



Kaprasův den 2023

Pracovní den lékařské genetiky

Purkyňův ústav - 15. února 2023

Pořádá ÚBLG 1. LF UK a VFN a OLG FTN



Záštitu převzal děkan 1. LF UK - prof. MUDr. Martin Vokurka, CSc.

Sborník příspěvků

Složení programového a vědeckého výboru konference

MUDr. Vladimír Gregor, OLG, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Doc. MUDr. František Liška, PhD., ÚBLG 1. LF UK a VFN v Praze

Prim. MUDr. Martina Langová, Ph.D., OLG, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Prim. MUDr. Romana Mihalová, ÚBLG 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Ondřej Šeda, PhD., ÚBLG 1. LF UK a VFN v Praze

Prim. MUDr. Antonín Šípek Jr, Ph.D., ÚBLG 1. LF UK a VFN v Praze

Sponzoři konference

Hlavní sponzoři



Sponzoři



Partneři



Prenatální diagnostika

Prenatální diagnostika chromozomových aberací v ČR

Šípek A. Jr.^{1,2,3}, Gregor V.^{2,4}, Šípek A.^{2,3,4}, Klaschka J.⁶, Malý M.^{6,7}

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

Hlavními typy diagnóz zachycených v rámci prenatální diagnostiky chromozomální aberací jsou tři hlavní autozomální trizomie, syndromy Downův, Edwardsův a Patauův. Tyto diagnózy tvoří dlouhodobě přibližně 2/3 všech prenatálně diagnostikovaných chromozomálních aberací. Tyto syndromy jsou v naprosté většině případů zachyceny již v rámci prenatální diagnostiky. V přednášce ukážeme vývoj trendů v oblasti úspěšnosti prenatální diagnostiky, průměrného týdne těhotenství při diagnóze a také měnící se průměrný věk rodiček.

V práci jsou prezentována data získaná z Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (Národní registr vrozených vad) a také data získaná v rámci hlášení prenatálně diagnostikovaných případů pod záštitou SLG ČLS JEP.

Podpořeno MZ ČR - RVO (Fakultní Thomayerova nemocnice – FTN, 00064190)

Prenatální diagnostika gonozomových aberací v Česku

Gregor V.^{1,2}, Šípek A.^{2,3,4}, Šípek A. Jr.^{1,3,5}, Klaschka J.⁶, Malý M.^{6,7}

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

Mimo skupinu autozomálních trizomií jsou v rámci prenatální diagnostiky chromozomových aberací zachycovány i gonozomální aneuploidie, syndromy Turnerův (45,X), Klinefelterův (47,XXY), a syndromy 47,XXX a 47,XYY. Část těchto chromozomálních odchylek je zachycena spíše jako náhodný nález, některé z nich ale vedou těhotnou k žádosti o umělé ukončení těhotenství.

V práci jsou prezentována data získaná z Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (Národní registr vrozených vad) a také data získaná v rámci hlášení prenatálně diagnostikovaných případů pod záštitou SLG ČLS JEP.

Podpořeno MZ ČR - RVO (Fakultní Thomayerova nemocnice – FTN, 00064190)

Potřebujeme vyšetření chromozomální výbavy plodu u multifetální redukce dvojčat?

Hynek M.^{1,2,3}, Laštůvka Z.¹, Šípek A. Jr.⁴, Calda P.¹

1. Centrum fetální medicíny, Gyn.-Por. Klinika 1. LF UK a VFN
2. Screeningové centrum Gyn-Fem s.r.o., Praha
3. GENvia s.r.o., Praha
4. Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

Neinvasivní testování produktů koncepce

Němec M., Nguyen Thi Ngoc L.B., Komrsková A., Dohnalová H., Zembol F., Stejskal D., Bittóová M., Hrabíková M., Koudová M.

GENNET s.r.o., Praha

Neinvasivní prenatalní testování (NIPT) je standardní součástí screeningu vrozených vad. Další potenciální indikací NIPT jsou spontánní aborty. Téměř třetinu vzorků produktu koncepce nelze vyšetřit pro maternální kontaminaci nebo nedostatek/nedodání materiálu. V těchto případech lze získat validní výsledek pomocí NIPT. Prezentujeme výsledky naší dvouleté studie.

fastGEN NGS technologie

Tóthová I.

BioVendor MDx

Technologie fastGEN je ultra hluboké sekvenování krátkých ampliconů získaných jedinou polymerázovou řetězovou reakcí se speciálně značenými hybridními primery. Nabízíme uživatelsky přívětivé diagnostické kity se softwarovým řešením pro geny KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, IDH 1/2, POLE a CFTR s vynikajícími analytickými parametry a extrémně rychlým zpracováním.

Varia

Invited lecture: Progress through errors. A history of medical cytogenetics from a personal view

Schinzel A.

