

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky, 1.LF UK a VFN, Praha



Polymorfizmy genu *PAPP-A* u patologických stavů v těhotenství

Mgr. Alexandra Muravská

Školitelka: prof. MUDr. Marta Kalousová, PhD.

Konzultantka: RNDr. Marie Jáchymová, PhD.

Specifický těhotenský protein PAPP-A

- PAPP-A – Pregnancy-associated plasma protein A
 - Heterotetramér: PAPP-A-proMBP komplex (500kDA)
 - Metalloproteináza (Zn)
 - Štěpení IGFBP 4 a 5 → bioaktivní IGF I a II
 - Gén *PAPP-A*: 9q33.1, 200kb, 22 exónů

Specifický těhotenský protein PAPP-A

- **Exprese:**
 - v těhotenství: placenta, granulósové buňky ovarií,
 - fibroblasty, osteoblasty, buňky hladkého svalstva cév
- **Význam:**
 - screening Downova syndromu, zvýšen u preeklampsie
 - Marker akutního koronárního syndromu, prognostický marker u pacientů se selháním ledvin
- **Polymorfizmy genu PAPP-A:**
 - C/G (rs13290387) na intrónu 6 - akutní infarkt myokardu
 - Ser1224Tyr (rs7020782) na exónu 14 - opakované potraty

Polymorfizmus: variace DNA přítomná u více než 1% sledované populace (v jednom nukleotidu, inserce, delece).

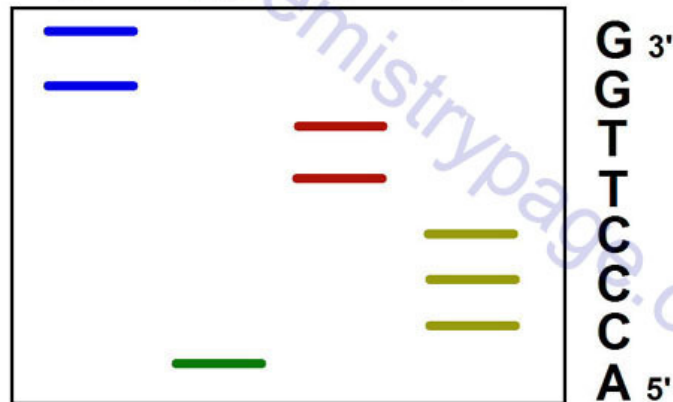
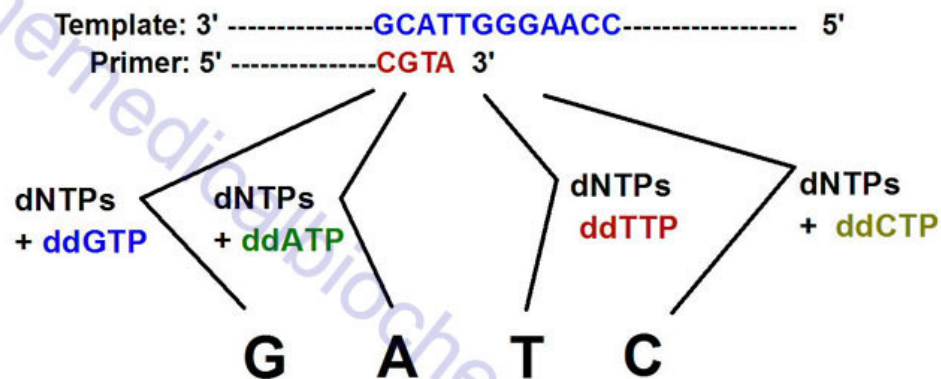
Cíle studie

- Zavedení metody na detekci vybraných polymorfizmů genu *PAPP-A* (*exón 2,5,6,7*)
- Analýza polymorfizmů a stanovení PAPP-A v séru:
 - Pacientky s komplikacemi v těhotenství
 - Zdravé těhotné a netěhotné kontroly

