



# Kaprasův den 2020

Pracovní den lékařské genetiky  
Purkyňův ústav – 20. února 2020



## Sborník konference

Záštitu převzal děkan 1. LF UK – prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc.

### Složení programového a vědeckého výboru konference

**MUDr. Vladimír Gregor**

OLG, Thomayerova nemocnice, Praha

**Prim. MUDr. Jaroslav Kotlas**

ÚBLG 1. LF UK a VFN v Praze

**Prim. MUDr. Martina Langová, Ph.D.**

OLG, Thomayerova nemocnice, Praha

**Doc. MUDr. František Liška, Ph.D.**

ÚBLG 1. LF UK a VFN v Praze

**Prof. MUDr. Milan Macek jr., DrSc., MHA**

ÚBLG 2. LF UK a FNM, Praha

**MUDr. Romana Mihalová**

ÚBLG 1. LF UK a VFN v Praze

**Prof. MUDr. Ondřej Šeda, Ph.D.**

ÚBLG 1. LF UK a VFN v Praze

**MUDr. Antonín Šípek jr., Ph.D.**

OLG, Thomayerova nemocnice, Praha

ÚBLG 1. LF UK a VFN v Praze

**Prim. MUDr. Ivan Šubrt, Ph.D.**

ÚLG LFP UK a FN Plzeň

Sponzoři konference

Hlavní sponzor



Sponzoři



## Prenatální diagnostika

### Prenatální diagnostika chromozomových aberací v ČR

V. Gregor<sup>1,2</sup>, A. Šípek Jr.<sup>1,3</sup>, A. Šípek<sup>1,2,4</sup>, J. Klaschka<sup>5,6</sup>, M. Malý<sup>5,7</sup>

1. Oddělení lékařské genetiky, Thomayerova nemocnice, Praha
2. Oddělení lékařské genetiky, Sanatorium Pronatal, Praha
3. Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze
4. Ústav lékařské genetiky 3. LF UK, Praha
5. Ústav informatiky Akademie věd České republiky, Praha
6. Ústav biofyziky a informatiky 1. LF UK, Praha
7. Státní zdravotní ústav, Praha

Chromozomové aberace jsou významnou příčinou perinatální mortality a morbidity. Aktuální výsledky jejich prenatální diagnostiky jsou pravidelně vyhodnocovány a prezentovány. V posledních letech jsme i nadále svědky postupného poklesu invazivních výkonů prenatální diagnostiky, především aminocentéz. Celková zachytit tři hlavních autozomových trizomií přitom neklesá – právě naopak. Nadále klesá průměrný týden těhotenství při pozitivní prenatální diagnostice, především díky stále rostoucímu významu screeningového vyšetření v prvním trimestru. Roste význam neinvazivní prenatální diagnostiky (NIPT).

*Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR: AZV 17-29622A.*

### Má význam provádění integrovaného testu v době NIPT?

D. Springer<sup>1</sup>, J. Loucký<sup>2</sup>, V. Gregor<sup>3</sup>, D. Čutka<sup>4</sup>, D. Stejskal<sup>5</sup>

1. ÚLBDL 1. LF UK a VFN, Praha
2. Prediko, Zlín
3. Oddělení lékařské genetiky, Thomayerova nemocnice, Praha
4. CLG, České Budějovice
5. Gennet, s.r.o., Praha

NIPT (neinvazivní prenatální testování) je v současnosti metodou s nejvyšším zachytem a nejnižší falešnou pozitivitou nejčastějších chromosomálních aberací, ale spektrum genetických onemocnění, které lze diagnostikovat v rámci NIPT se stále rozšiřuje.

NIPT metody jsou v indikovaných případech šetrnější a zároveň finančně srovnatelnou alternativou k invazivnímu vyšetřování, které by měly být hrazeny při výsledném riziku z kombinovaného testu v 1. trimestru mezi 1/101 až 1/500 a při negativním ultrazvukovém nálezu. To se týká asi 4 - 6 % vyšetřovaných žen v závislosti na jejich věkové distribuci. Dále může NIPT být indikován na základě výsledku integrovaného testu, sérum integrovaného testu i testu ve II. trimestru těhotenství (riziko v rozmezí 1/101 - 1/300). Jde o méně než 1 % výsledků integrovaného testu v závislosti na věkové distribuci vyšetřovaných žen. Pozitivní nález NIPT (asi 1 - 2 % z celkového počtu vyšetřovaných žen). V minulých letech bylo prováděno NIPT v naší republice za úhradu samotnou těhotnou. Každé centrum prenatální péče tento test nabízí, ale poskytovatelé se liší. Nejčastěji se jedná o testy Prenascan, Harmony a Trisomy Test. Rozšiřuje se vyšetřování soupravou Clarigo firmy Multiplicom. V roce 2018 resp. 2019 absolvovalo NIPT 8866, resp. 8720 těhotných žen.

Stále probíhají jednání zástupců odborných společností a plátců péče ve spolupráci s MZ ČR. V ČR jsou těhotné často vyšetřovány gynekology bez FMF certifikátu – (Fetal Medicine Foundation London – ověřuje každoročně správnost měření NT). Správné měření NT i dalších UZ markerů by mělo být prováděno v centrech zkušenými ultrazvukisty. Vzhledem k tomu, že tomu tak často není, nabízí se otázka, zda správně prováděný integrovaný test není vzhledem ke své výtěžnosti a zároveň větší komplexnosti tou nejlepší variantou prenatálního screeningu.

### Jak dál s ultrazvukovým screeningem a NIPT na konci prvého trimestru

P. Calda

Centrum fetální medicíny a ultrazvukové diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha

Je diskutovaná otázka racionálního využití kombinovaného ultrazvukového screeningu a NIPT při detekci těhotenských komplikací ve světle nových poznatků.

