

Leukodystrofie i leukoencefalopatie

Leukodystrofie i leukoencefalopatie to grupa chorób w przebiegu których dochodzi do uszkodzenia istoty białej mózgu lub osłonek mielinowych nerwów. Mielina pełni funkcję ochronną dla komórek nerwowych stąd w wyniku jej uszkodzenia może dochodzić do szerokiego spektrum objawów neurologicznych. Pierwsze objawy pojawiają się zazwyczaj już we wczesnym dzieciństwie, jednak w niektórych rodzajach leukodystrofii choroba ujawnia się dopiero w wieku nastoletnim lub w dorosłości. U chorych dochodzi do postępu choroby i stopniowego pogorszenia się stanu.

Obraz kliniczny różni się znacznie między poszczególnymi chorobami, do głównych objawów należą zaburzenia sprawności ruchowej, zaburzenia wzroku, zdolności poznawczych i zachowania. Do leukodystrofii zalicza się między innymi choroba Krabbego, leukodystrofia z hipomielinizacją (zespół 4H) czy leukodystrofia metachromatyczna.

Geny i zespoły genetyczne

Gen	Choroba/objawy	Sposób dziedziczenia	Znane warianty chorobotwórcze
AARS2			
ABCD1	Adrenoleukodystrofia, Choroba Addisona i stwardnienie guzowate, Choroba Siemerlinga-Creutzfeldta, Choroba Schildera, Melanodermia	XL	83
ACBD5			
ACOX1	Niedobór peroksysomalnej oksydazy Acylo-CoA	AR	8
ADAR	Dziedziczna dyschromatoza symetryczna, Zespół Aicardiego-Goutièresa	AD/AR	24
AIFM1	Głuchota	XL	27
AIMP1	Leukodystrofia z hipomielinizacją	AR	4
AIMP2			
ALDH3A2			
AP4B1	Porażenie spastyczne	AR	16
AP4E1	Porażenie spastyczne, Zaburzenie mowy	AR	5
AP4M1	Porażenie spastyczne	AR	16
AP4S1	Porażenie spastyczne	AR	7
APOPT1			
ARSA	Leukodystrofia metachromatyczna	AR	106
ASPA	Choroba Canavan, Choroba Canavan-van Bogaerta-Bertranda, zwyrodnienie gąbczaste układu nerwowego	AR	49



Gen	Choroba/objawy	Sposób dziedziczenia	Znane warianty chorobotwórcze
BEST1	Mała rogówka, dystrofia pręcikowo-czopkowa, zaćma, garbiak tylny oraz vitreoretinohoroidopatia	AD	60
C11orf73		bd	1
CLCN2	Młodzieńcza padaczka miokloniczna	AD/AR	25
COA7			
COL4A1	Schizencefalia, dysgenезja przedniego odcinka mezenchymalnego (gałki ocznej), kręty przebieg tętnicy siatkówki, porencefalia, dziedziczna angiopatia z nefropatią, tętniaki i kurcze mięśni, Choroba małych naczyń mózgowych	AD	60
COX15	Zespół Leigh syndrome, Kardioencefalomiopatia z niedoboru oksydazy cytochromu c	AR	5
COX6B1			
CSF1R	Leukoencefalopatia	AD	56
CTC1	Mikroangiopatia mózgowo-siatkówkowa ze zwapnieniami i torbielami	AR	17
CYP27A1	Ksantomatoza mózgowo-ścięgnowa	AR	61
D2HGDH			
DARS	Hipomielinizacja ze spastycznością kończyn	AR	11
DARS2	Leukoencefalopatia	AR	26
DEGS1			
EARS2	Złożony niedobór fosforylacji oksydacyjnej	AR	14
EIF2AK1			
EIF2AK2			
EIF2B1	Leukoencefalopatia ze znikającą istotą białą, Owarioleukodystrofia	AR	7
EIF2B2	Leukoencefalopatia ze znikającą istotą białą, Owarioleukodystrofia	AR	12
EIF2B3	Leukoencefalopatia ze znikającą istotą białą, Owarioleukodystrofia	AR	5
EIF2B4	Leukoencefalopatia ze znikającą istotą białą, Owarioleukodystrofia	AR	8
EIF2B5	Leukoencefalopatia ze znikającą istotą białą, Owarioleukodystrofia	AR	21
EPRS		bd	1
FA2H	Porażenie spastyczne	AR	15
FAM126A	Leukodystrofia z hipomielinizacją	AR	6
FDX1L		bd	1
FOLR1	Choroba neurodegeneracyjna związana z nieprawidłowym transportem folianów do mózgu	AR	8
FOXRED1	Zespół Leigh, Niedobory I kompleksu mitochondrialnego	AR	15
GALC	Choroba Krabbego, leukodystrofia globoidalna	AR	100
GFAP	Choroba Alexandra	AD	109
GFM1		AR	19
GJC2	Porażenie spastyczne, Leukodystrofia	AD/AR	25
HEPACAM	Leukoencefalopatia megalencefaliczna	AD/AR	11
HIBCH			
HSD17B4	Zespół Perraulta	AR	57