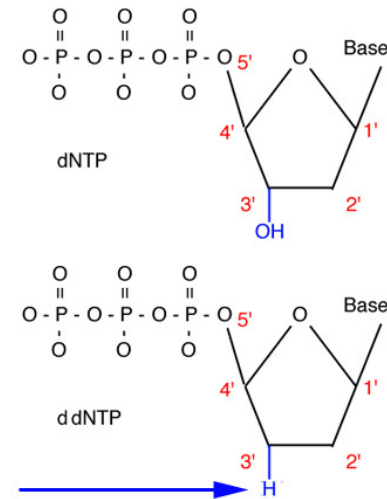
Metodika

Sekvenování exónů 2,5,6 a 7 genu *PAPP-A* podle Sangera.

Sanger ddNTP Chain Termination Sequencing

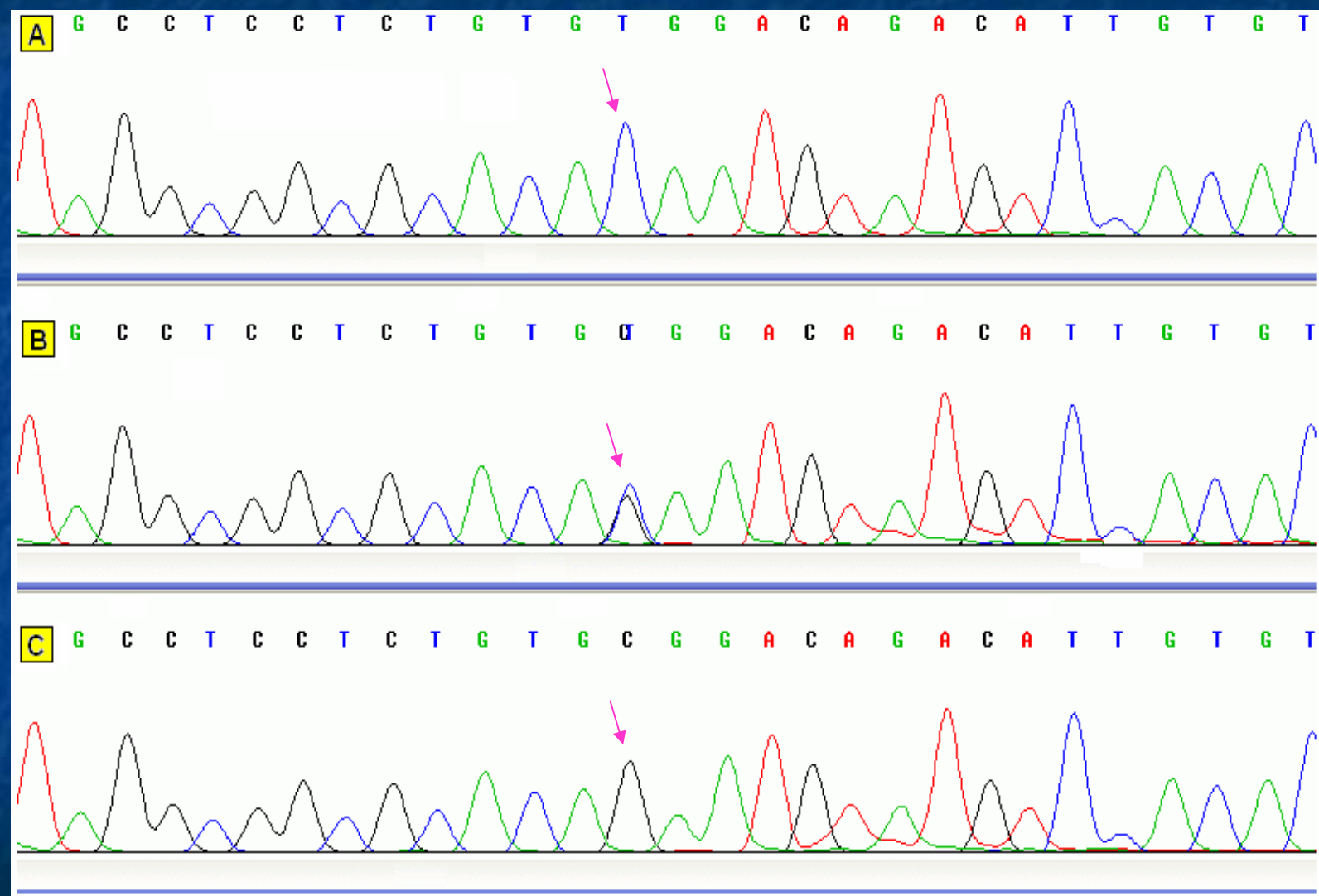


copyright 1996 M.W. King

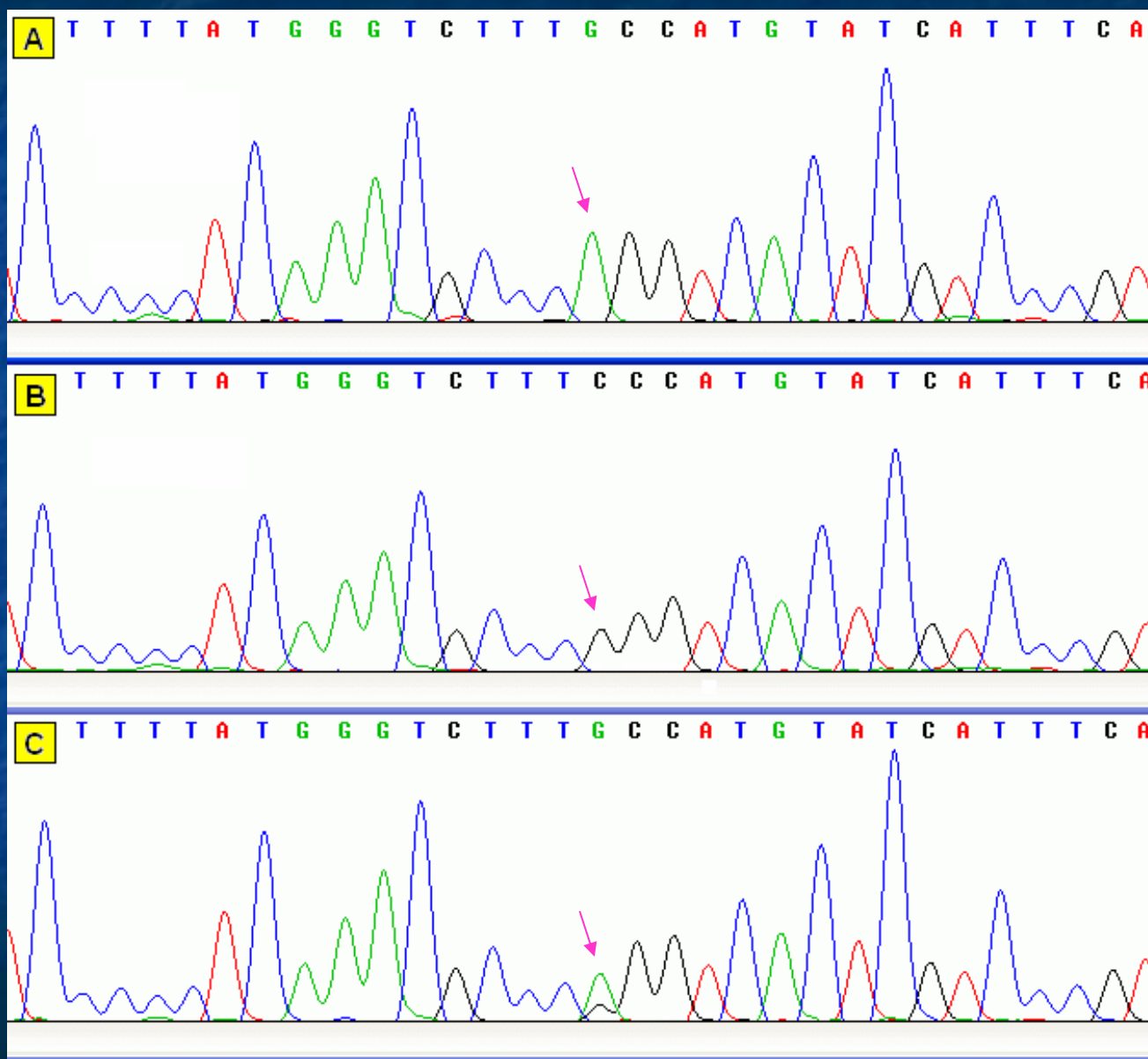