*Podpořeno grantem RVO-VFN64165.*

## Četnosti vybraných typů vrozených vývojových vad v České republice

A. Šípek<sup>1,2,3,4</sup>, V. Gregor<sup>1,3</sup>, A. Šípek Jr.<sup>1,3,5</sup>, J. Klaschka<sup>6,7</sup>, M. Malý<sup>6,8</sup>, J. Jírová<sup>9</sup>

1. Oddělení lékařské genetiky, Thomayerova nemocnice, Praha,
2. GENNET, s.r.o., Praha,
3. Oddělení lékařské genetiky, Sanatorium Pronatal, Praha,
4. Ústav lékařské genetiky 3. LF UK, Praha,
5. Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha,
6. Ústav informatiky Akademie věd České republiky, Praha,
7. Ústav biofyziky a informatiky 1. LF UK, Praha,
8. Státní zdravotní ústav, Praha,
9. Ústav zdravotnických informací ČR, Praha

V České republice se dlouhodobě rodí přibližně 3-5 % dětí s různými typy vrozených vývojových vad. Četnosti různých typů vad se v průběhu času (i díky zlepšujícím se možnostem ultrazvukové prenatální diagnostiky) mění, u některých typů vad zůstávají roční incidence prakticky stejné.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR: AZV 17-29622A.

## Přínos vyšetření array u prenatální a postnatální růstové retardace

M. Trková, V. Bečvářová, H. Peková, R. Mansfeldová, M. Bradová, A. Zvolská, L. Prokopcová, V. Bakardjieva-Mihaylova, K. Marková, M. Koudová, J. Horáček

Gennet Praha

Prenatální a postnatální růstová retardace patří mezi časté indikace k vyšetření array. Do presentovaného souboru jsme zařadili: 1) 121 plod se symetrickou intrauterinní růstovou retardací (IUGR) a s IUGR v kombinaci s další ultrazvukovou vadou; 2) 290 pacientů s malou postavou bez kombinace a v kombinaci s dalšími fenotypovými odchylkami. Všechny vzorky byly vyšetřeny metodou SNP array (Illumina). Na základě frekvence zachycených delecí, duplikací a absence heterozygosity jsme stanovili efektivitu vyšetření SNP array v jednotlivých skupinách.

## Novinky v diagnostice pro rok 2020

J. Brzobohatý

Pentagen

## Čestná přednáška

Vítězka publikační soutěže SLG ČLS JEP pro rok 2019

### Identification of deleterious germline CHEK2 mutations and their association with breast and ovarian cancer

P. Kleiblová et al.

Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK a Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN

The tumor suppressor gene checkpoint kinase 2 (CHEK2) encodes a protein that serves an important role in DNA repair. However, CHEK2 is also vulnerable to mutations that potentially impact breast cancer risk. Using a functional cell-based assay, the authors of the present study show that truncating and missense CHEK2 variants are associated with risk of both breast and ovarian cancer. One-third of truncating mutations involved large genomic rearrangements. In addition, CHEK2 mutations predisposed women to specific breast cancer types, and CHEK2 mutation carriers with a family history of cancer were at increased risk of developing second primary cancers.

Odkaz na vítěznou publikaci v databázi PubMed:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31050813>

## Aktuální otázky lékařské genetiky

### Příběh cystické fibrózy

*M. Kuklík<sup>1</sup>, K. Světnicová<sup>2</sup>, M. Krkavcová<sup>2</sup>*

1. Genetická ambulance, Praha 3 2
2. Genvia s.r.o., Praha

V kazuistickém sdělení je uveden příběh rodiny, kde oba rodiče byli ověřeni náhodně jako přenašeči heterozygotní mutace delta F 508 genu CFTR. V těhotenství byla provedena prenatální invazivní diagnostika a zjištěn příznivý nález u plodu. Kazuistika ukazuje zároveň na problematiku u časté autozomálně recesivní choroby.

### WGS and WES validation – challenges

*M. Kašný<sup>1</sup>, K. Kvapilová<sup>1,2</sup>, P. Brož<sup>1,3</sup>, L. Daniel<sup>1</sup>, A. Novotný<sup>1</sup>, P. Kvapil<sup>1</sup>*

1. Institute of Applied Biotechnologies a.s.
2. PřF UK
3. LF UK

The validation of WGS and WES protocols to fulfill the rules of good laboratory practice according to the requirements of ČSN EN ISO 15189 ed.2:2013 is a challenging task. In the frame of the ENIGMA project we created experimental protocols of WGS as well as WES analysis and validated these protocols during the pilot phase of the above-mentioned project.

ENIGMA (Etalon of National Interpreted Genome Map) is a collaborative project executed by the Institute of Applied Biotechnologies Inc. and the Institute of Molecular and Translational Medicine of Palacky University. ENIGMA represents the first population genomics project in the Czech Republic and aims to create a digital genome standard of the Czech population and thus significantly increase the potential for the implementation of novel molecular diagnostic procedures and protocols.

The pilot phase included a comprehensive analysis of a whole-genome as well as a whole-exome of 100 samples. The normative requirements related to the validation of sample collection, handling, anonymization, storage and DNA extraction were performed by the Institute of Molecular and Translational Medicine. It was carried out according to their good laboratory practice protocols already in use in University Hospital Olomouc. Informed consents were prepared by the ENIGMA team and approved by the ethics committee of Palacky University as well as University Hospital Olomouc. The WGS and WES protocols, including the wet lab workflow, QC steps and QC parameters evaluation were optimized – starting with sample identification and handling, preparation of DNA libraries (WGS: TruSeq DNA PCR-Free High Throughput Library kit, Illumina and WES: Twist Human Core Exome EF Multiplex Complete Kit, Twist Bioscience), through standardization of sequencing processes (iSeq, NovaSeq 6000), ending up with data quality and integrity validation and application of bioinformatic analytical pipelines (DRAGEN, Finalist Platform, Illumina) as well as data storage (Tape drive) all including their respective crucial QC evaluation steps. The resulting variant statistics of both WG as well as WE were compared. As a result of the pilot study, the optimized procedures were transformed into standardized protocols corresponding to ČSN EN ISO 15189 ed.2:2013 certification.

*Podpořeno granty: Enigma, CZ.01.1.02/0.0/0.0/16\_084/0010360*

## **Aktualizace terminologie Orphanet a další aktivity Národního centra pro medicínské nomenklatury a klasifikace v oblasti vzácných nemocí**

*M. Zvolský, K. Hanušová, J. Čady, M. Turnovec*

Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky

Projekt Národního centra pro medicínské nomenklatury a klasifikace plánuje v letech 2020-2022 zastřešit mimo jiné aktivity v oblasti terminologie, klasifikace a kódování vzácných onemocnění. Kromě aktualizace terminologie vzácných nemocí Orphanet a přípravy české mutace portálu Orphanet je to například překlad systému Human Phenotype Ontology nebo překlad 11. revize Mezinárodní klasifikace nemocí, která umožní přesnější vykazování vzácných onemocnění nejen pro administrativní potřeby. Zároveň realizujeme školení o současných možnostech a povinnostech v identifikaci vzácných onemocnění v Národních zdravotních registrech a ve vykazování zdravotních služeb zdravotním pojišťovnám. Pro potřeby přesnějšího popisu klinického stavu aktualizujeme a propagujeme nástroje založené na standardu Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví.