Gen	Choroba/objawy	Sposób dziedziczenia	Znane warianty chorobotwórcze
HSPD1	Porażenie spastyczne, Leukodystrofia	AD/AR	4
HTRA1		AR/AD	24
IBA57	Porażenie spastyczne	AR	4
L2HGDH	Acyduria hydroksyglutaranowa	AR	13
LMNB1			
LYRM7			
MARS2	Złożony niedobór fosforylacji oksydacyjnej	AR	6
MLC1	Leukoencefalopatia megalencefaliczna	AR	36
MRPL44			
MTFMT			
NDUFAF5	Niedobór mitochondrialnego kompleksu I	AR	9
NDUFV1			
NFU1			
NKX6-2			
NOTCH3	Miofibromatoza noworodków	AD	87
NT5C2			
NUBPL			
PEX1	Zespół Heimlera	AR	108
PEX10	Adrenoleukodystrofia noworodków, Zespół Zellwegera	AR	32
PEX11B	Zespół Zellwegera, zaburzenia biogenezy peroksysomu	AR	4
PEX12	Zespół Zellwegera, zaburzenia biogenezy peroksysomu	AR	38
PEX13	Zespół Zellwegera, zaburzenia biogenezy peroksysomu, Zespół Zellwegera	AR	3
PEX14			
PEX16	Zespół Zellwegera, zaburzenia biogenezy peroksysomu	AR	5
PEX19			
PEX2	Zespół Zellwegera, zaburzenia biogenezy peroksysomu	AR	16
PEX26	Zespół Zellwegera, zaburzenia biogenezy peroksysomu, Zespół Zellwegera	AR	11
PEX3	Zespół Zellwegera, zaburzenia biogenezy peroksysomu	AR	2
PEX5	Adrenoleukodystrofia noworodków, Zespół Zellwegera	AR	8
PEX6	Zespół Heimlera	AR	49
PEX7	Choroba Refsuma	AR	42
PHYH	Choroba Refsuma	AR	11
PLEKHG2			
PLP1	Choroba Pelizaeusa-Merzbachera, leukodystrofia	XL	48
POLR1C	Zespół Treacher-Collins'a	AR	15
POLR3A	Leukodystrofia z hipomielinizacją	AR	29
POLR3B	Leukodystrofia z hipomielinizacją	AR	19



