka jelita grubego ok. 1,5-krotnie</p>

			(występuje w ok. 5% wszystkich raków jelita grubego)
55	BRCA2	<b><u>Rak piersi - genetyczna predyspozycja, BRCA2 (C5792T)</u></b>	Zmiana C5972T genu BRCA2 zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi DCIS poniżej 50 roku życia ok. 3-krotnie natomiast homozygotyczne nosicielstwo tej zmiany (homozygoty TT) zwiększa ryzyko raka piersi poniżej 50 roku życia ok. 5-krotnie; zmiana ta występuje w ok. 6% raków piersi poniżej 50 roku życia
56	CYP1B1	<b><u>Rak piersi - genetyczna predyspozycja, CYP1B1(C142G, G355T, G4326C)</u></b>	Homozygotyczne nosicielstwo zmiany 355T/T w obrębie genu Cyp1B1 zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi ok.2 krotnie.
157	TP53	<b><u>Li-Fraumeni zespół</u></b>	Zespół Li-Fraumeni jest dziedzicznym w sposób autosomalny dominujący zespołem predyspozycji do nowotworów. U chorych występuje zwiększona podatność na nowotwory tkanek miękkich, raka piersi, mózgu, kory nadnerczy, białaczki.
158	TP53	<b><u>Li-Fraumeni zespół</u></b>	Zespół Li-Fraumeni jest dziedzicznym w sposób autosomalny dominujący zespołem predyspozycji do nowotworów. U chorych występuje zwiększona podatność na nowotwory tkanek miękkich, raka piersi, mózgu, kory nadnerczy, białaczki.
159	RET	<b><u>Rak rdzeniasty tarczycy, MEN2A, MEN2B</u></b>	Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) jest neuroendokrynnym nowotworem złośliwym, wywodzącym się z okołopęcherzykowych komórek C. Rak rdzeniasty tarczycy występuje w postaci sporadycznej oraz dziedzicznej, której wystąpienie związane jest z obecnością mutacji protoonkogenu RET. Dziedziczny RRT może być jedynym objawem choroby mówi się wówczas o rodzinnym raku rdzeniastym tarczycy, częściej jednak dziedziczny RRT jest objawem zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 Zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A (MEN 2A), zwany również zespołem Sipple'a, charakteryzuje się skojarzeniem RRT z guzami chromochłonnymi nadnerczy i

			gruczolakami lub hiperplazją przytarczyc. W Zespole MEN 2B rak rdzeniasty tarczycy rozwija się najszybciej, jeszcze u małych dzieci. Guzy chromochłonne nadnerczy występują później i ujawniają się u około połowy chorych, natomiast nadczynność przytarczyc nie występuje.
160	RET	<b><u>Rak rdzeniasty tarczycy, MEN2A, MEN2B</u></b>	Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) jest neuroendokrynnym nowotworem złośliwym, wywodzącym się z okołopęcherzykowych komórek C. Rak rdzeniasty tarczycy występuje w postaci sporadycznej oraz dziedzicznej, której wystąpienie związane jest z obecnością mutacji protoonkogenu RET. Dziedziczny RRT może być jedynym objawem choroby mówi się wówczas o rodzinnym raku rdzeniastym tarczycy, częściej jednak dziedziczny RRT jest objawem zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 Zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A (MEN 2A), zwany również zespołem Sipple'a, charakteryzuje się skojarzeniem RRT z guzami chromochłonnymi nadnerczy i gruczolakami lub hiperplazją przytarczyc. W Zespole MEN 2B rak rdzeniasty tarczycy rozwija się najszybciej, jeszcze u małych dzieci. Guzy chromochłonne nadnerczy występują później i ujawniają się u około połowy chorych, natomiast nadczynność przytarczyc nie występuje.
164	MUTYH	<b><u>Rodzinna polipowatość jelita grubego-recesywna</u></b>	Recesywna polipowatość jelita grubego jest dziedziczną autosomalnie recesywnie predyspozycją do występowania licznych polipów w jelicie grubym, których liczebność nie przekracza jednak na ogół 100. Za chorobę odpowiedzialne są mutacje genu MUTYH. Bialleliczna obecność mutacji w genie MUTYH zwiększa 93-krotnie ryzyko wystąpienie raka jelita grubego ponadto zwiększone jest ryzyko raka endometrium.
165	BRCA1	<b><u>Rak piersi i/lub jajników, predyspozycja, BRCA1 3819del5</u></b>	Klinicznie silna genetyczna predyspozycja do raka sutka i/lub jajnika jest na ogół związana z konstytucyjnymi mutacjami w genach BRCA1 lub BRCA2 i ujawnia się najczęściej w postaci zespołów tzw. dziedzicznego raka piersi specyficznego narządowo (hereditary breast cancer- site specific HBC-ss), dziedzicznego raka piersi-jajnika (hereditary breast-ovarian

			<p>cancer HBOC) oraz dziedzicznego raka jajnika specyficznego narządowo (hereditary ovarian cancer HOC). W Polsce, za najczęstszą przyczynę występowania wysokiej, genetycznie uwarunkowanej predyspozycji do rozwoju raka sutka i/lub jajnika uznaje się nosicielstwo trzech powtarzalnych mutacji genu BRCA1: 5382insC, 4153delA, 300T/G. W wielkopolsce ze zwiększoną częstością występuje mutacja 3819del5 genu BRCA1.</p>
211	BRCA2; CHEK2; NBS1; CYP1B1	<p><b><u>Rak piersi, Genetyczna predyspozycja do raka piersi - panel I (test wielogenowy uzupełniający)</u></b></p>	<p>Zmiana C5972T genu BRCA2 zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi DCIS poniżej 50 roku życia ok. 3-krotnie natomiast homozygotyczne nosicielstwo tej zmiany (homozygoty TT) zwiększa ryzyko raka piersi poniżej 50 roku życia ok. 5-krotnie; zmiana ta występuje w ok. 6% raków piersi poniżej 50 roku życia. Zmiany skracające białko CHEK2 (1100delC i IVS2+1GA) zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi (częściej rak zrazikowy) ok. 2,4-krotnie i występują w ok. 2,5% wszystkich raków piersi, zmiana typu „missense” I157T w obrębie genu CHEK2 zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi ok. 1,5-krotnie i występuje w ok. 7% raków piersi. Zmiana 657del5 w obrębie genu NBS1 zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi ok. 2-krotnie i występuje w ok. 1% wszystkich raków piersi. Homozygotyczne nosicielstwo zmian 142 G/G; 355T/T ; 4326C/C w obrębie genu Cyp1B1 zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi ok.2.</p>
212	BRCA1; BRCA2; CHEK2; CYP1B1; NBS1	<p><b><u>Rak piersi, Genetyczna predyspozycja do raka piersi - panel II (test wielogenowy)</u></b></p>	<p>Klinicznie silna genetyczna predyspozycja do raka sutka i/lub jajnika jest na ogół związana z konstytucyjnymi mutacjami w genach BRCA1 lub BRCA2 i ujawnia się najczęściej w postaci zespołów tzw. dziedzicznego raka piersi specyficznego narządowo (hereditary breast cancer- site specific HBC-ss), dziedzicznego raka piersi-jajnika (hereditary breast-ovarian cancer HBOC) oraz dziedzicznego raka jajnika specyficznego narządowo (hereditary ovarian cancer HOC). W Polsce, za najczęstszą przyczynę występowania wysokiej, genetycznie uwarunkowanej predyspozycji do rozwoju raka sutka i/lub jajnika uznaje się nosicielstwo trzech powtarzalnych mutacji genu BRCA1: 5382insC, 4153delA, 300T/G. Zmiana C5972T</p>

			<p>genu BRCA2 zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi DCIS poniżej 50 roku życia ok. 3-krotnie natomiast homozygotyczne nosicielstwo tej zmiany (homozygoty TT) zwiększa ryzyko raka piersi poniżej 50 roku życia ok. 5-krotnie; zmiana ta występuje w ok. 6% raków piersi poniżej 50 roku życia. Zmiany skracające białko CHEK2 (1100delC i IVS2+1GA) zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi (częściej rak zrazikowy) ok. 2,4-krotnie i występują w ok. 2,5% wszystkich raków piersi, zmiana typu „missense” I157T w obrębie genu CHEK2 zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi ok. 1,5-krotnie i występuje w ok. 7% raków piersi. Zmiana 657del5 w obrębie genu NBS1 zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi ok. 2-krotnie i występuje w ok. 1% wszystkich raków piersi. Homozygotyczne nosicielstwo zmian 142 G/G; 355T/T ; 4326C/C w obrębie genu Cyp1B1 zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi ok.2.</p>
--	--	--	---

## 7 PEDIATRIA

4	FGFR3; FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR 3	<u><b>Achondroplazja (ACH)</b></u>	<p>Achondroplazja jest to choroba genetyczna dziedziczona autosomalnie, dominująco, objawiająca się zaburzeniami rozwoju szkieletu (upośledzenie kostnienia śródchrzęstnego). Osoby dotknięte chorobą charakteryzują się wyraźną niskorosłością (karłowatość), zaburzonym rozwojem kostno-szkieletowym (zaburzenie proporcji ciała, skrócenie długości kończyn w stosunku do długości tułowia, kyfoza kręgosłupa w odcinku lędźwiowym, szpotawość kolan), charakterystycznym dysmorfizmem twarzy. Rozwój intelektualny chorych jest prawidłowy, w wyjątkowych przypadkach obserwuje się obniżenie intelektu u pacjentów, u których achondroplazji towarzyszy również wodogłowie. Aktualnie, rozpoznawanych jest ponad 100 dysplazji szkieletowych odpowiedzialnych z zaburzenia wzrostu. Większość z nich to choroby rzadkie, a specyficzny fenotyp achondroplazji na ogół możliwy jest do odróżnienia na podstawie badania przedmiotowego oraz zdjęć radiograficznych. Podobny obraz kliniczny związany jest z hypochondroplazją (również mutacje w genie FGFR3) lub pseudoachondroplazją (odmienne podłoże molekularne). W przypadkach trudnych diagnostycznie rozstrzyga wynik badania molekularnego.</p>
---	--	------------------------------------	--