## **Důsledky nedodržení protokolu prediktivního testu u osob v riziku Huntingtonovy nemoci**

*J. Roth<sup>1</sup>, T. Uhrová<sup>1,2</sup>, J. Klempíř<sup>1</sup>, Olga Klempířová<sup>1,3</sup>, I. Hrdlička<sup>4</sup>*

1. Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
2. Psychiatrická klinika, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
3. Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha
4. Ústav biologie a lékařské genetiky, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Smyslem našeho sdělení je opětovně upozornit odbornou veřejnost na mezinárodně doporučený protokol prediktivního testu osob v riziku Huntingtonovy nemoci a jeho význam v současnosti. Klinická praxe ukazuje, že je v poslední době některými odborníky opomíjen a považujeme za důležité dát zpětnou vazbu, jaké důsledky z toho mohou vzniknout. Situaci chceme demonstrovat na některých vybraných kazuistikách, které jsme řešili v našem Centru.

## **Experience based co-design v oblasti vyšetření lidského genomu: Jak zlepšovat komunikaci výsledků na základě zkušeností a připomínek lékařů, pacientů a jejich rodin**

*M. Havlovicová<sup>1</sup>, V. Franková<sup>2</sup>, A. Arellanesová<sup>3</sup>, V. Kremlík<sup>4</sup>, J. Charvát<sup>5</sup>, M. Macek<sup>1</sup>*

1. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha
2. Ústav humanitních studií v lékařství 1. LF UK, Praha
3. Česká asociace pro vzácná onemocnění z. s., Praha
4. Katedra sociologie, Filozofická fakulta UK, Praha
5. Česká televize, dokumentaristika, redakce pořadu „Nedej se“, Praha

Sekvenování lidského genomu (NGS) rychle přechází z výzkumu do klinické praxe s cílem nalézt diagnózu dříve nediagnostikovaných případů vzácných onemocnění. Pro pacienty a jejich rodiny mohou mít různé výsledky NGS (potvrzující diagnózu, VUS, negativní výsledky) významné psychosociální dopady.

Ve spolupráci s King's College London (UK) jsme na našem pracovišti (ÚBLG FNM v Praze) v rámci projektu EU H2020: Solve-RD.eu a ve spolupráci s Českou asociací pro vzácná onemocnění použili metodu EBCD pro práci se zdravotnickými pracovníky a rodinami pacientů s intelektovou nedostatečností / pravděpodobnou genetickou syndromickou diagnózou splňujících kriteria ERN ITHACA ([www.ernithaca.org](http://www.ernithaca.org)).

V rámci EBCD byly použity kvalitativní výzkumné metody (semistrukturované rozhovory, pozorování a filmové narativní rozhovory) k vytvoření společného návrhu zlepšení postupu sdělování výsledků vyšetření NGS rodinám pacientů s ohledem na poskytnutí co možná nejlepší podpory těmto rodinám.

Prezentujeme některé závěry naší dosavadní práce a z nich plynoucí návrhy, jak komunikaci výsledků NGS zlepšovat v kontextu genetických služeb v celé České republice. Součástí prezentace bude také pozvánka na související seminář.

*Tento projekt byl podpořen z projektu Solve-RD (program výzkumu a inovací Evropské unie Horizont 2020) podle grantové dohody č. 779257, dále MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203 a grantem AZV 17-29423A.*

## Genetická laboratorní diagnostika

### Výstupy molekulární pitvy v případě náhlé kardiální smrti a post mortem diagnózy dědičné kardiomyopatie v české populaci A.

Krebsová<sup>1</sup>, P. Votýpka<sup>2</sup>, P. Peldová<sup>2</sup>, Š. Pohlová-Kučerová<sup>3</sup>, V. Zoubková<sup>2</sup>, A. Gřegořová<sup>4</sup>, M. Šenkeříková<sup>5</sup>, H. Wuenschová<sup>1</sup>, J. Petřková<sup>6</sup>, K. Rücklová<sup>10</sup>, T. Tavačová<sup>7</sup>, A. Piliň<sup>8</sup>, M. Bílek<sup>8</sup>, M. Kulvajtová<sup>11</sup>, M. Dobiáš<sup>12</sup>, P. Tomášek<sup>9</sup>, J. Janoušek<sup>7</sup>, J. Kautzner<sup>1</sup>, M. Macek<sup>2</sup>

1. Klinika kardiologie, IKEM, Praha
2. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha
3. Ústav soudního lékařství a toxikologie, UK a FN Hradec Králové
4. Oddělení lékařské genetiky, FN Ostrava
5. Oddělení lékařské genetiky, FN Hradec Králové
6. Klinika Kardiologie a Ústav lékařské genetiky, University Palackého a FN Olomouc
7. Dětské kardiocentrum 2. LF UK a FN Motol
8. Ústav soudního lékařství a toxikologie, 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha
9. Oddělení soudního lékařství, 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce
10. Klinika dětí a dorostu, 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha
11. Ústav soudního lékařství, 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha
12. Ústav soudního lékařství a medicínského práva, University Palackého a FN Olomouc
13. Klinika dětí a dorostu, 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha
14. Oddělení lékařské genetiky, UK a FN Hradec Králové

Dědičné kardiomyopatie tvoří jednu z hlavních příčin náhlé kardiální smrti (SCD) u jedinců mladších 35-ti let. Dosud jsme zaregistrovali 115 SCD, 55/115 (49%) mělo post mortem dg dědičné kardiomyopatie. Molekulární autopsie byla provedena v 47/55 případech, nález jisté nebo velmi pravděpodobné příčinné varianty (klasifikace 5 a 4) se celkově zdařil v 4/47 (15%) případech. V rodinách bylo identifikováno 21 jedinců s klinicky relevantním onemocněním či jeho molekulárním rizikem a byla jim poskytnuta odpovídající péče.