BC CEQ 8000

rs12375498 exon 2 (Cys327Cys)



rs13290387 intron 6 (C/G)



Studované skupiny

- Těhotné pacientky
(III. trimestr gravidity):
 - Hrozící předčasný porod (N=98)
 - Preeklampsie (N=35)
 - Růstová retardace plodu (N=34)
 - Hepatopatie (N=15)
- Kontroly
 - Zdravé těhotné ženy v III. trimestru gravidity (N=114)
 - Zdravé netěhotné kontroly (N=55)



Výsledky

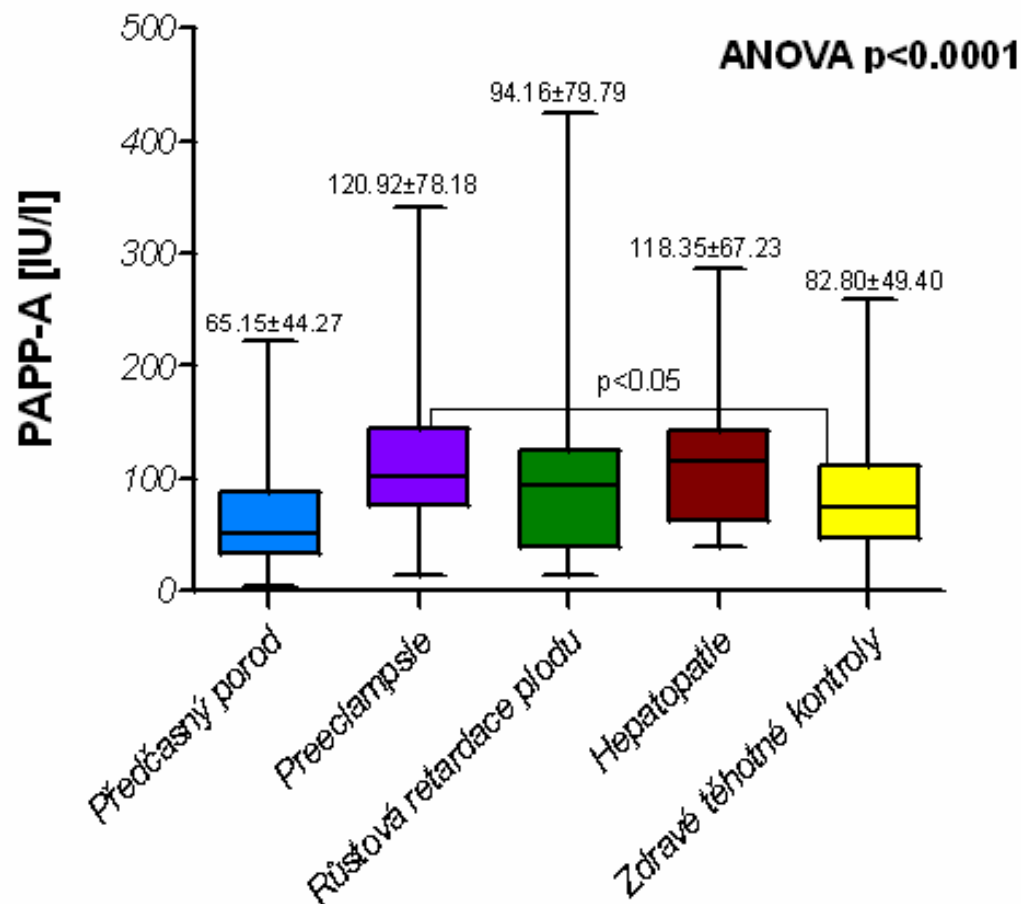
Tab. Frekvence alel sledovaných polymorfizmů genu PAPP-A u pacientek s komplikacemi v těhotenství.