5	FGFR3; FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR 3	<u>Hypochondroplazja (HCH), badanie sześciu najczęstszych mutacji w genie FGFR3</u>	<p>Hypochondroplazja - autosomalna, dominująca dysplazja szkieletowa, którą charakteryzuje niskorosłość, dysproporcje rąk i nóg, szerokie dłonie i stopy, makrocefalia.</p>
6	FMR1; FRAGILE X MENTAL RETARDATION GENE	<u>Fra-X, Zespół łamliwego chromosomu X (prescreening)</u>	<p>Zespół fraX charakteryzuje się stosunkowo wysoką częstością w populacji: 1/4000 mężczyzn i 1/7000 kobiet i stanowi 15-25% wszystkich przypadków niepełnosprawności intelektualnej (NI) sprzężonej z chromosomem X (2-2,5% wszystkich mężczyzn z NI). Przyczyną zespołu FraX jest mutacja dynamiczna w genie FMR1 polegająca za zwielokrotnieniu (ekspansji) trójki nukleotydów CGG. Ekspansja powtórzeń CGG (200) powoduje hipermetylację regionu promotorowego genu FMR1, co skutkuje wyciszeniem transkrypcyjnym genu. Dziś dzięki znajomości podłoża genetycznego zespołu, możliwa jest zakrojona na szeroką skalę diagnostyka fraX, którą wykonuje się rutynowo w przypadku podejrzenia tego zespołu.</p>
9	SNRPN; SMALL NUCLEAR RIBONUCLEOPROTEIN POLYPEPTIDE N;	<u>Prader-Willi, zespół PWS (test metylacji DNA, badanie disomii jednorodzicielskiej - analiza locus SNRPN)</u>	<p>Na obraz kliniczny choroby składają się niski wzrost, upośledzenie umysłowe, niedorozwój narządów płciowych (hipogonadyzm) oraz otyłość spowodowana mniejszym niż u zdrowych ludzi zapotrzebowaniem energetycznym przy jednoczesnym ciągłym niepohamowanym uczuciu głodu. Uważa się, że zespół Pradera-Williego jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną przyczyną dużej otyłości. Częstość występowania zespołu ocenia się na 1:10 000-1:25 000 żywych urodzeń.</p>
11	MECP2; METHYL-CpG-BINDING PROTEIN 2	<u>Rett, zespół Retta (badanie sekwencji kodującej genu MECP2)</u>	<p>Zespół Retta jest ciężkim, kompleksowym schorzeniem neurologicznym. Występuje głównie u dziewczynek i kobiet. Mimo, że objawy zespołu Retta mogą być początkowo niezauważalne, pojawiają się w kilka miesięcy po urodzeniu i stają się bardziej widoczne w drugim roku życia. Osoby cierpiące na zespół Retta są fizycznie głęboko niepełnosprawne i całkowicie uzależnione od pomocy otoczenia przez całe życie. Choroba pojawia się u dziewczynek z częstotliwością od 1:10.000 do 1:23.000 żywych urodzeń. Dla większości mężczyzn jest wadą letalną i prowadzi do śmierci na etapie rozwoju płodowego, a jeżeli dziecko się urodzi jest bardzo upośledzone i umiera w niedługi czas po urodzeniu. U dziewczynek zwraca uwagę małowzrost (ale przy urodzeniu obwód głowy jest prawidłowy) i charakterystyczne ruchy rąk (myjące, klaszczące itp.).</p>
13	HFE;	<u>Hemochromatoza - określenie rzadkich mutacji S65C, Q283P, E168X w</u>	<p>Dziedziczna choroba metaboliczna, w której dochodzi do nadmiernego wchłaniania żelaza z pożywienia. Na skutek przeciążenia organizmu żelazem, może dojść do uszkodzenia serca, wątroby, trzustki, jąder i stawów. W narządach tworzą się złogi hemosydeminy. Objawy rzadko</p>

		<b><u>genie HFE</u></b>	pojawiają się przed 20 rokiem życia. Zwykle obserwuje się je u osób, które skończyły 40-60 lat, i polegają na ciągłym uczuciu zmęczenia, bólach stawów, dolegliwościach żołądkowo-jelitowych, powiększeniu wątroby (która ulega marskości drobnoguzkowej) oraz zaburzeniach rytmu serca. U wielu osób charakterystycznym objawem jest szarobrazowe zabarwienie skóry, szczególnie twarzy.
15	Regiony subtelomerowe	<b><u>Telomery (badanie regionów subtelomerowych) test MLPA</u></b>	Etiologia niepełnosprawności intelektualnej (NI) jest w wielu przypadkach bardzo złożona. Często ustalenie przyczyn NI jest niemożliwe, co dla lekarza oznacza trudności w określeniu rokowania oraz ograniczoną możliwość udzielenia porady genetycznej. Dziś wiadomo, że istotną rolę w etiologii NI odgrywają czynniki działające w okresie pre-, peri- i postnatalnym, wpływając na rozwój ośrodkowego układu nerwowego. Są to zarówno czynniki środowiskowe jak i czynniki genetyczne lub kombinacja obydwu. Wysoka heterogenność przyczyn sprawia, że etiologia ciężkiej formy NI pozostaje niewyjaśniona w 20-50% przypadków, natomiast udział czynników genetycznych w etiologii NI dotyczy nawet 50% wszystkich przypadków. Rearanżacje subtelomerowe, spotykane najczęściej u pacjentów ze sporadyczną (tj. nie rodzinną) formą NI u których dodatkowo występują cechy dysmorfii (5% osób z niepełnosprawnością intelektualną w populacji).
23	HOXD13	<b><u>Synpolidaktylia (syndaktylia typu II)</u></b>	Syndaktylia typu II polega na częściowym lub całkowitym zroście palców 3 i 4 dłoni i/lub palców 4 i 5 stóp. W obrębie wzrostu często obserwuje się dodatkowy palec wtrącony (stąd nazwa synpolidaktylii).
24	GJA1 (Cx43)	<b><u>Syndaktylia typu III</u></b>	Syndaktylia typu III polega na zroście palców 4 i 5 dłoni. Dodatkowo może wystąpić kamptodaktylia (przykurcz) palców 4 i 5. Stopy są prawidłowe.
25	GJA1 (Cx43)	<b><u>Zespół oczno-zębowo-palcowy (zespół oczno-zębowo-kostny)</u></b>	Typowymi objawami zespołu oczno-zębowo-palcowego są kamptodaktylia i/lub syndaktylia palców 4 i 5 dłoni, małocze, hypoplazja szkliwa zębowego, a także cechy dysmorfii twarzy (długi nos z hypoplastycznymi skrzydełkami nosa, wąskie szpary powiekowe). Rzadziej występującymi objawami są wady serca, wady ośrodkowego układu nerwowego, niedosłuch, jaskra.
26	HOXD13	<b><u>Syndaktylia typu V</u></b>	Syndaktylia typu V polega na zroście kości śródreza i/lub śródstopia.
34	ROR2	<b><u>Robinow, Zespół Robinowa</u></b>	Zespół Robinowa jest zespołem wad wrodzonych spowodowanym mutacjami w genie ROR2. Choroba dziedziczy się najczęściej w sposób autosomalny dominujący. Głównymi objawami zespołu są niskorosłość, skrócenie kończyn, brachydaktylia typu B, cechy dysmorfii twarzy (wydatne czoło, hyperteloryzm, krótki nos, niska nasada nosa,

			przodopochylone nozdrza, małożuchwie). U części pacjentów występować może rozszczep podniebienia, wada serca, wady narządów płciowych.
35	Region ZRS	<b><u>Polidaktylia trójpaliczkowego kciuka (typ 2 polidaktylii przedosiowej)</u></b>	W polidaktylii trójpaliczkowego kciuka nie wykształcają się prawidłowe kciuki. Zamiast nich, wykształcają się 1 lub 2 palce przypominające swą budową wskaziciel. Wada dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący.
36	NOG	<b><u>Zespół mnogich kościostrostów. Symfalangizm (NOG)</u></b>	Zespół mnogich kościostrostów charakteryzuje się występowaniem symfalangizmu palców dłoni oraz skróceniem paliczków środkowych i kości śródreżca. Zrost może dotyczyć także kości nadgarstka, stępu oraz kości tworzących staw łokciowy (stąd nazwa zespołu mnogich kościostrostów). W części przypadków występuje niedosłuch typu przewodzeniowego. Typ drugi zespołu warunkują mutacje w genach GDF5 lub NOG.
37	GDF5	<b><u>Zespół mnogich kościostrostów. Symfalangizm (GDF5)</u></b>	Zespół mnogich kościostrostów charakteryzuje się występowaniem symfalangizmu palców dłoni oraz skróceniem paliczków środkowych i kości śródreżca. Zrost może dotyczyć także kości nadgarstka, stępu oraz kości tworzących staw łokciowy (stąd nazwa zespołu mnogich kościostrostów). W części przypadków występuje niedosłuch typu przewodzeniowego. Typ drugi zespołu warunkują mutacje w genach GDF5 lub NOG.
38	GDF5	<b><u>Grebe. Chondrodysplazja Grebego (zespół Du Pan)</u></b>	Chondrodysplazja Grebego (zespół Du Pan) jest rzadką chorobą genetyczną uwarunkowaną autosomalnymi recesywnymi (rzadziej dominującymi) mutacjami genu GDF5 (inaczej CDMP1). W chondrodysplazji Grebego występuje bardzo ciężkie skrócenie kończyn górnych i dolnych, a niskorosłość jest tak nasiloną, że ostateczny wzrost chorego często nie przekracza 100 cm. Kości śródreżca, śródstopia i palców są szczególnie skrócone i hypoplastyczne (niedorozwinięte).
39	HPGD	<b><u>Pachydermoperiostosis (zespół Touraine-Solente-Gole'a)</u></b>	Pachydermoperiostosis (zespół Touraine-Solente-Gole'a) jest autosomalną dominującą chorobą genetyczną układu kostno-stawowego. Choroba zaczyna się około okresu dojrzewania i w początkowym okresie ma charakter postępujący. Po ok. 10 latach trwania, objawy ulegają stabilizacji. Objawami pachydermoperiostosis są kostnienie podokostnowe, szczególnie w końcach dalszych kości długich, palce pałeczkowate, obrzęki stawów dłoni, bóle stawów, zniekształcenie paznokci (paznokcie kształtu szkiełek od zegarka), pogrubiała i szorstka skóra na grzbietach dłoni, wzmożona potliwość wewnętrznej strony dłoni i podeszw oraz zmiany łojotokowe skóry. Choroba spowodowana jest mutacjami w genie dehydrogenazy 15-hydroksyprostaglandynowej