Financováno z grantu ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV18-02-00237

### Záchyt a spektrum mutací u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií

H. Slavíková, H. Crhová, A. Bóday

Laboratoře AGEL a.s., Nový Jičín

### Asociace rhabdomyomu s TSC – naše zkušenosti

H. Filipová<sup>1</sup>, R. Vrtěl<sup>1</sup>, R. Vodička<sup>1</sup>, M. Procházka<sup>1</sup>, B. Petrák<sup>2</sup>

1. Ústav lékařské genetiky, FNOL
2. Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol

V období 2009-2019 byly analyzovány TSC geny u 90 pacientů s prokázaným či suspektním rhabdomyomem/rhabdomyomy. Z toho 37 jedinců mělo rhabdomyomy zjištěné prenatálně, u 23 případů byly prokázány v novorozeneckém období. U 14 případů byla analýza TSC genů provedena na prenatálním vzorku. V souboru 90 pacientů byla mutace nalezena u 87 % případů (63 TSC2 mutací, 15 TSC1 mutací a 12 případů bez nálezu mutace). Ve skupině případů prenatální TSC analýzy byla záchytnost mutace 57 %. Celkově sporadické případy převládaly (48 %) nad familiární formou TSC (19 % případů). Podařilo se identifikovat 19 nových patogenních/susp. patogenních variant.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892)

### Molekulárně - genetický pohled na hypogonadizmus

A. Bóday, N. Havranová, S. Tavandzis

Laboratoře AGEL a.s., Nový Jičín

## Komparace bioinformatických přístupů aplikovaných pro detekci a analýzu CNVs u WGS a WES datasetu

P. Brož<sup>1,2</sup>, K. Kvapilová<sup>1,3</sup>, L. Daniel<sup>3</sup>, M. Kašný<sup>1</sup>, P. Kvapil<sup>1</sup>

1. Institute of Applied Biotechnologies a. s.
2. Lékařská fakulta UK
3. Přírodovědecká fakulta UK

Genomové strukturní varianty typu CNVs hrají nejenom významnou roli v lidské evoluci, ale také zajišťují fenotypovou diverzitu mezi jednotlivci. Zároveň jsou dle současných poznatků zodpovědné za celou škálu onemocnění včetně autismu, schizofrenie, obezity a dalších. Klinicky zavedené laboratorní techniky pro detekci CNVs jsou: FISH, CGH array, SNP arrays případně MLPA. Tyto techniky mohou detekovat CNVs od velikosti jedné kilobáze (Kb) až po několik megabází (Mb). S nástupem NGS byla vytvořena řada algoritmů pro nalezení CNVs s rozlišením od 50 páru bazí (bp) až po megabáze. Dnes existují čtyři základní bioinformatické přístupy pro detekci CNVs z NGS dat sekvenovaných metodou paired end: (1): read depth (RD), (2): paired-end mapping (PEM), (3): split reads (SR) a (4): assembly (AS). V naší studii, která je pilotní částí projektu ENIGMA - národní digitální mapy českého genomu, jsme vybrali kohortu 100 probandů, jejichž DNA byla následně sekvenována na platformě NovaSeq 6000 dvěma způsoby: (1): celogenomové sekvenování (WGS) a (2): celoxomové sekvenování (WES). Cílem studie bylo srovnat algoritmické bioinformatické metody pro detekci CNVs a porovnat frekvence a výskyt jednotlivých strukturních variant.

Podpořeno granty: CZ.01.1.02/0.0/0.0/16\_084/0010360 – Enigma, MPO

## Jak a kde přispět svým genomem do nově vznikající české databáze

H. Svozilová<sup>1,2</sup>, Š. Pospíšilová<sup>1,2</sup> a kolektiv spoluřešitelů projektu<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

1. Centrum molekulární medicíny, CEITEC MU, Brno
2. Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha
3. Univerzita Palackého, Olomouc
4. Genomac výzkumný ústav, s. r. o., Praha
5. CGB laboratoř, a.s., Ostrava-Vítkovice

Projekt Analýza českých genomů pro teranostiku (zkráceně A-C-G-T; teranostika = terapie + diagnostika) je zaměřen na sestavení kontrolní databáze genetické informace typické pro českou populaci. Za tímto účelem sbíráme vzorky jedinců ze všech krajů České republiky s cílem prozkoumat genetickou informaci 1500 Čechů. V současné době stále probíhá nábor zdravých dobrovolníků ve věku 30-55 let, jimiž se můžete stát i Vy. Pomůžete nám tak přispět k včasné a přesné diagnostice genetických onemocnění a k jejich dalšímu výzkumu, což je cílem našeho projektu.

Tato práce vznikla za podpory projektů A-C-G-T, reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_026/0008448 financovaného z EFRR; a MUNI/A/1395/2019.

## Spektrum mutací/příčin časně nesyndromové poruchy sluchu u českých pacientů s již vyloučenými mutacemi v genu GJB2. Přehled výsledků čtyřleté studie

D. Šafka Brožková<sup>1</sup>, S. P. Marková<sup>1</sup>, J. Laštůvková<sup>2</sup>, D. Rašková<sup>3</sup>, J. Jenčík<sup>1</sup>, A. Uhrová Mészárosová<sup>1</sup>, P. Seeman<sup>1</sup>

1. DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie, 2. LF UK a FNM, Praha
2. Oddělení lékařské genetiky, Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem
3. Centrum lékařské genetiky a reprodukční medicíny Gennet, Praha

Ze skupiny pacientů s časnou nesyndromovou poruchou sluchu jsme 421 vyšetřili metodou QCFPCR pro detekci delecí STRC genu a 201 NGS sekvenováním panelu genů. Příčinu sluchové poruchy jsme objasnili u 54 pacientů. Nejčastějším typem časně nesyndromové poruchy sluchu je typ DFNB 16 – STRC gen (23 pacientů). Další bíalelické mutace jsme detekovali v genech: MYO15A - DFNB 3 (6 pacientů), LOXHD1 - DFNB 77 (5 pacientů), TMPRSS3 - DFNB 8/10 (5 pacientů), CDH23 - DFNB 12 (4 pacienti), OTOG - DFNB 18B (2 pacienti), mutace v ostatních genech jsme detekovali vždy pouze u jediného pacienta.