	<i>SNP</i>	<i>Wild-type alela (Frekvence)</i>	<i>Mutovaná alela (Frekvence)</i>
<i>Exón 2</i>	<i>Pro324Leu</i>	C (1.00)	T (0.00)
	<i>Pro325Leu</i>	C (1.00)	T (0.00)
	<i>Cys327Cys</i>	C (0.74)	T (0.26)
<i>Exón 5</i>	<i>Arg654Lys</i>	G (1.00)	A (0.00)
	<i>Ala678Pro</i>	G (1.00)	C (0.00)
	<i>Thr686Ala</i>	A (1.00)	G (0.00)
<i>Exón 6</i>	<i>Glu715Glu</i>	A (1.00)	G (0.00)
<i>Intrón 6</i>	<i>C/G (rs13290387)</i>	G (0.57)	C (0.43)
<i>Exón 7</i>	<i>Phe802Leu</i>	T (1.00)	C (0.00)
	<i>Ser827Ser/Leu</i>	TC (1.00)	C-/-- (0.00/0.00)

Tab. Frekvence genotypů a alel v jednotlivých skupinách pacientů a kontrol.

<i>rs12375498</i> exón 2 (Cys327Cys)	Genotypy [%]			Alely[%]	
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>
Předčasný porod (N=98)	54	40	6	74	26
Preeklampsie (N=35)	40	51.4	8.6 *	66	34 +
Růstová retardace plodu (N=34)	53	41	6	74	26
Hepatopatie (N=15)	67	33	0	83	17
Zdravé těhotné kontroly (N=114)	61	35	4	78	22
<i>rs13290387</i> intrón 6 (C/G)	<i>CC</i>	<i>CG</i>	<i>GG</i>	<i>C</i>	<i>G</i>
Předčasný porod (N=98)	39	46	15	62	38
Preeklampsie (N=35)	26	60	14	56	44
Růstová retardace plodu (N=34)	32	44	24	54	46
Hepatopatie (N=15)	33	67	0	67	33
Zdravé těhotné kontroly (N=114)	31	51	18	57	43

Byl použit Chi-kvadrát test, *p<0.01 vs. kontroly, +p=0.056 vs. kontroly.



- Pacientky s preeklampií v 3. trimestru mají zvýšené ($p < 0.05$) sérové koncentrace PAPP-A

- u žen s hrozícím předčasným porodem je tendence k nižším hladinám

- U pacientek s růstovou retardací plodu hodnoty PAPP-A korelují s hodnotami CRP ($r = 0.49$, $p = 0.007$).

Shrnutí

- Zavedená metoda na analýzu čtyř exónů genu *PAPP-A* (celkem 10 polymorfizmů) – sekvenování DNA podle Sangerova.
- PAPP-A: 165 pacientek s komplikacemi v těhotenství a 114 zdravých těhotných a 55 netěhotných kontrol.
 - Sérové hladiny PAPP-A u preeklampsie zvýšené, u předčasného porodu trend k nižším hodnotám.
 - Positivní korelace PAPP-A a CRP u pacientek s růstovou retardací plodu.
 - TT genotyp polymorfizmu C327C genu *PAPP-A* asociován s preeklampií.

Děkuji za pozornost



Práce byla podpořena výzkumným záměrem GAUK 258051 – 41508.