			(HPGD).
41	TP63 (TP73L) (E5-8,13,14)	<u>Rozszczep dłoni i/lub stóp (E5-8,13,14)</u>	Rozszczep dłoni i/lub stóp, a także zespół ADULT (ang. ACRO-DERMATO-UNGUAL-LACRIMAL-TOOTH SYNDROME), zespół kończynowo-sutkowy (ang. LIMB-MAMMARY SYNDROME), oraz zespół EEC – ektrodaktylia-dysplazja ektodermalna-rozszczep dłoni i/lub stóp (ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft palate) są zespołami genetycznymi dziedziczącymi się autosomalnie dominująco. Ich wspólnym objawem jest różnego stopnia wada ubytkowa (rozszczep) dłoni i/lub stóp. Wszystkie ww. choroby spowodowane są różnymi mutacjami w genie TP63.
42	TP63 (TP73L) (E5-8,13,14)	<u>Rozszczep dłoni i/lub stóp (cały gen)</u>	Rozszczep dłoni i/lub stóp, a także zespół EEC – ektrodaktylia-dysplazja ektodermalna-rozszczep dłoni i/lub stóp (ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft palate) i rzadsze - zespół ADULT (ang. ACRO-DERMATO-UNGUAL-LACRIMAL-TOOTH SYNDROME), zespół kończynowo-sutkowy (ang. LIMB-MAMMARY SYNDROME), są zespołami genetycznymi dziedziczącymi się autosomalnie dominująco. Ich wspólnym objawem jest różnego stopnia wada ubytkowa (rozszczep) dłoni i/lub stóp. Wszystkie ww. choroby spowodowane są różnymi mutacjami w genie TP63.
43	TP63 (TP73L) (E5-8,13,14)	<u>EEC, zespół EEC (E5-8,13,14)</u>	Rozszczep dłoni i/lub stóp, a także zespół EEC – ektrodaktylia-dysplazja ektodermalna-rozszczep dłoni i/lub stóp (ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft palate) oraz rzadsze zespoły - zespół ADULT (ang. ACRO-DERMATO-UNGUAL-LACRIMAL-TOOTH SYNDROME) i zespół kończynowo-sutkowy (ang. LIMB-MAMMARY SYNDROME), są chorobami genetycznymi dziedziczącymi się autosomalnie dominująco. Ich wspólnym objawem jest różnego stopnia wada ubytkowa (rozszczep) dłoni i/lub stóp. Wszystkie ww. choroby spowodowane są różnymi mutacjami w genie TP63.
45	EFNB1	<u>Dysplazja czaszkowo-czołowo-nosowa</u>	Dysplazja czołowo-czaszkowo-nosowa jest chorobą genetyczną sprzężoną z chromosomem X, dziedziczącą się w sposób dominujący, w której obok kraniosynostozy występują cechy dysplazji czołowo-nosowej. Objawy kliniczne obejmują ciężki hiperteloryzm, szeroki (czasem rozdwojony) nos, wydatne czoło, niską linię owłosienia i rzadziej rozszczep wargi i/lub podniebienia. Czasem występuje opóźnienie rozwoju psychoruchowego / niepełnosprawność intelektualna. Choroba częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn. Spowodowana jest mutacjami w genie EFNB1.
46	SALL1 (1 mutacja)	<u>Townes-Brocks, Zespół Townesa-Brocksa (mutacja</u>	Objawami zespołu Townesa-Brocksa są polidaktylia trójpaliczкового kciuka, przednie przemieszczenie lub zarośnięcie odbytu (z przetoką lub bez), nieprawidłowa budowa małżowin usznych, wyrostki przeduszne,

		<u>R276X)</u>	niedosluch, wady nerek, a także przerost żuchwy. Zespół spowodowany jest mutacjami w genie SALL1. W przypadkach sporadycznych, u dużego odsetka pacjentów wykryto mutację R276X.
47	CARD15(R702W, G908R, 1007fs)	<u>Leśniowskiego-Crohna choroba</u>	Choroba Leśniowskiego-Crohna ( ch. L-C), to przewlekłe, nieswoiste zapalenie jelita wykazujące skłonność do ziarninowania. Cechą charakterystyczną zmian zapalnych jest ich ogniskowy lub odcinkowy charakter i objęcie przez proces zapalny nie tylko błony śluzowej, ale całej grubości jego ściany jelita (od błony śluzowej do błony surowiczej). Zmiany zapalne występować mogą we wszystkich odcinkach przewodu pokarmowego - od jamy ustnej aż do odbytnicy. W 25-30% przypadków zmiany występują tylko w jelicie cienkim, z tego większość w końcowym odcinku jelita cienkiego-jelito kręte (ileitis terminalis), w 20-25% tylko w jelicie grubym, zaś w 40-55% przypadków jednocześnie w jelicie cienkim i grubym. W 50% przypadków obserwujemy zmiany okołoodbytnicze (szczeliny, przetoki), a u blisko jednej trzeciej chorych udaje się wykryć zmiany zapalne w materiale biopsyjnym pochodzącym z żołądka i dwunastnicy. Wykazano korelację między chorobą Leśniowskiego-Crohna a występowaniem mutacji w genie CARD15 (NOD2). Co najmniej jedną mutację stwierdzono u połowy pacjentów, z czego u 17% chorych dwie. Wydaje się, że liczba mutacji ma wpływ na przebieg choroby, gdyż u osób z dwiema mutacjami choroba zaczynała się wcześniej, zwężenie jelita występowało częściej, niż w grupie, w której nie stwierdzono mutacji w obrębie tego genu.
48	ALDOB; Fructose-1,6-bisphosphate aldolase B	<u>Fruktozemia (wrodzona nietolerancja fruktozy)</u>	Fruktozemia (wrodzona nietolerancja fruktozy); choroba genetycznie uwarunkowana, dziedziczona autosomalnie, recesywnie. Objawy choroby występują w momencie wprowadzenia do diety produktów zawierających sacharozę (cząsteczka glukozy i fruktozy). Objawy ogólne spowodowane są głównie hipoglikemią (pocenie się, osłabienie, senność, utrata przytomności, drgawki). Obserwuje się również wymioty, bóle brzucha, brak łaknienia, niedobór wagi i wzrostu.
49	LCT; lactase	<u>Laktozemia (wrodzona nietolerancja laktozy)</u>	Wrodzona nietolerancja laktozy spowodowana jest brakiem lub niedoborem laktazy, enzymu trawiącego laktozę. W przypadku laktozemii spożycie produktów zawierających laktozę prowadzi do nadmiernej produkcji gazów trawiennych (wzdęcia i kurczowe bóle brzucha) i często do wodnistej biegunki.
54	F8; coagulation factor VIII	<u>Hemofilia A (badanie inwersji intronu 22 w genie F8)</u>	Hemofilia A to sprzężona z płcią najczęstsza odmiana hemofilii. Objawy tej choroby wynikają z braku lub niedoboru VIII czynnika krzepnięcia (gen F8). Szacuje się, że około 1/10000 osób rodzi się chora na hemofilię. Z dotychczasowych badań wynika, że w ciężkich przypadkach hemofilii A 40% mutacji związanych jest z inwersją intronu 22. Pozostałe 30-35%

			postaci związanych jest z mutacjami punktowymi typu braku (nonsense) lub zmiany (missense) sensu w genie F8.
58	DMD; dystrophin	<u>Becker, Dystrofia mięśniowa Beckera</u>	Choroba genetyczna powodująca postępujący i nieodwracalny zanik mięśni. Dystrofia mięśniowa Beckera to choroba recesywna sprzężona z płcią. Częstość występowania wynosi ok. 1/18000 urodzeń chłopców. Ze względu na sposób dziedziczenia zapadają na nią prawie wyłącznie chłopcy. BMD jest skutkiem mutacji w genie dystrofiny przekazywanej synowi przez matkę (która jest nosicielką defektywnego genu) lub nowo powstałej mutacji. Choroba ma charakter postępujący, początkowo zajmuje mięśnie szkieletowe, potem także mięsień sercowy – prowadząc do kardiomiopatii. Pierwsze objawy występują w wieku 5–25 lat. Obejmują opóźniony rozwoju ruchowy, kaczkowaty chód i kłopoty z bieganiem oraz chodzeniem po schodach. Średni okres przeżycia wynosi 45 lat najczęściej w wyniku niewydolności oddechowej lub niewydolności krążenia.
60	PTPN11; protein-tyrosine phosphatases	<u>Noonan, zespół Noonan</u>	Genetycznie uwarunkowany zespół wad wrodzonych dziedziczony autosomalnie dominująco, charakteryzujący się niskorosłością, wadami rozwojowymi twarzoczaszki i serca, nieprawidłowościami hematologicznymi i niekiedy upośledzeniem umysłowym. Fenotypowo niezwykle podobny do zespołu Turnera.
61	COMP	<u>Pseudoachondroplazja</u> a	Pseudoachondroplazja – jest autosomalną dominującą chorobą genetyczną przebiegającą z niskim wzrostem. Długość ciała jest często prawidłowa po urodzeniu, a niskorosłość staje się widoczna pod koniec 2-3 roku życia. Wzrost dorosłego pacjenta osiąga od 90 do 145 cm. Skrócone są głównie kończyny. Obserwuje się także wiotkość stawową, a zwyrodnienie stawów rozwija się później niż w achondroplazji lub hypochondroplazji. Nie stwierdza się dysmorfii twarzy. Choroba spowodowana jest mutacjami w genie COMP kodującym białko istotne dla prawidłowego rozwoju układu kostno-szkieletowego. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genu COMP (eksony 10,11,12,13,14,15 i 16) i obejmuje 80% wszystkich mutacji w genie.
63	LMX1B	<u>Paznokieć-rzepka, zespół paznokieć-rzepka</u>	Zespół paznokieć-rzepka (ang. Nail-patella syndrome) – jest chorobą, w której objawy dotyczą układu kostnego, paznokci, narządu wzroku i układu moczowego. Od urodzenia obserwuje się niedorozwój płytek paznokciowych, szczególnie nasilony po promieniowej stronie kończyny. Wśród wielu objawów kostnych zespołu stwierdza się niedorozwój lub brak rzepek. Choroba dziedziczy się autosomalnie dominująco i uwarunkowana jest mutacjami genu LMX1B. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej całego genu LMX1B.