Podpořeno AZV 16-31173A.



## Tvorba konsenzu klinické interpretace variant u nádorově predispozičních genů

F. Lhota<sup>1</sup>, E. Macháčková<sup>2</sup>, M. Janatová<sup>3</sup>, za konsorcium CZECANCA<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10</sup>

1. Gennet s.r.o., Centrum lékařské genetiky a reprodukční medicíny, Praha
2. Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů MOÚ, Brno
3. Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. LF UK, Praha
4. Laboratoře AGEL a. s.
5. Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze
6. GHC Genetics, s. r. o.
7. Ústav lékařské genetiky, FN Plzeň
8. Genetická laboratoř Sanatoria Pronatal
9. Ústav lékařské genetiky, FN Olomouc
10. Ústav molekulární genetiky AV ČR v. v. i.

ÚVOD: Klinické testování dědičných nádorových onemocnění postupně zahrnuje stále stoupající počet vyšetřovaných genů s klinickou relevancí. Současně proto roste i množství identifikovaných variant, které doposud nebyly popsány v klinických databázích či literatuře, neboť se vyskytují převážně, či výlučně v populacích, které nepřispívají svými daty do velkých sekvenčních projektů. Určení prevalence populačně-specifických variant poskytuje přínosnou informaci pro konečné rozhodování o jejich patogenitě. Právě v takových populacích, mezi které patří i česká populace, je žádoucí zmapovat populačně specifické genetické pozadí jak frekventních variant bez klinického významu tak i výskyt specifických patogenních variant. V rámci konsorcia CZECANCA, které od roku 2016 sdružuje centra zabývající se klinickou onkogenetikou, bylo doposud vyšetřeno přes 10 000 pacientů s nádorovým onemocněním, jejich příbuzných a nenádorových kontrol (dospělých dobrovolníků starších 60 let). Konsorcium udržuje databázi fenotypových a genotypových dat, která v současnosti obsahuje 32 272 variant 226 genů obsažených v panelu CZECANCA, sbírá a analyzuje vzorky kontrolního souboru dobrovolníků, vytváří konsenzus v klinické interpretaci genetických variant a podílí se na funkční charakterizaci variant nejasného významu (VUS).

CÍLE: Na pilotním modelu genů *BRCA1* a *BRCA2* připravit postup tvorby konsenzu v hodnocení klinického významu germinálních variant.

METODY: Základem hodnocení klinického významu variant byla pětistupňová škála class 1-5 dle IARC (The International Agency for Research on Cancer). Pro tvorbu konsenzu byly zahrnuty varianty, které byly ohodnoceny alespoň třemi centry v rámci konsorcia CZECANCA. U variant s úplnou shodou, nebo převažujícím shodným hodnocením alespoň 4 centry s rozdíly maximálně o 1 třídu, byl přímo stanoven konsenzus. Pro varianty s diskrepantním hodnocením byl vytvořen postup reevaluace prostřednictvím ustanovené komise se zpětnou oponenturou všemi centry a u vybraných variant v rámci plenární diskuse.

VÝSLEDKY: Celkem bylo ohodnoceno alespoň jedním pracovištěm 2909 variant (9 % z 32 272). V genech *BRCA1* a *BRCA2* bylo přítomno celkem 753 variant, alespoň jednou jich bylo hodnoceno 552 (73 %). Konsenzus v těchto genech byl vytvořen pro 530 variant *BRCA1* a *BRCA2* s následujícím zastoupením jednotlivých tříd:

Class 1 (benigní varianty)	97	18,3 %
Class 2 (pravděpodobně benigní varianty)	161	30,3 %
Class 3 (VUS)	124	23,4 %
Class 4 (pravděpodobně patogenní varianty)	6	1,1 %
Class 5 (patogenní varianty)	142	26,8 %
bez konsenzu	4	0,8 %

Zbývajících 22 variant nebylo hodnoceno alespoň třemi centry, nebyl u nich proto tvořen konsenzus. Celkem 143/530 (27 %) klasifikovaných variant v genech *BRCA1* a *BRCA2* není obsaženo v databázi ClinVar (včetně 40 klinicky významných variant class 4-5), 249/530 (47 %) klasifikovaných variant se nevyskytuje v populační databázi ExAC. Ze 724 variant v genech *BRCA1* a *BRCA2*, které mají v databázi ExAC frekvenci nižší, než 0,5 % (nebo se nevyskytují vůbec), se 18 (2,5 %) variant vyskytuje mezi nenádorovými kontrolami české populace s frekvencí vyšší, než 1 %, což vylučuje možnost jejich patogenity. Mimo geny *BRCA1* a *BRCA2* se v souboru českých nenádorových kontrol vyskytuje dalších 347 frekventních variant, které jsou vzácné v ostatních populacích.

ZÁVĚR: Výsledky naší pilotní analýzy ukazují, že 1) konsorciální přístup zvyšuje uniformitu a snižuje výskyt chyb v hodnocení patogenity predispozičních variant napříč diagnostickými centry v ČR a 2) informace o prevalenci dědičných alterací v nádorových predispozičních genech v populačně srovnatelných kontrolách jsou důležitým nástrojem pro klinické hodnocení nádorových predispozičních variant u vysoce rizikových osob v naší populaci a nepostradatelný doplněk informací z veřejných multipopulačních databází.

## Na délce záleží, aneb sekvenování dlouhých úseků DNA/RNA na „short read“ sekvenátorech Illumina pomocí systému LoopSeq™

P. Lněnička

HPST, s. r. o.

### Kazuistiky, varia

#### Brookeův-Spieglerův syndrom, kazuistika

A. Puchmajerová<sup>1</sup>, S. Filáková<sup>2</sup>, Š. Chvojka<sup>1</sup>, L. Černá<sup>1</sup>, M. Bittáková<sup>1</sup>, M. Koudová<sup>1</sup>, D. Stejskal<sup>1</sup>

1. GENNET, s.r.o., Praha
2. Dermatovenerologická klinika FNKV, Praha

Brooke-Spieglerův syndrom (BSS) je vzácný, dědičný predispoziční syndrom, s prevalencí nižší než 1/1 000 000. Manifestuje se většinou v době dospívání a rané dospělosti mnohočetnými kožními tumory, především cylindromy, spiradenomy a trichoepiteliomy s progresivním vývojem, postihujícími hlavu včetně vlasaté části, krk a trup. Tumory jsou benigní, byly ale popsány i malignizace již existujících benigních tumorů. Dědičnost je autosomálně dominantní, etiologicky jsou zodpovědné germinální mutace genu *CYLD* (16q12-q13).

