

Název vyšetření: Predispozice k žilním trombózám - detekce mutací/polymorfizmů v genech pro Faktor II Prothrombin (G20210A), Faktor V Leiden (G1691A), PAI1 (4G/5G), Faktor V R2 (H1299R), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), Faktor XIII (V34L).

Popis:

Faktor II protrombin (G20210A) - jednonukleotidová substituce G za A na místě 20210 v 3'-nepřekládané oblasti v genu pro protrombin (faktor II), která u postižených jedinců vyvolá zvýšení produkce protrombinu (jeho koncentrace v plazmě je pak • 130% normy), a tím i větší dispozici ke srážení krve.

Faktor V Leiden (G1691A) - nejběžnější genetická predispozice k trombózám. Bodová mutace v podobě substituce nukleotidu G za A na místě 1691 v molekule DNA genu pro faktor V. Tato nukleotidová substituce má za následek substituci argininu za glutamin v peptidickém řetězci na místě 506. To má za následek rezistenci faktoru V k antikoagulační aktivitě APC (aktivovaný protein C).

PAI-1 (4G/5G) – inhibitor aktivátoru plazminogenu je základním inhibitorem tkáňového plazminogenového aktivátoru (tPA) a urokinázy (uPA), aktivátorů plazminogenu a tedy fibrinolýzy. V promotoru genu PLANH1, jež kóduje PAI-1, se vyskytuje polymorfismus známý jako 4G/5G s tím, že alela 5G je méně transkripčně aktivní než alela 4G. Primární zvýšení hladiny PAI-1 je nalézáno u jedinců s polymorfismem 4G/4G. Předpokládá se však, že tento polymorfismus je spjat jen s vyšší incidencí tepenných trombóz.

Faktor V R2 (H1299R) – k dalším genetickým mutacím faktoru V patří též tzv. haplotyp HR₂. Je vyvolán polymorfismem A4070G v exonu 13 genu pro faktor V, který způsobí záměnu histidinu (R₁ alela) za arginin (R₂ alela) v místě 1299 B domény. Tato záměna je odpovědná za snížení hladiny faktoru V, kdy pokles k 20 % normálu způsobí mimo jiné i rezistenci na aktivovaný protein C. Defektní je zejména kofaktorová účast faktoru V pro inhibici aktivovaného faktoru VIII s aktivovaným proteinem C.

MTHFR (C677T, A1298C) - enzym 5,10-metylentetrahydrofolátreduktáza (MTHFR) je klíčovým enzymem v metabolismu homocysteinu. Vlivem bodových mutací v genu pro MTHFR vzniká enzym se zvýšenou termolabilitou a sníženou aktivitou, což významně koreluje s vyšší hladinou homocysteinu v plazmě. Homocystein tak může přispět ke vzniku aterosklerózy a trombózy díky změně v proliferaci cévních buněk a podporováním protrombotických aktivit v cévní stěně. Nejčastější a nejznámější mutací v genu pro MTHFR je substituce C za T v pozici 677, což má za následek substituci alaninu za valin na místě 223 v peptidickém řetězci. Homozygoti pro tuto mutaci mají cca 30% a heterozygoti cca 65% aktivitu MTHFR oproti zdravým homozygotům. Druhou nejběžnější mutací je substituce A za C v pozici 1298, což má za následek substituci kys. glutamové za alanin na místě 429 v peptidickém řetězci. Tato mutace sama o sobě (ať už v homozygotní nebo heterozygotní formě) nemění plazmatickou hladinu ve zvýšené míře, ale u smíšeného heterozygota s C677T se stává rizikovým faktorem pro mírnější hyperhomocysteinémii.

Faktor XIII (V34L) – neboli fibrin stabilizující faktor je transglutamináza, skládající se z tetrametru dvou jednotek A a dvou jednotek B. Nukleotidová záměna C za T v exonu 2 genu F13A1 má za následek záměnu valinu za leucin v pozici 34 peptidického řetězce. Homozygoti pro tuto mutaci vykazují významně vyšší aktivitu tohoto enzymu než jedinci bez mutace,

zatímco heterozygoti vykazují střední aktivitu enzymu. Bylo prokázáno, že varianta Leu 34 má významný protektivní efekt proti žilnímu tromboembolizmu.

Jednotky: -

Referenční hodnoty:

Negat. - negativní = nemutovaný homozygot = *wild type* = wt / wt; 1a / 1a

Heteroz. – heterozygot = wt / mut; 1a / 1b

Homozyg. - mutovaný homozygot = mut / mut; 1b / 1b

5G/ 5G - negativní = *wild type* = nemutovaný homozygot

4G / 5G - heterozygot

4G /4G - mutovaný homozygot

Odběr:

- Nesrážlivá periferní krev, zkumavka s protisrážlivou látkou K₃EDTA nebo citrátem sodným
- Odebraný biologický materiál je třeba skladovat při 4–8 °C, pokud není bezprostředně po odběru zaslán do laboratoře. Za těchto podmínek je možné uchovávat biologický materiál 7 dnů.
- Pokud se předpokládá delší uskladnění biologického materiálu před odesláním do laboratoře, je vhodné odebraný biologický materiál zamrazit.
- Krev nesmí být odebrána do heparinu!
- Pro molekulárně genetické vyšetření stačí jedna malá zkumavka krve (2 ml).
- Odběr není třeba provádět na lačno!

Biologický materiál: nesrážlivá periferní krev

Provádí se: 1 – 2x týdně

Doba odezvy: 7 pracovních dnů