64	WNT3	<u>Tetraamelia</u>	Tetraamelia (wrodzony brak lub niedorozwój kończyn) – choroba uwarunkowana jest mutacjami w genie WNT3 i dziedziczy się autosomalnie recesywnie. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genu WNT3 (cały gen).
65	WNT7A	<u>Al-Awadi/Raas-Rothschild zespół</u>	Zespół Al-Awadi/Raas-Rothschild jest chorobą alleliczną w stosunku do zespołu Fuhrmanna. Oznacza to, że powodowany jest również przez mutacje w genie WNT7A. Objawy zespołu są cięższe od tych obserwowanych w zespole Fuhrmanna. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genu WNT7A (cały gen).
67	FGFR2 (e3a, e3c)	<u>Crouzon, Zespół Crouzona</u>	Zespół Crouzona jest uwarunkowanym genetycznie, autosomalnym dominującym zespołem wad twarzoczaszki. Charakteryzuje się przedwczesnym zarastaniem szwów czaszkowych (głównie wieńcowego, węglowego i strzałkowego), a typowe cechy dysmorfii twarzy obejmują płytkie położenie gałek ocznych, hyperteloryzm, wydatne czoło. Rzadziej stwierdzanymi objawami są: opóźnienie rozwoju psychoruchowego, wodogłowie, drgawki, niedosłuch i nieprawidłowości oczne. Brak występowania zmian w obrębie dłoni i stóp, odróżnia zespół Crouzona od zespołu Aperta. W ponad 90% zespół Crouzona spowodowany jest mutacjami w genie receptora 2 czynnika wzrostu fibroblastów FGFR2. Badanie polega na analizie sekwencji eksonów 3a i 3c genu FGFR2 (odpowiadających za ok. 40% przypadków zespołu).
68	HBB; hemoglobin-beta	<u>Talasemia beta</u>	Beta-talasemia - choroba dziedziczna polegająca na zaburzonej syntezie łańcuchów beta-globiny w hemoglobinie, co prowadzi do niedokrwistości. Zaburzenie jest częste w basenie morza śródziemnego. Postać heterozygotyczna wywołuje zwykle zaburzenia niewielkiego stopnia, natomiast postać homozygotyczna związana jest z ciężką niedokrwistością, dusznością, żółtaczką, powiększeniem śledziona, a czasami opóźnieniem rozwoju fizycznego i psychicznego.
72		<u>Charcot-Marie-Tooth choroba, CMT1A</u>	Grupa chorób o charakterze dziedzicznych neuropatii. Choroba objawia się w dzieciństwie albo wczesnej młodości i charakteryzuje się powolnym, postępującym przebiegiem. Charakterystyczne są: deformacje stóp – tak zwana stopa wydrążona, strzałkowy zanik mięśni, opadanie stopy przy chodzeniu – chód brodzący, osłabienie odruchów skokowych.
74	WNT7A	<u>Fuhrmann, Zespół Fuhrmanna</u>	Zespół Fuhrmanna jest rzadkim zespołem genetycznym, dziedziczającym się autosomalnie recesywnie. Choroba jest zaburzeniem rozwojowym kończyn, w którym obserwuje się niedorozwój kości strzałkowych, łukowate wygięcie kości udowych, rozszczep dłoni i/lub stóp, syndaktylię, oligodaktylię, polidaktylię, a także niedorozwój jednej lub kilku kończyn. Zespół spowodowany jest mutacjami genu WNT7A. Badanie polega na

			analizie sekwencji kodującej genu WNT7A (cały gen).
75	FGFR1 (e5)	<u>Pfeiffer, Zespół Pfeiffera (FGFR1)</u>	<p>Zespół Pfeiffera jest dziedzicznym zespołem należącym do kraniosynostoz i charakteryzuje się wadami wrodzonymi twarzoczaszki. Częstość zespołu szacowana jest na 1:100,000 urodzeń. W przebiegu choroby obserwuje się szereg objawów takich jak: krótkogłowie, wydatne czoło, płytkie oczodoły, hiperteloryzm, nieprawidłowości narządu wzroku, wady rozwojowe układu nerwowego, a także bardziej poważne deformacje twarzoczaszki (np. cloverleaf skull) i wady zaburzające oddychanie i karmienie (zarośnięcie nozdrzy tylnych). W zespole Pfeiffera dotknięte mogą być także dłonie i stopy. Kciuki i paluchy mogą być szerokie i skierowane do środka. Pomiędzy palcami dłoni i stóp występować może niewielka błona lub zrost palców (syndaktylia). Palce mogą być krótkie i niewykształcone. Zespół Pfeiffera powodowany jest przez mutacje genów FGFR1 lub FGFR2, kodujących receptory 1 i 2 czynnika wzrostu fibroblastów. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej eksonu 5 genu FGFR1 (m. in. mutacja P252R) i eksonów 3a i 3c genu FGFR2. Mutacje te są najczęściej występującymi i odpowiadają za ok. 60% przypadków zespołu.</p>
76	FGFR2 (e3a, e3c)	<u>Pfeiffer, Zespół Pfeiffera (FGFR2)</u>	<p>Zespół Pfeiffera jest dziedzicznym zespołem należącym do kraniosynostoz i charakteryzuje się wadami wrodzonymi twarzoczaszki. Częstość zespołu szacowana jest na 1:100,000 urodzeń. W przebiegu choroby obserwuje się szereg objawów takich jak: krótkogłowie, wydatne czoło, płytkie oczodoły, hiperteloryzm, nieprawidłowości narządu wzroku, wady rozwojowe układu nerwowego, a także bardziej poważne deformacje twarzoczaszki (np. cloverleaf skull) i wady zaburzające oddychanie i karmienie (zarośnięcie nozdrzy tylnych). W zespole Pfeiffera dotknięte mogą być także dłonie i stopy. Kciuki i paluchy mogą być szerokie i skierowane do środka. Pomiędzy palcami dłoni i stóp występować może niewielka błona lub zrost palców (syndaktylia). Palce mogą być krótkie i niewykształcone. Zespół Pfeiffera powodowany jest przez mutacje genów FGFR1 lub FGFR2, kodujących receptory 1 i 2 czynnika wzrostu fibroblastów. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej eksonu 5 genu FGFR1 (m. in. mutacja P252R) i eksonów 3a i 3c genu FGFR2. Mutacje te są najczęściej występującymi i odpowiadają za ok. 60% przypadków zespołu.</p>
77	FGFR3 (e7)	<u>Muenke, Zespół Muenkego</u>	<p>Zespół Muenkego – jest zespołem należącym do kraniosynostoz, w którym obserwuje się niedorozwój szczęki, skośnodolne ustawienie szpar powiekowych i hiperteloryzm. Objawom tym towarzyszą wady rozwojowe kości dłoni i stóp (brachydaktylia, klinodaktylia V-tych palców, fuzja kości nadgarstka lub stępu). Bardzo rzadko występuje niedosłuch i opóźnienie rozwoju psychoruchowego. Zespół występuje 1/30,000 urodzeń.</p>

			Przyczyną choroby są mutacje w genie FGFR3 kodującym receptor 3 czynnika wzrostu fibroblastów. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej eksonu 7, w którym zlokalizowana jest najczęstsza mutacja P250R odpowiadająca za ok. 40% przypadków zespołu.
78	TWIST1	<u>Saethre-Chotzen,</u> <u>Zespół Saethre-Chotzena (TWIST)</u>	Zespół Saethre–Chotzena jest zespołem należącym do kraniosynostoz charakteryzującym się krótkogłowieciem, wysokim i wydatnym czołem, nisko osadzoną przednią granicą czoła i skóry owłosionej głowy, asymetrią twarzy, niedorozwojem szczęki, opadaniem powiek, skrzywieniem przegrody nosa. Dodatkowymi objawami mogą być brachydaktylia i częściowy skórny zrost palców. Rozwój psycho-motoryczny jest najczęściej prawidłowy, rzadko obserwuje się łagodne lub umiarkowane opóźnienie rozwoju. Choroba jest wynikiem mutacji w genie TWIST lub FGFR3. Badanie ma na celu identyfikację mutacji w genie TWIST (odpowiadają za blisko 50% przypadków zespołu) lub w eksonie 7 genu FGFR3 (mutacja P250R odpowiedzialna za ok. 30% przypadków zespołu).
79	SH3BP2	<u>Cherubizm</u>	Cherubizm jest to rzadka choroba genetyczna dziedzicząca się autosomalnie dominująco, objawiająca się rozdęciem i zniekształceniem twarzoczaszki, zwłaszcza w obrębie szczęki i żuchwy. Charakterystyczną cechą są pucułowate policzki i zwrócone ku górze oczy, co spowodowane jest przemieszczeniem zawartości oczodołów przez rozrost tkanek. Nazwa jednostki pochodzi od charakterystycznego wyglądu twarzy dziecka cierpiącego na tę chorobę. Nasilenie objawów zmniejsza się z reguły po okresie pokwitania. Cherubizm spowodowany jest mutacjami w genie SH3BP2. Badanie polega na analizie sekwencji 2 eksonu tego genu, w którym zlokalizowana jest większość mutacji warunkujących rozwój choroby.
82	FGFR3 (e7); ATP1A2, ATPase, Na+/K+ TRANSPORTING, ALPHA-2 POLYPEPTIDE;	<u>Saethre-Chotzen,</u> <u>Zespół Saethre-Chotzena (FGFR3)</u>	Zespół Saethre–Chotzena jest zespołem należącym do kraniosynostoz charakteryzującym się krótkogłowieciem, wysokim i wydatnym czołem, nisko osadzoną przednią granicą czoła i skóry owłosionej głowy, asymetrią twarzy, niedorozwojem szczęki, opadaniem powiek, skrzywieniem przegrody nosa. Dodatkowymi objawami mogą być brachydaktylia i częściowy skórny zrost palców. Rozwój psycho-motoryczny jest najczęściej prawidłowy, rzadko obserwuje się łagodne lub umiarkowane opóźnienie rozwoju. Choroba jest wynikiem mutacji w genie TWIST lub FGFR3. Badanie ma na celu identyfikację mutacji w genie TWIST (odpowiadają za blisko 50% przypadków zespołu) lub w eksonie 7 genu FGFR3 (mutacja P250R odpowiedzialna za ok. 30% przypadków zespołu).
85	PAH (e5, 7, 11, 12)	<u>Fenyloketonuria</u> <u>klasyczna</u>	Fenyloketonuria (PKU) jest wrodzoną, genetycznie uwarunkowaną chorobą metaboliczną dziedziczącą się w sposób autosomalny recesywny. Częstość fenyloketonurii wynosi około 1 na 6-8 tysięcy urodzeń.