Kazuistika se týká 50leté pacientky s projevy typickými pro tento syndrom, u které byla prokázána s využitím panelu genů CZEKANCA sestřihová varianta genu *CYLD*, která již byla v souvislosti s tímto syndromem v literatuře popsána.

#### Diagnóza Bloomova syndromu u probandky s konsanguinním původem a rekurentním zhoubným lymfomem

J. Trizuljak<sup>1,2,3</sup>, T. Petruchová<sup>1</sup>, I. Blaháková<sup>2,3</sup>, Z. Vrzalová<sup>2,3</sup>, V. Hořínová<sup>4</sup>, M. Doubková<sup>5</sup>, J. Michalka<sup>1,2</sup>, J. Mayer<sup>1,2,3</sup>, Š. Pospíšilová<sup>1,2,3</sup>, M. Doubek<sup>1,2,3</sup>

1. Masarykova Univerzita v Brně, lékařská fakulta
2. Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno
3. Středoevropský technologický institut – Masarykova univerzita, Brno
4. Ambulance lékařské genetiky, Jihlava
5. Klinika nemoci plicních a tuberkulózy, FN Brno

Bloomův syndrom je autozomálně recesivní onemocnění charakterizované poruchou růstu, fotosenzitivitou, imunodeficitem, endokrinními obtížemi a zvýšeným rizikem vzniku rakoviny. Je způsobený homozygotními nebo složeně heterozygotními mutacemi v *BLM* genu.

Na našem pracovišti jsme vyšetřili konsanguinní sourozence s podezřením na syndrom chromozomové instability, kde jeden ze sourozenců onemocněl rekurentním zhoubným lymfomem. U sourozenců jsme pomocí NGS identifikovali homozygotní patogenní variantu c.1642C>T v genu *BLM*, asociovanou s Bloomovým syndromem. V naší prezentaci bychom chtěli demonstrovat klinickou manifestaci onemocnění v této rodině a upozornit na specifika onkologické léčby u těchto pacientů.

Naše kazuistika poukazuje na význam masivně paralelního sekvenování při diagnostice raritních onemocnění.

## Dvě nové varianty v genu *KIAA1109* jako příčina vzácného Alkurayova-Kučinskasova syndromu s vrozeným hydrocefalem a těžkou atrofií mozku

A. Uhrová Mészárosová<sup>1</sup>, J. Laštůvková<sup>2</sup>, L. Rennerová<sup>3</sup>, P. Hitka<sup>3</sup>, F. Cihlář<sup>4</sup>, P. Seeman<sup>1</sup>, D. Šafka Brožková<sup>1</sup>

1. DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie, 2. lékařská fakulta Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Motol, Praha
2. Oddělení lékařské genetiky, Masarykova nemocnice, Krajská zdravotní, a.s., Ústí nad Labem
3. Neonatologická klinika, Masarykova nemocnice, Krajská zdravotní, a.s., Ústí nad Labem
4. Radiologická klinika, Masarykova nemocnice, Krajská zdravotní, a.s., Ústí nad Labem

Bialelické patogenní varianty v genu *KIAA1109* s autozomálně recesivní dědičností byly teprve nedávno popsány jako příčina vzácného syndromu Alkuraya-Kučinskas. U tohoto syndromu je popisován těžký kongenitální hydrocefalus se závažnou atrofií mozku a úmrtí časně po narození. Celoxomové sekvenování odhalilo dvě patogenní varianty c.359-1G>A a c.14564\_14565del (p.Val4855Aspfs\*) u dvou bratrů romského původu, kteří oba zemřeli brzy po narození a fenotypově odpovídali popsanému syndromu. Oba bratři se narodili po nekontrolovaném těhotenství. Varianty byly potvrzeny u obou v heterozygotním stavu v trans pozici, matka je přenašečka pouze varianty c.359-1G>A.

Frekvence zdravých heterozygotních přenašečů patogenních variant v genu *KIAA1109* by mohla být v populaci vyšší a varianty v genu *KIAA1109* by mohly být častější příčinou opakovaných abortů v rodinách a závažných vrozených abnormalit u plodů, zejména kongenitálního hydrocefalu.

## Christiansonův (Angelman-like) syndrom – kazuistika dvou bratrů a srovnání s Angelmanovým syndromem

P. Tesner<sup>1</sup>, L. Sedláčková<sup>2</sup>, K. Štěrbová<sup>3</sup>, V. Moslerová<sup>1</sup>, M. Vlčková<sup>1</sup>

1. Ústav biologie a lék. genetiky 2.LF UK a FN Motol, Praha
2. DNA laboratoř, Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha
3. Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Prezentujeme dva bratry s opožděným vývojem, epileptickými záchvaty od 12, resp. 28, měsíců věku, těžkým intelektovým deficitem, paleocerebelárním syndromem, strabismem, závažným neprosíváním, mikrocefálií a shodnou faciální stigmatizací. U obou chlapců (a jejich matky) byla detekována nonsense patogenní varianta v genu *SLC9A6*. Tato varianta již byla popsána u chlapců s Christiansonovým syndromem, klinické nálezy jsou v souladu s touto diagnózou.

Christiansonův syndrom je vzácné X-vázané neurovývojové onemocnění vyznačující se především časným nástupem epilepsie, mikrocefálií a těžkou intelektovou nedostatečností. Pro značný překryv s Angelmanovým syndromem je označován také jako Angelman-like syndrom. Součástí prezentace bude i srovnání s tímto známým syndromem.

Podpořeno MZ ČR - RVO, FN v Motole 00064203 a projekty AZV ČR 15-33041A, 16-31173A, 16-30206A.