Gen	Choroba/objawy	Sposób dziedziczenia	Znane warianty chorobotwórcze
PSAP	Choroba Krabbego, Leukodystrofia metachromatyczna, Choroba Gauchera	AR	11
PYCR2			
RARS	Leukodystrofia z hipomielinizacją	AD	12
RNASEH2A	Zespół Aicardiego-Goutièresa	AR	13
RNASEH2B	Zespół Aicardiego-Goutièresa	AR	13
RNASEH2C	Zespół Aicardiego-Goutièresa	AR	6
RNASET2	Leukoencefalopatia	AR	2
RNF216			
SAMHD1	Zespół Aicardiego-Goutièresa	AR	19
SCO1			
SCP2			
SDHA	Guzy stromalne przewodu pokarmowego, Zespół Leigh, Paraganglioma, Kardiomiopatia rozstrzeniowa	AD/AR	187
SDHAF1			
SERAC1			
SLC13A3			
SLC16A2	Zespół Allana-Herndona-Dudleya	XL	35
SLC1A4			
SNORD118			
SOX10	Obwodowa neuropatia demielinizacyjna, ośrodkowa dysmielinizacja, Zespół Waardenburga i Choroba Hirschprunga	AD	53
SUMF1	Niedobór sulfataz	AR	19
TMEM106B			
TMEM63A			
TREM2	Choroba Nasu-Hakola, Otępienie o wczesnym początku	AR	13
TREX1	Leukodystrofia mózgowa z waskulopatią siatkówki, Toczeń odmrozinowy, Zespół Aicardiego-Goutièresa	AD/AR	28
TTC19			
TUBB4A	Leukodystrofia z hipomielinizacją, Dystonia	AD	37
TYROBP	Choroba Nasu-Hakola, otępienie przedstarcze z torbielami kostnymi, wielotorbielowata tłuszczowo-błoniasta osteodysplazja ze stwardniającą leukoencefalopatią	AR	5
UFM1			
VPS11			
ZFYVE26	Porażenie spastyczne	AR	26

Metodologia

Informacja na temat metody badania:

W pierwszej kolejności, z pobranej próbki krwi lub z białaczki parafinowej izolowany jest kwas deoksyrybonukleinowy (DNA), którego jakość i ilość jest określana w analizie spektrofotometrycznej i fluorymetrycznej. Po mechanicznej lub enzymatycznej fragmentacji, DNA jest wykorzystywany do stworzenia biblioteki, umożliwiającej oznaczenie, a następnie zsekwencjonowanie i analizę genów, które zostały wybrane w ramach zleczonego panelu. Otrzymana biblioteka jest sekwencjonowana na sekwencjonatorze nowej generacji. Otrzymane wyniki zostają następnie poddane analizie bioinformatycznej i interpretacji klinicznej. Warianty genetyczne są identyfikowane z wykorzystaniem Burrows-Wheeler Aligner. Test umożliwia wykrycie 100% substytucji i 95% małych insercji i delecji.

Informacja na temat klasyfikacji wariantów:

W raporcie z badania przedstawiana jest informacja na temat wariantów zaklasyfikowanych jako warianty „potencjalnie patogenne” i „patogenne”, z uwagi na ich potencjalne znaczenie kliniczne. Zidentyfikowane warianty są klasyfikowane do następujących kategorii:

Wariant patogenny: znaleziona zmiana w sekwencji genu ma bezpośredni związek z powstawaniem choroby. Równocześnie, niektóre zmiany patogenne mogą nie mieć pełnej penetracji, tj. pojedyncza zmiana może być niewystarczająca do wywołania pełnoobjawowej choroby.

Wariant potencjalnie patogenny: znaleziona zmiana w sekwencji genu jest z dużym prawdopodobieństwem związana z powstawaniem choroby, jednakże udowodnienie tego związku nie jest możliwe w oparciu o aktualnie dostępne dane naukowe. Potwierdzenie patogenności wariantu wymaga dodatkowych badań i dowodów; nie można wykluczyć, że dalsze badania wykażą, że znaleziona zmiana ma niewielkie lub żadne znaczenie kliniczne.

Wariant o nieznanym patogenicznym: w oparciu o aktualnie dostępne dane naukowe nie ma możliwości określenia znaczenia znalezionej zmiany.

Wariant potencjalnie łagodny: znaleziona zmiana w sekwencji genu najprawdopodobniej nie ma związku z powstawaniem choroby, jednakże w oparciu o aktualnie dostępne dane naukowe nie ma możliwości potwierdzenia łagodności zmiany. Potwierdzenie klinicznego znaczenia wariantu wymaga dodatkowych badań i dowodów; nie można wykluczyć, że dalsze badania wykażą, że znaleziona zmiana ma znaczenie kliniczne i prowadzi do rozwinięcia choroby

Wariant łagodny: znaleziona zmiana nie ma związku z powstawaniem choroby

Zidentyfikowane warianty genetyczne klasyfikowane są w oparciu o wytyczne opracowane przez American College of Medical Genetics and Genomics i American Association for Molecular Pathology (S. Richards, Genet Med. 2015 May;17(5):405-24). W klasyfikacji wariantów brane są pod uwagę następujące kryteria:

- wcześniejsza identyfikacja wariantu u osób obciążonych chorobą
- wpływ wariantu na powstawanie funkcjonalnego produktu genu:
 - określony w analizach bioinformatycznych
 - potwierdzony w badaniach in vitro/in vivo
- lokalizacja wariantu (ekson/intron, domena funkcjonalna)
- zmiana *de novo*/dziedziczna
- częstość występowania wariantu w populacji ogólnej (każdy wariant występujący

z częstością >5% zgodnie z Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project lub Exome Aggregation Consortium jest klasyfikowany jako zmiana łagodna)

- częstość występowania wariantu w populacji ogólnej w stosunku do populacji osób chorych

Ostateczna klasyfikacja wariantów prowadzona jest w oparciu o sumę wymienionych kryteriów. Przeszukiwane bazy danych obejmują: 1000GP, ClinVar, ConsensusPathDB, Exome Aggregation Consortium, Exome Variant Server, FATHMM, GO (Gene Ontology), GTEx (Genotype-Tissue Expression), GWAS (Genome Wide Association Study), HGMD, KEGG, MetaLR, MetaSVM, MutationAssessor, MutationTaster, OMIM, PolyPhen-2, PROVEAN, SIFT, SnpEff, dbNSFP, UniProt, VEP (Variant Effect Predictor).

Ograniczenia badania:

Wszystkie technologie sekwencjonowania mają swoje ograniczenia. Zlecane badanie jest wykonywane z wykorzystaniem sekwencjonowania nowej generacji (NGS) i ma na celu zbadanie regionów kodujących i splicingowych zleconych genów. Chociaż stosowane techniki sekwencjonowania oraz późniejsze analizy bioinformatyczne są ukierunkowane na ograniczenie znaczenia sekwencji pseudogenów, to jednak obecność wysoce homologicznych sekwencji genowych może nadal sporadycznie zakłócać zdolność identyfikacji patogennych alleli, jak i delecji/duplikacji. Sekwencjonowanie Sangera jest metodą wykorzystywaną do potwierdzania wariantów, które uzyskały niższe parametry jakości. Analizy delecji/duplikacji wskazują na zmiany ilościowe DNA obejmujące minimum jeden ekson i zawsze wymagają potwierdzenia innymi metodami (qPCR lub MLPA). Wykonane analizy nie są przeznaczone do wykrywania pewnych typów zmian genomowych, jak translokacje, inwersje, mutacje dynamiczne (np. zwiększenie ilości powtórzeń trzynukleotydowych), zmian w regionach regulatorowych czy intronowych. Jeśli raportowane jest zwiększenie liczby powtórzeń dwu- czy trzynukleotydowych, to trzeba założyć, że dokładna liczba powtórzeń nie jest precyzyjna. Przeprowadzane badanie nie jest przeznaczone do wykrywania mozaikowości somatycznych, a analizy mutacji somatycznych powinny być prowadzone w kontekście sekwencji DNA germinacyjnego.

Nie ma możliwości wykluczenia obecności mutacji w genach i rejonach innych niż objęte wykonywanym badaniem, a także zmian liczby kopii genu. Raport z badania zawiera informację na temat zmian w sekwencji genów zidentyfikowanych w oparciu o porównanie z aktualnymi sekwencjami referencyjnymi zdeponowanymi w bazach danych NCBI Nucleotide i Ensembl. Testy są opracowywane w *Warsaw Genomics* do celów klinicznych. Wszystkie otrzymywane wyniki badań są interpretowane i analizowane przez ekspertów naukowych i medycznych *Warsaw Genomics*.

Jak zlecić badanie

Informacja na temat metody badania:

Badanie można zlecić bezpośrednio na stronie internetowej Warsaw Genomics, poprzez zaznaczenie wybranego testu. Zalecamy jednak, by przed każdym badaniem skonsultować się z lekarzem, który pomoże w wybraniu odpowiedniego testu diagnostycznego, wyjaśni

możliwości i ograniczenia testów genetycznych a także przedstawi możliwe wyniki i konsekwencje przeprowadzenia badania.