			<p>Przyczyną choroby są mutacje w genie kodującym enzym – hydroksylazę fenyloalaninową (PAH) – który bierze udział w metabolizmie aminokwasu fenyloalaniny i katalizuje jej konwersję do tyrozyny. Objawy choroby są skutkiem gromadzenia się w organizmie nadmiaru fenyloalaniny i jej metabolitów (kwasu fenylopirogronowego i fenylocotwego). Przy dużych stężeniach, fenyloalanina i jej metabolity wykazują działanie toksyczne. Po pewnym czasie, przy braku odpowiedniego leczenia, może dojść do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Przy wczesnym rozpoznaniu choroby (najlepiej zaraz po urodzeniu) i odpowiednim leczeniu można zapobiec wystąpieniu objawów i ciężkich powikłań choroby. W uproszczonej klasyfikacji (w zależności od stężenia fenyloalaniny we krwi) wyróżnia się 3 postaci choroby: klasyczną fenyloketonurię, łagodną fenyloketonurię, łagodną hiperfenyloalaninemię (HPA). Badanie ma na celu poszukiwanie najczęściej występujących w populacji polskiej mutacji genu PAH. W zależności od postaci choroby, częstość występowania poszczególnych mutacji w genie PAH jest różna.</p> <p>W klasycznej postaci fenyloketonurii badanie obejmuje 4 najczęstsze mutacje: R408W (59,3%), R158Q (3,4%), IVS10 – c.1066-11g-a (5%), IVS12 – c.1315+1g-a (3,9%) stanowiące łącznie ok. 72% wszystkich mutacji. Dodatkowo, sekwencjonowanie eksonu 7 pozwala wykryć mutacje R262Q, G272X, R252W, P281L stanowiące łącznie 4,5% mutacji w klasycznej PKU. W łagodnej fenyloketonurii zakres badanych mutacji obejmuje: R408W, E390G, Y414C, A104D, R241H, IVS10, R261Q, V388M, R68G, R68S, I95F. Mutacje te stanowią ok. 84% mutacji stwierdzanych w populacji polskiej u chorych z łagodną postacią PKU. W przypadku łagodnej hiperfenyloalaninemii badanie polega na sekwencjonowaniu eksonu 8, 9 i 12 co obejmuje blisko 70% mutacji powodujących HPA. Badanie molekularne umożliwia weryfikację rozpoznania klinicznego i biochemicznego, oraz stanowi dodatkowe narzędzie ułatwiające lekarzowi wybór i planowanie optymalnego dla danego chorego sposobu leczenia. Jest również podstawą poradnictwa genetycznego w rodzinach ryzyka genetycznego oraz służy określaniu nosicielstwa uszkodzonego genu.</p>
91	COH1	<p><u>Cohen, Zespół Cohena</u></p>	<p>Zespół Cohena jest rzadko występującym zespołem genetycznym. Do jego objawów zalicza się charakterystyczne cechy dysmorficzne twarzy, małogłowie, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, obniżone napięcie mięśniowe w okresie niemowlęcym, nadmierną wiotkość stawów, palce zwijające się ku dołowi, otyłość we wczesnym dzieciństwie oraz anomalie narządu wzroku. Dziedziczenie zespołu Cohena jest autosomalne recesywne, a genem, w którym mutacje warunkują występowanie zespołu jest COH1. Badanie ma na celu identyfikację najczęstszej mutacji ( ) w genie COH1.</p>

94	HADHA	<u>LCHAD. Deficyt LCHAD (Niedobór dehydrogenazy długłańcuchowych kwasów tłuszczowych)</u>	<p>Niedobór dehydrogenazy długłańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, LCHAD deficiency) jest to rzadka uwarunkowana genetycznie choroba metaboliczna o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. Najczęstszą w populacji polskiej przyczyną choroby jest homozygotyczna mutacja na obydwu w genie HADHA, kodującym enzym dehydrogenazę 3-hydroksyacylo-koenzym A długłańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD). Enzym ten zlokalizowany jest w mitochondriach i wchodzi w skład tzw. trójfunkcyjnego kompleksu białkowego (ang. mitochondrial trifunctional protein). Choroba ujawnia się w niemowlęctwie lub wczesnym dzieciństwie. Na obraz kliniczny niedoboru LCHAD składają się niechęć do ssania, hipoglikemia, hipotonia mięśniowa, niewydolność wątroby, polineuropatia obwodowa i nieprawidłowości siatkówki. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej eksonu 14 genu HADHA, w którym zlokalizowana jest najczęstsza mutacja odpowiedzialna za 95% wszystkich mutacji stwierdzanych w populacji polskiej.</p>
95	SOX9	<u>Dysplazja kampakomeliczna</u>	<p>Dysplazja kampakomeliczna jest jedną z rzadko występujących wrodzonych dysplazji kostnych. Częstość choroby szacuje się na 1 na 111.000 do 1 na 200.000 żywych urodzeń. Dysplazja kampakomeliczna dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący. Choroba spowodowana jest mutacjami w genie SOX9, kodującym czynnik transkrypcyjny odpowiedzialny za prawidłowy rozwój chrząstki, a także narządów płciowych. Klasyczna postać dysplazji kampakomelicznej objawia się zaburzeniami w rozwoju układu kostno-szkieletowego. Charakterystyczne jest wygięcie kości udowych i piszczelowych a także inne cechy takie jak podłużna i wąska czaszka, wypukłe czoło, płaska twarz z obniżoną nasadą nosową, małowuchwie, krótka szyja, mała, wąska, dzwonowata klatka piersiowa, jedenaście par żeber oraz stopy końsko-szpotałe, często obustronnie. Mutacje w genie SOX9 prowadzą często do zaburzeń rozwoju płciowego. Aż 75% pacjentów płci męskiej (z kariotypem 46,XY) wykazuje rewersję płci, prezentując fenotyp żeński. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genu SOX9.</p>
104	NKX2-5	<u>Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego z wadą serca (ASD)</u>	<p>Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej wraz z towarzyszącymi zaburzeniami przewodnictwa przedsionko-komorowego. Zespół spowodowany jest mutacjami w genie NKX2E(NKX2-5).</p>
108	CYP21A	<u>Wrodzony przerost nadnerczy</u>	<p>Badanie polega na analizie 7 najczęstszych mutacji w genie 21-alfa-hydroksylazy.</p>

109	CYP19A1	<u>Obojnactwo rzekome żeńskie (Niedobór aromatazy)</u>	Badanie polega na analizie sekwencji eksonów 9 i 10 genu CYP19A1.
110	NR0B1 (DAX1)	<u>Nadnercza</u> <u>Wrodzona hypoplazja nadnerczy</u>	Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genu NR0B1 (DAX1).
113	TP63 (TP73L) (E5-8,13,14)	<u>ADULT, Zespół ADULT (E5-8,13,14)</u>	Rozszczep dłoni i/lub stóp, a także zespół EEC – ektrodaktylia-dysplazja ektodermalna-rozszczep dłoni i/lub stóp (ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft palate) oraz rzadsze zespoły - zespół ADULT (ang. ACRO- DERMATO-UNQUAL-LACRIMAL-TOOTH SYNDROME) i zespół kończynowo-sutkowy (ang. LIMB-MAMMARY SYNDROME), są chorobami genetycznymi dziedziczącymi się autosomalnie dominująco. Ich wspólnym objawem jest różnego stopnia wada ubytkowa (rozszczep) dłoni i/lub stóp. Wszystkie ww. choroby spowodowane są różnymi mutacjami w genie TP63.
115	TP63 (TP73L) (cały gen)	<u>EEC, zespół EEC (cały gen)</u>	Rozszczep dłoni i/lub stóp, a także zespół EEC – ektrodaktylia-dysplazja ektodermalna-rozszczep dłoni i/lub stóp (ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft palate) oraz rzadsze zespoły - zespół ADULT (ang. ACRO- DERMATO-UNQUAL-LACRIMAL-TOOTH SYNDROME) i zespół kończynowo-sutkowy (ang. LIMB-MAMMARY SYNDROME), są chorobami genetycznymi dziedziczącymi się autosomalnie dominująco. Ich wspólnym objawem jest różnego stopnia wada ubytkowa (rozszczep) dłoni i/lub stóp. Wszystkie ww. choroby spowodowane są różnymi mutacjami w genie TP63.
118	AVP	<u>Moczówka prosta ośrodkowa</u>	Moczówka prosta ośrodkowa jest najczęściej występującą postacią moczówki prostej. Związana jest z zaburzeniami wydzielania hormonu antydiuretycznego (wazopresyny - ADH). Forma idiopatyczna stanowi 1/3 przypadków, Pozostałe 2/3 stanowi forma objawowa, która może być spowodowana przez: guzy przysadki, guzy okolicy skrzyżowania wzrokowego, głównie craniopharyngioma, glioma n. wzrokowego, germinoma, histiocytoza, urazy (złamania kości podstawy czaszki), operacje neurochirurgiczne. Dziedziczna postać moczówki prostej ośrodkowej powstaje w wyniku mutacji w genie AVP. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genu AVP.
119	AQP2	<u>Moczówka prosta nerkowa</u>	Moczówka prosta nerkowa jest rzadziej występującą postacią moczówki prostej, związaną z brakiem wrażliwości cewek nerkowych na działanie wazopresyny. W chorobie tej pierwotnym zaburzeniem jest niezdolność do zagęszczania moczu, skutkująca wydalaniem nadmiernych ilości wody przez nerki. Moczówka prosta nerkowa może mieć postać wrodzoną,