## Multilokusová porucha imprintingu u Beckwithova-Wiedemannova syndromu: molekulární podstata a klinické projevy onemocnění u dvou pacientů

V. Marvanová<sup>1</sup>, A. Gregořová<sup>2</sup>, A. Puchmajerová<sup>3</sup>, A. Křepelová<sup>1</sup>

1. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha
2. Oddělení lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava-Poruba
3. Ambulance lékařské genetiky, GENNET s.r.o., Praha

Multilokusová porucha imprintingu (MLID) se vyskytuje společně s onemocněními způsobenými poruchami imprintingu, nejčastěji Beckwith-Wiedemannovým (BWS) a Silver-Russellovým (RSS) syndromem. V České republice dosud nebyla MLID u pacientů testována. Provedli jsme analýzu 12 imprintovaných DMR (differently methylated region) metodou MS-MLPA u 17 pacientů s potvrzeným BWS způsobeným ztrátou metylace v centru imprintingu IC2 (KCNQ1OT1:TSS-DMR, KvDMR) a u dvou pacientů jsme potvrdili přítomnost MLID. Jeden pacient má změnu metylace ve třech DMR, druhá pacientka v 9 z 12 analyzovaných DMR. Komplexní změna metylace ovlivňuje fenotyp pacientů, kteří i v našem případě nemají makrosomii typickou pro BWS.

Podpořeno MZ ČR - RVO, FN v Motole 00064203

## **Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrom – kazuistika**

*M. Schwarz<sup>1</sup>, M. Malíková<sup>1</sup>, J. Martinková<sup>1</sup>, P. Cibulková<sup>2</sup>, V. Frisová<sup>3</sup>, O. Petřů<sup>4</sup>,  
A. Křepelová<sup>1</sup>, M. Havlovicová<sup>1</sup>, Macek<sup>1</sup>*

1. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol
2. Laboratoř molekulární biologie, Laboratoře AGEL a.s.
3. Profema – Centrum Fetální Medicíny
4. Klinika dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol

Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrom (MMIHS) je AD genetická jednotka způsobená patogenní variantou v genu *ACTG2*. Patří do skupiny viscerálních myopatií, vzácných onemocnění s postižením funkce hladkých svalů gastrointestinálního a uropoetického traktu. MMIHS je diagnostikovatelný ultrazvukem již prenatálně. Přinášíme kazuistiku dvou pacientů s patogenní variantou v genu *ACTG2*.

*Podpořeno MZ ČR - RVO, FN v Motole 00064203*

## **Více je někdy méně – série kazuistik: negativní dopady záchytu nemoci v presymptomatickém stádiu**

*M. Zelinová, M. Balaščíková, M. Malíková, M. Turnovec, M. Havlovicová*

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol

Formou kazuistik bychom rádi poukázali na možné negativní důsledky „překotného“ vyšetřování a záchytu nemocí již v nesymptomatickém stádiu. Včasný záchyt nemoci je důležitý z hlediska zahájení časné prevence a léčby, na druhé straně může tato informace vést k fenoménu odmítnutí dítěte (kazuistika A, B), či k odborně i eticky náročným situacím v případě neúplně penetrantní vady (kazuistika C).

Nově dostupné preventivní vyšetřovací metody (Carrier test) otevírají otázku kdy a za jakých podmínek je indikovat, v ekonomicko-preventivním kontextu by tyto testy měly být nabízeny jenom za předpokladu praktického přínosu testu (kazuistika D).

*Podpořeno MZ ČR - RVO, FN v Motole 00064203*

## **CRKL gen ve vývoji urogenitálního traktu**

*M. Hasch<sup>1,2</sup>, M. Česáková<sup>1</sup>, M. Kepková<sup>2</sup>*

1. Feticare SE
2. FN Plzeň

## Posterová sekce

### Naše zkušenosti s vyšetřením polymorfismu rs3750920 v *TOLLIP* genu u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou

J. Tajtlová<sup>1</sup>, R. Kejkulová<sup>1</sup>, L. Lacina<sup>2</sup>, A. Gřegořová<sup>3</sup>, A. Šípek Jr.<sup>1</sup>, M. Vašáková<sup>4</sup>, M. Langová<sup>1</sup>

1. Oddělení lékařské genetiky, Thomayerova nemocnice, Praha
2. Klinika pneumologie 3. LF UK a nemocnice Na Bulovce
3. Oddělení lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava
4. Pneumologická klinika 1. LF UK a TN v Praze

Úvod: Idiopatická plicní fibróza (IPF) patří mezi nejobtížněji léčitelné a zároveň prognosticky nejzávažnější plicní choroby, se středním přežitím 2-3 roky, pokud není léčena. Incidence v Evropě se udává 0,22-7,5/100 000 obyvatel. Incidence onemocnění stoupá s věkem a je četnější u mužů než u žen. Patogenetickým podkladem IPF je uniformní patologická odpověď plicní tkáně na různá infekční i neinfekční agens inzulty u geneticky disponovaného jedince středního a staršího věku s genetickou dispozicí k fibroproliferativnímu hojení plicní tkáně. Vyvolávajícími faktory jsou – virové infekce, kouření, expozice s různými organickými či anorganickými prachy (v rámci povolání pacienta např. kovoobrábění, práce s tvrdými dřevy atd.) nebo extraezofageální reflux. Detekce genotypu v polymorfismu rs3750920 *TOLLIP* genu na chromozomu 11 (NC\_000011.10 1274368...1309662) je důležitá pro pacienty s IPF, aby bylo možné zvážit účinnost léčby N-acetylcysteinem (NAC). Nositelé jednoho z polymorfismů z léčby NAC profitují. Naopak u nositelů ostatních polymorfismů léčba NAC průběh onemocnění spíše zhoršuje.

Metodika: Primární vzorek: periferní krev, bukální stěr Metody: RFLP Výsledky: V naší laboratoři bylo v loňském roce zavedeno vyšetření polymorfismu rs3750920 *TOLLIP* genu. Vyšetřili jsme 15 pacientů z plicních klinik – Thomayerovy nemocnice, Nemocnice Na Bulovce a Fakultní nemocnice Ostrava. Lékaři se u nich mohli na základě tohoto vyšetření rozhodnout o vhodné léčbě – tj. o biologické léčbě nebo o užití NAC (Nacetylcysteinu).

Závěr: Stanovení genotypu polymorfismu rs3750920 *TOLLIP* genu je pro léčbu pacientů s IPF velmi důležité. Zavedení této metody je začátkem spolupráce plicních klinik zabývajících se péčí pacienty s IPF s molekulárně genetickou laboratoří. Spolupráci s dalšími plicními klinikami vítáme.