KONSULTACJA LEKARSKA

Wybranie właściwego testu genetycznego lub indywidualnego zestawu genów



REJESTRACJA

Wypełnienie [formularza zlecenia testu](#). Formularz wypełnia pacjent lub wybrany przez niego lekarz.



MATERIAŁ DO BADAŃ

Badania wykonujemy w oparciu o DNA, które izolujemy z przesłanego do nas materiału do badania.



POBRANIE KRWI

W dowolnym ośrodku medycznym należy pobrać 4ml krwi do jednej probówki z EDTA, następnie wraz z podpisanym formularzem zlecenia badania wysłać na adres Laboratorium. Próbkę można również oddać w [Punktach Pobrań Warsaw Genomics](#).



OPLĄCENIE TESTU

Po wykonaniu testu



WYNIK BADANIA

zostanie przekazany osobie zlecającej test - pacjentowi lub wybranemu przez niego lekarzowi



KONSULTACJA LEKARSKA

Jak przekazać materiał do badania?

Badanie genetyczne z krwi:

1. Krew należy pobrać do **jednej** probówki z EDTA (nie pobierać do probówek na skrzep, ani na heparynę litową). Pobranie krwi może nastąpić w dowolnej godzinie, pacjent nie musi być na czczo:
 - o osoba dorosła - ok. 4 ml krwi żyłnej do izolacji DNA (pobraną krew należy dokładnie wymieszać z antykoagulantem i przechowywać w temperaturze 4°C)
 - o dzieci - ok. 4 ml (minimalna ilość 2 ml) krwi żyłnej do izolacji DNA (pobraną krew należy dokładnie wymieszać z antykoagulantem i przechowywać w temperaturze 4°C)
 - o niemowlę - ok. 1,5 - 2 ml krwi żyłnej do izolacji DNA (pobraną krew należy dokładnie wymieszać z antykoagulantem i przechowywać w temperaturze 4°C)
2. Probówkę należy opisać imieniem i nazwiskiem i zabezpieczyć (można zakleić taśmą klejącą).
3. Zabezpieczoną probówkę wraz z wypełnionym i podpisanym formularzem zlecenia badania należy zapakować i wysłać zgodnie z instrukcją dostępną pod adresem: <https://warsawgenomics.pl/docs/instrukcja-wysylki-probki-krwi.pdf>
4. Jeśli Pacjent miał przetaczaną krew, należy odczekać min. 2 miesiące przed pobraniem krwi do badania genetycznego.



Badanie genetyczne z bloczka parafinowego (profilowanie nowotworu):

1. Należy pobrać łącznie 4 ml krwi do **jednej** probówki z EDTA (nie pobierać do probówek na skrzep, ani na heparynę litową). Pobranie krwi może nastąpić w dowolnej godzinie, pacjent nie musi być na czczo. Pobraną krew należy dokładnie wymieszać z antykoagulantem i przechowywać w temperaturze 4°C.
2. Probówkę należy opisać imieniem i nazwiskiem i zabezpieczyć (można zakleić taśmą klejącą).
3. **Uzyskanie tkanki nowotworowej** do badania w postaci:
 - bloczka parafinowego zawierającego wycinek nowotworu wraz z uzyskanym z bloczka preparatem histopatologicznym (szkiełkiem) umożliwiającym zlokalizowanie fragmentu tkanki nowotworowej,
 - albo wycinka tkanki nowotworowej z bloczka parafinowego o wymiarach min. 4x4x1mm, zawierającego wyłącznie tkankę nowotworową.
4. Próbkę należy opisać imieniem i nazwiskiem i zabezpieczyć (można zakleić taśmą klejącą).
5. Zabezpieczony materiał wraz z wypełnionym i podpisanym formularzem zlecenia badania należy zapakować i wysłać zgodnie z instrukcją dostępną pod adresem: <https://warsawgenomics.pl/docs/instrukcja-wysylki-probki-krwi.pdf>

Czas oczekiwania na wynik

Wszystkie wyniki staramy się przygotowywać możliwie szybko. Wynik tego badania wydamy maksymalnie do 10 tygodni od momentu otrzymania próbki do badania przez laboratorium.