			<p>dziedziczącą się w sposób sprzężony z płcią (chromosomem X). Choroba spowodowana jest wtedy mutacjami w receptorze V2 dla wazopresyny. W postaci o dziedziczeniu autosomalnym dominującym (lub recesywnym), choroba spowodowana jest przez mutacje w genie AQP2 (akwaporyny).</p> <p>Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genu AQP2.</p>
123	SLC26A2	<p><u>Karłowatość diastroficzna (Diastrophic dwarfism)</u></p>	<p>Karłowatość diastroficzna (ang. diastrophic dwarfism, DD, DTD) – choroba genetyczna o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, spowodowana mutacją w genie DTDST w locus 5q32-q33.1 kodującym transporter jonów siarczanowych SLC26A2. Mutacje w tym samym genie powodują achondrogenezę typu 1 i atelosteogenezę typu 2, są to więc schorzenia alleliczne. Rozpoznanie wady może być postawione na podstawie wyniku USG w okresie prenatalnym. Noworodki mają bardzo krótkie kończyny, nieprawidłowo wykształcone i skrócone stopy, dłonie skręcone w stronę łokciową z proksymalnym ustawieniem kciuka („kciuk autostopowicza”) i ograniczoną ruchomość w dużych stawach. Często stwierdza się zrosty kostne stawów śródrečno-palczkowych (sympalangism) i torbielowaty obrzęk zapalny chrząstek małżowin usznych. Niekiedy stwierdza się rozszczepienie podniebienia. Zaburzenia budowy narządów zawierających tkankę chrzęstną (tchawicy, oskrzeli, krtani) mogą prowadzić do niedrożności dróg oddechowych prowadzącej do zgonu w okresie noworodkowym. Wzrost jest nieprawidłowy, a wiek kostny przyspieszony; w życiu dorosłym chorzy są niscy (110-130 cm). Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genu SLC26A2.</p>
125	GJA1 (Cx43)	<p><u>Zespół hipoplazji lewego serca</u></p>	<p>Zespół hipoplazji lewego serca (ang. Hypoplastic Left Heart Syndrome, HLHS) – wrodzona wada serca, polegająca na niewykształceniu prawidłowej lewej komory serca. Dziecko w okresie płodowym rozwija się w sposób prawidłowy gdyż krwobieg funkcjonuje z wyłączeniem płuc, a natlenowana krew jest dostarczana z organizmu matki. Układ taki działa dzięki przewodowi tętniczemu Botalla (PDA) łączącemu bezpośrednio tętnicę płucną z aortą. Bez szybkiej interwencji kardiologicznej wada ta jest wadą śmiertelną. W ciągu kilku dni po narodzinach dochodzi do śmierci dziecka ze względu na samoistne zamknięcie się przewodu Botalla i niemożność dostarczenia natlenowanej krwi do organizmu. Przyczyna zespołu hipoplazji lewego serca jest nieznana, jednakże wyniki ostatnich badań wskazują na możliwy udział czynników genetycznych. Stwierdzono powiązanie wady z mutacją w genie GJA1. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej w genie GJA1</p>
156	NBS1	<p><u>Nijmegen zespół</u></p>	<p>Zespół Nijmegen jest rzadkim schorzeniem dziedziczącym się w sposób autosomalny recesywny. NBS charakteryzuje się pierwotnym małowzrostem, niedoborem wzrostu, skłonnością do infekcji, nadwrażliwością na promieniowanie X oraz podwyższonym ryzykiem</p>

			wystąpienia choroby nowotworowej.
163	PPARG	<u>Cukrzyca typu II i otyłość.</u> <u>predyspozycja</u>	Badania genetyczne w cukrzycy typu 2 i otyłości dają odpowiedź na pytanie czy dana osoba posiada wariant genu (polimorfizm genetyczny lub mutację) predysponujący ją do rozwoju otyłości i cukrzycy typu 2 (cukrzycy insulinoniezależnej). Stwierdzenie u osoby badanej obecności takiego polimorfizmu lub mutacji pozwala powiedzieć, że ma ona wyższe niż w populacji ogólnej ryzyko wystąpienia obu chorób.
172		<u>Bardet-Biedl. Zespół Bardeta-Biedla</u>	Zespół Bardeta-Biedla obejmuje szerokie spektrum jednostek chorobowych o podobnych objawach, obejmujących przede wszystkim: retinopatię barwnikową, otyłość, hipogonadyzm, polidaktylię i opóźnienie rozwoju psychomotorycznego. W niektórych postaciach choroby możliwe jest również występowanie: wad uzębienia, wrodzonych wad serca lub innych problemów kardiologicznych, zwłóknienia wątroby, choroby Hirschrunga oraz wad wrodzonych lub innych chorób nerek. Podłoże genetyczne zespołu Bardeta-Biedla jest bardzo skomplikowane. Poznano dotąd przynajmniej 14 genów mogących odpowiadać za rozwój choroby. Ponadto, początkowo zespół Bardeta-Biedla uznawano za dziedziczny w sposób autosomalny recesywny, jednak ostatnie badania wskazują, że spora część przypadków uwarunkowana jest w sposób oligogenowy (dwugenowy recesywny, trójalleliczny lub trójgenowy).
230	F8; coagulation factor VIII	<u>Hemofilia A (badanie obecności poszczególnych eksonów w genie F8)</u>	Hemofilia A to sprzężona z płcią najczęstsza odmiana hemofilii. Objawy tej choroby wynikają z braku lub niedoboru VIII czynnika krzepnięcia (gen F8). Szacuje się, że około 1/10000 osób rodzi się chora na hemofilię. Z dotychczasowych badań wynika, że w ciężkich przypadkach hemofilii A 40% mutacji związanych jest z inwersją intronu 22. Pozostałe 30-35% postaci związanych jest z mutacjami punktowymi typu braku (nonsense) lub zmiany (missense) sensu w genie F8.
236	region SHFM3 (10q24)	<u>Rozczep dłoni i stóp</u>	Badanie metodą MLPA w celu wykrycia duplikacji w regionie 10q24
239	EDAR	<u>Dysplazja ektodermalna hypohydrotyczna</u>	Dysplazja ektodermalna hypohydrotyczna autosomalna recesywna oraz dominująca.

## 8 INTERNA

81	UGT1A1	<b><u>Gilbert, Zespół Gilberta</u></b>	<p>Zespół Gilberta jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem metabolicznym, należącym do grupy tzw. łagodnych hiperbilirubinemii.</p> <p>Choroba występuje u ok. 5-7% populacji, częściej u mężczyzn i dziedziczy się autosomalnie dominująco. Zasadniczym objawem schorzenia jest hiperbilirubinemia czyli podwyższone stężenie bilirubiny we krwi. Bilirubina jest barwnikiem powstającym naturalnie na skutek przemian hemoglobiny uwalnianej z rozpadających się krwinek czerwonych (erytrocytów). Zespół Gilberta spowodowany jest mutacjami w genie w UGT1A1 kodującym enzym UDP-glukuronilotransferazę (UDPG). W ok. 40% przypadków choroba spowodowana jest mutacją polegającą na insercji dwunukleotydu TA w regionie promotorowym genu UGT1A1. Mutacja prowadzi do upośledzenia sprzęgania bilirubiny w hepatocytach (komórkach wątroby). Podwyższone stężenie bilirubiny rozpoznawane jest zazwyczaj przypadkowo. Czasami pod wpływem określonych czynników takich jak: wysiłek fizyczny, choroby infekcyjne, stres, głodzenie, tłuste posiłki, alkohol, może pojawić się żółtaczka i objawy przypominające grypę (uczucie zmęczenia, osłabienie, bóle głowy, brzucha i wymioty). Ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania zespołu Gilberta jest badanie genetyczne lub wynik biopsji wątroby. Badanie genetyczne polega na analizie sekwencji promotorowej genu UGT1A1 i identyfikacji polimorfizmu (insercji TA), którego obecność odpowiada za ok. 40% przypadków choroby. Wynik badania genetycznego pozwala na jednoznaczne rozpoznanie choroby, a także umożliwia wdrożenie odpowiedniej modyfikacji stylu życia zmierzającej do unikania czynników wyzwalających wzrost stężenia bilirubiny.</p>
83	HLA-B27	<b><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u></b>	<p>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) należy do najczęstszych chorób reumatycznych i występuje u ok. 1,0% populacji ogólnej. Choroba 3-krotnie częściej dotyka mężczyzn i stosunkowo często występuje rodzinie. Zmiany zapalne w ZZSK obejmują głównie stawy krzyżowo-biodrowe i kręgosłup, czasami również stawy obwodowe, przyczepy ścięgna, błonę naczyniową oka, jelito grube oraz aortę. Od ponad 30 lat znany jest związek między obecnością antygeny zgodności tkankowej HLA-B27 a występowaniem ZZSK.</p> <p>Ponad 95% chorych na ZZSK rasy białej ma antygen HLA-B27, natomiast częstość występowania tego antygeny w populacji ogólnej wynosi ok. 8%. Badanie ma na celu identyfikację obecności antygeny HLA-B27 na poziomie genu. Wynik badania genetycznego ma charakter bezpośredni, w przeciwieństwie do pośredniego charakteru testów immunologicznych. W przypadkach diagnostycznie wątpliwych, stwierdzenie obecności antygeny HLA-B27 pozwala z większym</p>