### Vyšetření klinického exomu u konsanguinního páru s plody s holoprosencefalií

M. Sekovská, F. Lhota, F. Zembol, D. Rašková, M. Trková, D. Stejskal

Gennet, Praha

V rámci vyšetření klinického exomu (SeqCap, EZ MedExome, Roche) jsou na našem pracovišti vyšetřovány i rodiny s vrozenými vývojovými vadami plodu. Zde prezentujeme případ konsanguinní rodiny, v níž se u dvou párů opakovaně vyskytly fenotypově podobné poruchy vývoje CNS u plodů (holoprosencefalie, hydranencefalie, ventrikulomegalie, hydrops). V oblasti ztráty heterozygoty na chromozomu 10q22.3q24.1 byla prokázána kauzální terminační varianta c.256C>T v exonu 3 genu *CEP55* u tří plodů s holoprosencefalií nebo hydranencefalií. Detekovaná varianta byla potvrzena Sangerovou sekvenací a byla sledována její segregace v rodině. U plodu s ventrikulomegalií nebyla tato varianta nalezena. Příčin ventrikulomegalie je mnoho, proto pokračuje vyhodnocování variant exomu a CNV a jejich možné souvislosti s fenotypem tohoto plodu.

### Sporadický případ okulodentodigitální dysplázie

F. Liška, A. Šípek Jr.

Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN

Při genetickém vyšetření roční holčičky bylo vysloveno podezření na okulodentodigitální dysplázii (OMIM: 164200), autozomálně dominantní onemocnění způsobené mutací *GJA1* kódujícího kanálový protein gap junctions konexin 43. Molekulárně genetickým vyšetřením byla zjištěna heterozygotní substituce c.442C>G, na úrovni proteinu p.Arg148Glc. Jedná se o známou patogenní variantu.

## Vrozené vady u dětí narozených po asistované reprodukci

A. Šípek Jr.<sup>1,2</sup>, V. Gregor<sup>2,3</sup>, A. Šípek<sup>2,3,4,5</sup>, J. Klaschka<sup>6,7</sup>, M. Malý<sup>7,8</sup>

1. Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze
2. Oddělení lékařské genetiky, Thomayerova nemocnice, Praha
3. Oddělení lékařské genetiky, Sanatorium Pronatal, Praha
4. Gennet s.r.o., Praha
5. Ústav lékařské genetiky 3. LF UK, Praha
6. Ústav informatiky Akademie věd České republiky, Praha
7. Ústav biofyziky a informatiky 1. LF UK, Praha
8. Státní zdravotní ústav, Praha

Celosvětově i v rámci České republiky je každý rok stále více dětí počato s pomocí různých metod asistované reprodukce (ART). V rámci našeho víceletého projektu komplexně analyzujeme četnost vrozených vad právě u dětí počatých pomocí ART. Využívána jsou data z Národního registru reprodukčního zdraví vedeného v rámci Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky. V současné době jsou analyzována data z let 2013-2017 (5leté období).

V tomto období se v České republice narodilo celkem 547 675 dětí, z toho 16 611 bylo narozeno díky ART. Vrozené vady byly častější právě ve skupině dětí narozených po ART (4,35 %) oproti spontánně počatým dětem (3,90 %). Tento rozdíl je statisticky významný.

Podpořeno z programového projektu RVO: Thomayerova nemocnice – TN, 00064190.

## Četnost vrozené mikrocefalie v České republice

N. Friedová<sup>1,2</sup>, A. Šípek Jr.<sup>1,3</sup>, V. Gregor<sup>3,4</sup>, A. Šípek<sup>3,4,5,6</sup>, J. Klaschka<sup>7,8</sup>, M. Malý<sup>8</sup>

1. Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze
2. Interní klinika 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha
3. Oddělení lékařské genetiky, Thomayerova nemocnice, Praha
4. Oddělení lékařské genetiky, Sanatorium Pronatal, Praha
5. Ústav lékařské genetiky 3. LF UK, Praha v Praze
6. Gennet s.r.o., Praha
7. Ústav informatiky Akademie věd České republiky, Praha
8. Ústav biofyziky a informatiky 1. LF UK, Praha
9. Státní zdravotní ústav, Praha

Mikrocefalie je vrozená vada centrálního nervového systému, obecně definovaná výrazně sníženou hodnotou obvodu hlavy. Mikrocefalie může vznikat z různých příčin, genetických i negenetických a bývá součástí celé řady komplexnějších diagnóz. V souvislosti s vyšším zájmem o tuto diagnózu – související s nedávnou epidemií způsobenou virem Zika v Jižní Americe – zveřejňují registry vrozených vad po celém světě vlastní četnosti mikrocefalie. Tato čísla se velmi liší, neboť existují různé definice a klinické zvyklosti pro hlášení primární mikrocefalie do registrů vrozených vad. Dle našich dat se Česká republika řadí spíše mezi země s nižším výskytem primární mikrocefalie – s průměrnou relativní četností 1,07 a 10 000 živě narozených.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR: AZV 17-29622A.

## Dědičné syndromy predisponující k nádorovým onemocněním: custom design MPS a klinická aplikace

M. Gančarčíková, D. Panchártek, A. Štávová, P. Tomčová, T. Piskáčková, M. Patková, P. Prusáková, I. Světlíková, V. Štuller, M. Šenkeříková

Laboratoře lékařské genetiky s.r.o., Pardubice

Nádorová onemocnění jsou ve většině případů nedědičná, ale je odhadováno, že přibližně 10-15 % je hereditárního původu a jsou způsobeny mutacemi vysoce penetrantních nádorových genů. Při technologickém pokroku v oblasti masivního paralelního sekvenování je umožněno širší využití genetického vyšetření na úrovni různě velkých vlastních genových panelů.

Na našem pracovišti jsme v období let 2016 - 2019 vyšetřili celkem 529 klientů splňující indikační kritéria pro vrozené syndromy predisponující k nádorovým onemocněním, především pak pro hereditární karcinom prsu a ovarií (HBOC) a hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC). Skupinu vyšetřovaných osob tvořilo 395 pacientů s prodělaným nádorovým onemocněním a 134 zdravých rizikových příbuzných s familiárním výskytem karcinomu. Kompletní výsledky dat budou prezentovány na konferenci.