			<p>prawdopodobieństwem ustalić rozpoznanie choroby, co znacznie poprawia możliwości jej wczesnego leczenia. Badanie wykonane u krewnych osoby chorej ułatwia określenie indywidualnego ryzyko rozwoju ZZSK.</p>
84	PI (Serpina1)	<p><b><u>Niedobór alfa1-antytrypsyny</u></b></p>	<p>Niedobór alfa1-antytrypsyny Alfa1-antytrypsyna (AAT) inaczej alfa1-inhibitor proteaz (A1-Pi, serpina 1) jest białkiem produkowanym przez wątrobę i uwalnianym z tego narządu do krwi. Brak lub zmniejszona ilość AAT w organizmie prowadzi do uszkodzenia tkanek przez enzymy proteolityczne znajdujące się we krwi i tkankach (elastaza, trypsyna).</p> <p>Niedobór alfa1-antytrypsyny jest zaburzeniem dziedzicznym, spowodowanym mutacjami w genie AAT znajdującym się na chromosomie 14. Częstość choroby w Europie i Stanach Zjednoczonych jest stosunkowo wysoka i wynosi ok. 1 na 2000 żywych urodzeń.</p> <p>Prawidłowy genotyp określany jest jako PiMM i występuje on u 85% populacji. Klasyczna ciężka postać deficytu AAT związana jest z obecnością genotypu PiZZ lub PiSS. Inne genotypy prowadzące do poważnych niedoborów białka to genotypy PiSZ, PiZ/Null, PiNull/Null. Lżejsza postać niedoboru AAT wiąże się z obecnością genotypów PiMZ lub PiMS. U osób z niedoborem AAT obserwuje się obniżoną aktywność tego białka w surowicy krwi, co uniemożliwia skuteczne hamowanie aktywności elastazy w płucach i prowadzi do uszkodzenia tkanek narządu (nawracające choroby zapalne płuc, rozedma). W przebiegu choroby wystąpić może również uszkodzenie mięszu wątroby, wynikające z toksycznego działania odkładającej się w tym narządzie nieprawidłowej formy AAT (np. w 15% przypadków genotypu PiZZ rozwija się marskość wątroby). Wstępne badania zmierzające do wykrycia niedoboru alfa1-antytrypsyny polegają na pomiarze stężenia białka w surowicy krwi. Jeśli stężenie jest niskie, wówczas zaleca się dalsze badania mające na celu określenie genotypu pacjenta. Informacja ta jest ważna dla leczenia i rokowania, a w pewnych przypadkach może być istotna dla członków rodziny pacjenta. Poprzez możliwość wpłynięcia na zmianę przez nich środowiska oraz stylu życia w celu uniknięcia rozwoju choroby. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genu AAT i określeniu obecności alleli M, S, Z i Null, a także na określeniu ich podtypów.</p>
86	PRSS1 (e1-3)	<p><b><u>Trzustka. Przewlekłe rodzinne zapalenie trzustki, ostre nawracające zapalenie trzustki (SPINK)</u></b></p>	<p>Przewlekłe rodzinne zapalenie trzustki, ostre nawracające zapalenie trzustki Jednymi z najczęstszych przyczyn przewlekłego zapalenia trzustki (PZT) u dzieci są przyczyny genetyczne (mutacje w genach odpowiedzialnych za zewnątrzwydzielniczą aktywność trzustki). Należą do nich mutacje w genie PRSS1 kodującym kationowy trypsynogen. Mutacje mogą być zlokalizowane w różnych regionach genu i skutkują podstawieniem (substytucją) pojedynczych aminokwasów w cząsteczce</p>

			<p>kationowego tripsynogenu. Zmieniony proenzym łatwiej ulega autoaktywacji wewnątrz komórek pęcherzykowych trzustki. Na skutek zwiększonej aktywności trzustkowych enzymów proteolitycznych dochodzi do samostrawienia (autolizy) narządu. Mutacje genu PRSS1 identyfikuje się nawet w około 70% takich przypadków. Do innych czynników predysponujących do rozwoju PZT należą mutacje genu SPINK1 – trzustkowego inhibitora wydzielania trypsyny. Białko to stanowi jedną z barier chroniących komórki pęcherzykowe trzustki przed samostrawieniem. Obecność mutacji w genie SPINK1 stwierdzono u 23% chorych z idiopatycznym PZT i u 4% z dziedziczną postacią zapalenia. Uważa się, że przebiegające bezobjawowo mutacje kationowego tripsynogenu (PRSS1) lub SPINK1 mogą predysponować do zapaleń trzustki wywołanych spożyciem alkoholu. Mutacje w obrębie tych genów predysponują zarówno do przewlekłego rodzinnego zapalenia trzustki jak i ostrego nawracającego zapalenia trzustki oraz zwiększają ryzyko zachorowania na raka trzustki w następstwie tych chorób. Dolegliwości pojawiają się na ogół w pierwszych dwóch dekadach życia i mogą mieć różne nasilenie: od łagodnego pobolewania w nadbrzuszu do gwałtownie przebiegających ataków trzustkowych z objawami „ostrego brzucha”. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genów PRSS1 (eksony1-3) i/lub SPINK1 (eksony 1-3).</p>
87	PRSS1 (cały gen)	<p><b><u>Trzustka, Przewlekłe rodzinne zapalenie trzustki, ostre nawracające zapalenie trzustki (PRSS1)</u></b></p>	<p>Przewlekłe rodzinne zapalenie trzustki, ostre nawracające zapalenie trzustki Jednymi z najczęstszych przyczyn przewlekłego zapalenia trzustki (PZT) u dzieci są przyczyny genetyczne (mutacje w genach odpowiedzialnych za zewnątrzwydzielniczą aktywność trzustki). Należą do nich mutacje w genie PRSS1 kodującym kationowy tripsynogen. Mutacje mogą być zlokalizowane w różnych regionach genu i skutkują podstawieniem (substytucją) pojedynczych aminokwasów w cząsteczce kationowego tripsynogenu. Zmieniony proenzym łatwiej ulega autoaktywacji wewnątrz komórek pęcherzykowych trzustki. Na skutek zwiększonej aktywności trzustkowych enzymów proteolitycznych dochodzi do samostrawienia (autolizy) narządu. Mutacje genu PRSS1 identyfikuje się nawet w około 70% takich przypadków. Do innych czynników predysponujących do rozwoju PZT należą mutacje genu SPINK1 – trzustkowego inhibitora wydzielania trypsyny. Białko to stanowi jedną z barier chroniących komórki pęcherzykowe trzustki przed samostrawieniem. Obecność mutacji w genie SPINK1 stwierdzono u 23% chorych z idiopatycznym PZT i u 4% z dziedziczną postacią zapalenia. Uważa się, że przebiegające bezobjawowo mutacje kationowego tripsynogenu (PRSS1) lub SPINK1 mogą predysponować do zapaleń trzustki wywołanych spożyciem alkoholu. Mutacje w obrębie tych genów predysponują zarówno do przewlekłego rodzinnego zapalenia trzustki jak i ostrego nawracającego zapalenia trzustki oraz zwiększają ryzyko zachorowania na raka trzustki w następstwie tych</p>

			<p>chorób. Dolegliwości pojawiają się na ogół w pierwszych dwóch dekadach życia i mogą mieć różne nasilenie: od łagodnego pobolewania w nadbrzuszu do gwałtownie przebiegających ataków trzustkowych z objawami „ostrego brzucha”. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genów PRSS1 (eksony1-3) i/lub SPINK1 (eksony 1-3).</p>
88	SPINK1 (e1-3)	<p><b><u>Trzustka, Przewlekłe rodzinne zapalenie trzustki, ostre nawracające zapalenie trzustki</u></b></p>	<p>Przewlekłe rodzinne zapalenie trzustki, ostre nawracające zapalenie trzustki Jednymi z najczęstszych przyczyn przewlekłego zapalenia trzustki (PZT) u dzieci są przyczyny genetyczne (mutacje w genach odpowiedzialnych za zewnątrzwydzielniczą aktywność trzustki). Należą do nich mutacje w genie PRSS1 kodującym kationowy tripsynogen. Mutacje mogą być zlokalizowane w różnych regionach genu i skutkują podstawieniem (substytucją) pojedynczych aminokwasów w cząsteczce kationowego tripsynogenu. Zmieniony proenzym łatwiej ulega autoaktywacji wewnątrz komórek pęcherzykowych trzustki. Na skutek zwiększonej aktywności trzustkowych enzymów proteolitycznych dochodzi do samostrawienia (autolizy) narządu. Mutacje genu PRSS1 identyfikuje się nawet w około 70% takich przypadków. Do innych czynników predysponujących do rozwoju PZT należą mutacje genu SPINK1 – trzustkowego inhibitora wydzielania tripsyny. Białko to stanowi jedną z barier chroniących komórki pęcherzykowe trzustki przed samostrawieniem. Obecność mutacji w genie SPINK1 stwierdzono u 23% chorych z idiopatycznym PZT i u 4% z dziedziczną postacią zapalenia. Uważa się, że przebiegające bezobjawowo mutacje kationowego tripsynogenu (PRSS1) lub SPINK1 mogą predysponować do zapaleń trzustki wywołanych spożyciem alkoholu. Mutacje w obrębie tych genów predysponują zarówno do przewlekłego rodzinnego zapalenia trzustki jak i ostrego nawracającego zapalenia trzustki oraz zwiększają ryzyko zachorowania na raka trzustki w następstwie tych chorób. Dolegliwości pojawiają się na ogół w pierwszych dwóch dekadach życia i mogą mieć różne nasilenie: od łagodnego pobolewania w nadbrzuszu do gwałtownie przebiegających ataków trzustkowych z objawami „ostrego brzucha”. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genów PRSS1 (eksony1-3) i/lub SPINK1 (eksony 1-3).</p>
89	SPINK1 (cały gen)	<p><b><u>Trzustka, Przewlekłe rodzinne zapalenie trzustki, ostre nawracające zapalenie trzustki</u></b></p>	<p>Przewlekłe rodzinne zapalenie trzustki, ostre nawracające zapalenie trzustki Jednymi z najczęstszych przyczyn przewlekłego zapalenia trzustki (PZT) u dzieci są przyczyny genetyczne (mutacje w genach odpowiedzialnych za zewnątrzwydzielniczą aktywność trzustki). Należą do nich mutacje w genie PRSS1 kodującym kationowy tripsynogen. Mutacje mogą być zlokalizowane w różnych regionach genu i skutkują podstawieniem (substytucją) pojedynczych aminokwasów w cząsteczce kationowego tripsynogenu. Zmieniony proenzym łatwiej ulega autoaktywacji wewnątrz komórek pęcherzykowych trzustki. Na skutek</p>

			<p>zwiększonej aktywności trzustkowych enzymów proteolitycznych dochodzi do samostrawienia (autolizy) narządu. Mutacje genu PRSS1 identyfikuje się nawet w około 70% takich przypadków. Do innych czynników predysponujących do rozwoju PZT należą mutacje genu SPINK1 – trzustkowego inhibitora wydzielania trypsyny. Białko to stanowi jedną z barier chroniących komórki pęcherzykowe trzustki przed samostrawieniem. Obecność mutacji w genie SPINK1 stwierdzono u 23% chorych z idiopatycznym PZT i u 4% z dziedziczną postacią zapalenia. Uważa się, że przebiegające bezobjawowo mutacje kationowego trypsynogenu (PRSS1) lub SPINK1 mogą predysponować do zapaleń trzustki wywołanych spożyciem alkoholu. Mutacje w obrębie tych genów predysponują zarówno do przewlekłego rodzinnego zapalenia trzustki jak i ostrego nawracającego zapalenia trzustki oraz zwiększają ryzyko zachorowania na raka trzustki w następstwie tych chorób. Dolegliwości pojawiają się na ogół w pierwszych dwóch dekadach życia i mogą mieć różne nasilenie: od łagodnego pobolewania w nadbrzuszu do gwałtownie przebiegających ataków trzustkowych z objawami „ostrego brzucha”. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genów PRSS1 (eksony1-3) i/lub SPINK1 (eksony 1-3).</p>
90	MBL2	<u>Podatność na infekcje</u>	<p>Podatność na infekcje Białko wiążące mannozę (MBL) należy do grupy tzw. lektyn – białek, które będąc elementami wrodzonej odporności nieswoistej, odgrywają kluczową rolę jako pierwsza linia obrony organizmu przed zakażeniem. Stężenie MBL w osoczu jest zróżnicowane w populacji ludzkiej i zależy głównie od polimorfizmów (wariantów) genu MBL-2. Niedobór MBL występuje u ok. 5% populacji i związany jest z występowaniem ostrej i nawracających infekcji bakteryjnych u dzieci i dorosłych. Poza zwiększoną podatnością na infekcje, brak lub niedobór MBL jest również czynnikiem ryzyka występowania innych schorzeń, szczególnie autoimmunologicznych takich jak toczeń rumieniowaty układowy czy reumatoidalne zapalenie stawów. Genem kodującym białko MBL jest MBL-2, w obrębie którego zidentyfikowano szereg mutacji wpływających zarówno na sekwencję aminokwasową jak i na poziom ekspresji czyli ilość wytwarzanego białka. Badanie polega na analizie sekwencji fragmentów genu MBL-2, w których najczęściej występują mutacje. Badanie obejmuje następujące mutacje: C223T, G230A, G239A w eksonie 1 MBL-2 (mutacje te powodują substytucję aminokwasów i zmianę struktury białka) oraz mutacje G-550C i G-221C w regionie promotorowym MBL-2 (mutacje te wpływają na poziom ekspresji genu czyli ilość syntetyzowanego białka).</p>
92	TBX5	<u>Holt-Oram, Zespół Holt-Orama</u>	<p>Zespół Holt-Orama (ang. Holt-Oram syndrome, w skrócie HOS, inaczej zespół Harrisa-Osbornea) jest to genetycznie uwarunkowany zespół wad wrodzonych, na który składają się wrodzone wady serca i malformacje</p>

			<p>kończyn górnych. Wśród zaburzeń rozwojowych serca najczęściej występuje ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (ASD) oraz ubytek przegrody międzykomorowej (VSD), którym towarzyszyć mogą zaburzenia rozwojowe układu bódźco-przewodzącego serca objawiające się blokiem przedsionkowo-komorowym, migotaniem przedsionków i innymi. Wady wynikające z zaburzeń rozwojowych kończyn górnych to przede wszystkim jedno- lub dwustronna hipoplazja (niedorozwój) lub aplazja (brak) kciuka, hipoplazja lub aplazja kości ramienia i przedramienia (aplazja kości promieniowej), powodująca fokomelię.</p> <p>Choroba spowodowana jest mutacjami w genie TBX5 kodującym czynnik transkrypcyjny. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej eksonów 2,3,4,5,6,7,8,9 genu TBX5.</p>
121	TGFBR1; TGFBR2	<p><b><u>Loeys-Dietz, Zespół Loeysa-Dietza</u></b></p>	<p>Zespół Loeysa-Dietza (ang. Loeys-Dietz syndrome, LDS) – dziedziczny autosomalnie dominujący zespół mający wiele cech wspólnych z zespołem Marfana, spowodowany mutacją w genach receptorów transformującego czynnika wzrostu beta (TGFBR1, TGFBR2). Najważniejszymi cechami obrazu klinicznego LDS są hiperteloryzm, rozszczep podniebienia albo języczka, tętniaki i rozwarstwienia ścian tętnic. Ponadto częste są wady układu kostno-stawowego (skolioza, klatka piersiowa kurza, klatka piersiowa szewska), kamptodaktylia, arachnodaktylia, wiotkie stawy, szpotawość stóp, kraniosynostoza, wrodzone wady serca (przetwały przewód tętniczy, ubytek w przegrodzie międzykomorowej), jasna skóra, malformacja Arnolda-Chiariego. Wiele cech zespołu Loeysa-Dietza przypomina fenotyp zespołu Marfana, zwłaszcza zwiększone ryzyko wystąpienia tętniaków aorty. Badanie polega na analizie fragmentów sekwencji kodującej genów TGFBR1 oraz TGFBR2.</p>
146	APOB100; LDLR	<p><b><u>Hypercholesterolemia rodzinna autosomalna dominująca ApoB100(R3500Q, R3531C, H3543Y)</u></b></p>	<p>Podwyższone stężenie cholesterolu w surowicy krwi obserwuje się m. in. w dwóch stosunkowo częstych defektach jednogennych, dziedziczonych w sposób autosomalny dominujący. Są to hypercholesterolemia rodzinna oraz rodzinny defekt apolipoproteiny B-100.</p>

## 9 INNE

12	HFE;	<p><b><u>Hemochromatoza - mutacje C282Y oraz</u></b></p>	<p>Dziedziczna choroba metaboliczna, w której dochodzi do nadmiernego wchłaniania żelaza z pożywienia. Na skutek przeciążenia organizmu</p>
----	------	--	---

		<b><u>H63D w genie HFE</u></b>	żelazem, może dojść do uszkodzenia serca, wątroby, trzustki, jąder i stawów. W narządach tworzą się złogi hemosydeiny. Objawy rzadko pojawiają się przed 20 rokiem życia. Zwykle obserwuje się je u osób, które skończyły 40-60 lat, i polegają na ciągłym uczuciu zmęczenia, bólach stawów, dolegliwościach żołądkowo-jelitowych, powiększeniu wątroby (która ulega marskości drobnoguzkowej) oraz zaburzeniach rytmu serca. U wielu osób charakterystycznym objawem jest szarobrazowe zabarwienie skóry, szczególnie twarzy. Choroba dziedziczona w sposób autosomalny-recesywny.
107	ACTN3	<b><u>Predyspozycje do osiągnięć sportowych</u></b>	Badanie polega na identyfikacji dwóch wariantów genu ACTN3. Wariant 577X w układzie homozygotycznym predysponuje do dobrych osiągnięć w zakresie sportów wytrzymałościowych. Wariant 577R w układzie homozygotycznym predysponuje w umiarkowanym stopniu do osiągnięć w sportach, w których konieczny jest krótkotrwały wysiłek (sprint, skoki, sprint pływacki).
122	TGFBR2; TGFBR1	<b><u>Tętniak aorty, Rozwarstwienie aorty piersiowej i tętniak rozwarstwiający aorty piersiowej</u></b>	Zespół Loeysa-Dietza (ang. Loeys-Dietz syndrome, LDS) – dziedziczny autosomalnie dominująco zespół mający wiele cech wspólnych z zespołem Marfana, spowodowany mutacją w genie transformującego czynnika wzrostu typu 1 albo 2 (TGFBR1, TGFBR2). Najważniejszymi cechami obrazu klinicznego LDS są hiperteloryzm oczny, rozszczepienie podniebienia albo języczka, tętniaki i rozwarstwienia ścian tętnic. Ponadto częste są wady układu kostno-stawowego (skolioza, klatka piersiowa kurza, klatka piersiowa szewska), kamptodaktylia, arachnodaktylia, wiotkie stawy, szpotawość stóp, kraniosynostoza, wrodzone wady serca (przetwały przewód tętniczy, ubytek w przegrodzie międzykomorowej), błądność skóry, aksamitna gładkość skóry, malformacja Arnolda-Chiariego. Wiele cech zespołu Loeysa-Dietza przypomina fenotyp zespołu Marfana, zwłaszcza zwiększone ryzyko wystąpienia tętniaków aorty. Badanie polega na analizie sekwencji kodującej genów TGFBR1 oraz TGFBR2.
126	HPS1	<b><u>Hermansky-Pudlak, Zespół Hermansky'ego-Pudlaka</u></b>	Zespół Hermansky'ego-Pudlaka (ang. Hermansky-Pudlak syndrome, HPS, albinism with hemorrhagic diathesis and pigmented reticuloendothelial cells, delta storage pool disease) – rzadki, genetycznie uwarunkowany zespół, objawiający się albinizmem oczno-skrónym oraz krwawieniem. Dziedziczenie choroby jest autosomalne recesywne. W płytkach krwi stwierdza się brak ziarnistości $\delta$ . Poznano przynajmniej osiem loci genowych, których mutacje objawiają się klinicznie jako zespół Hermansky'ego-Pudlaka. Badanie polega na analizie fragmentu genu HPS1.

162	CCR5	<b><u>Oporność na zakażenie wirusem HIV-1</u></b>	<p>Gen CCR5 występuje w populacji ludzkiej w 2 odmianach (allelach) - CCR5(+) i CCR5(-). Allel CCR5(+) odpowiada za syntezę białka CCR5, które jest jednym z koreceptorów wirusa HIV. Obecność koreceptora CCR5 na powierzchni limfocytu pomocniczego jest konieczna aby HIV mógł wniknąć do wnętrza komórki i wywołać infekcję. Allel CCR5(-) różni się od CCR5(+) delecją (ubytkiem) 32 par zasad. Wynikiem takiej delecji jest zniesienie syntezy białka koreceptorewego CCR5. Oporność na zakażenie HIV-1 może być całkowita i nie istnieje wtedy ryzyko infekcji, bądź też częściowa i ryzyko zakażenia jest wtedy znacznie zmniejszone.</p>
-----	------	---	---