Institut für Medizinische Genetik, Universität Zürich

Vítězná práce – Publikační soutěž 2022: Amplikonový modul HybrAmp - flexibilní doplněk k hybridizačním panelům

Hirschfeldová K., Obeidová L., Urbanová M., Elišáková V., Štekrová J.

Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Masivní paralelní sekvenování umožnilo efektivní diferenciální diagnostiku a pomohlo překlenout řadu limitací spojených se Sangerovým sekvenováním, nicméně přináší obtíže při sekvenaci vysoce homologických sekvencí, jako jsou oblasti pseudogenů nebo rozptýlené repetitivní sekvence, které obklopují nebo jsou součástí řady alternativně sestřižených exonů. Vhodným řešením je v těchto případech sekvenace dlouhých specifických produktů amplifikační reakce. Současně v laboratoři často vyvstává potřeba mít možnost osekvenovat ad hoc připravené produkty amplifikace i z dalších důvodů (segregace v rodině, konfirmace, detekce mozaiky, určení rozsahu krátké delece/duplikace), kdy Sangerova sekvenace nemusí být vždy řešením.

Publikace prezentuje amplikonový modul HybrAmp, který umožňuje osekvenovat metodou masivního paralelního sekvenování pomocí krátkých čtení vlastní produkty amplifikační reakce různé délky na pozadí hybridizační knihovny. Metodická část zahrnovala testování různých způsobů a efektivitu fragmentace amplikonů o různé délce, způsobu jejich přípravy, míchání a ředění s hybridizační knihovnou, na jejímž pozadí jsou amplikony sekvenovány. Rovněž byla testována „in-house“ bioinformatická analýza amplikonového modulu.

Publikovaný výstup představuje obecný postup přípravy přídatného modulu HybrAmp ze směsi vlastních amplikonů od 250 do 7000 bp. Modul byl úspěšně testován na platformě Illumina MiSeq i NextSeq, validován a verifikován.

HybrAmp modul zvyšuje diagnostickou výtěžnost a umožňuje cílenou validní analýzu i vysoce homologických sekvencí.

Financováno z institucionálních fondů programu COOPERATIO pro výzkumné projekty „207036 Medical Diagnostics and Basic Medical Sciences“ a „207034 Internal Disciplines“

Vykazování vzácných onemocnění – zkušenosti se sběrem pilotních dat z vybraných pracovišť ERN a návrh na budoucí rozvoj

Zvolský M.¹, Čady J.¹, Hanušová K.¹, Jírová J.¹, Turnovec M.^{1,2}, Doležalová P.³

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

2. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM, Praha

3. Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

Kromě vykazování vzácných onemocnění (RD) do Národního registru reprodukčního zdraví je možné identifikovat případy vzácných onemocnění v datech Národního zdravotnického informačního systému aktuálně třemi způsoby: 1) minoritní procento onemocnění prostřednictvím specifických kódů MKN-10 případně jiných specifických charakteristik případů poskytování zdravotních služeb, 2) vykazáním signálního kódu na vybraných pracovištích zapojených do European Reference Networks (v rámci pilotního sběru dat o RD), 3) vykazáním ORPHAkódu u případů ambulantní a lůžkové péče prostřednictvím dokladů 01, 02 a 06 zdravotní pojišťovně, resp. zprostředkovaně do Národního registru hrazených zdravotních služeb. Zásadním limitujícím faktorem je zadávání dat (specifických ORPHAkódů) prostřednictvím klinických informačních systémů. Zároveň je paralelně vytvářen obecně platný datový model pro sběr dat o vzácných onemocněních, který by měl sloužit pro standardizaci sběru dat v těchto informačních systémech. Prezentujeme zkušenosti z pracovišť zapojených do

pilotního sběru dat v rámci ČR.

Příspěvek byl podpořen z projektu Národní centrum pro medicínské nomenklatury a klasifikace (NCMNK), reg. číslo CZ.03.4.74/0.0/0.0/15_025/0016089.

Výsledky celoexomového sekvenování germinální DNA u dětských pacientů se solidními tumory.

Drábová K.^{1,2,3}, Pokorná P.⁴, Pálová H.⁴, Adamcová S.⁴, Bystrý V.⁴, Jugas R.⁴, Slabý O.^{4,5}, Štěřba J.¹

1. Klinika dětské onkologie FN Brno a LF MU, Brno
2. Ústav lékařské genetiky a genomiky FN Brno a LF MU, Brno
3. Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno
4. CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno
5. Biologický ústav LF MU, Brno

Úvod: Z celkového počtu zhoubných onemocnění v populaci tvoří onemocnění dětí asi 1 %. Výskyt dětských typů nádorů je asi u 80 % pacientů sporadický, u 15-20 % se předpokládá hereditární zátěž (u dospělých je to asi 5-10%). V rámci publikovaných dat z několika různých precizně onkologických programů se procento výskytu nádorových predispozic pohybovalo v rozmezí 6-35 %.

Metodika: Vyšetřili jsme 259 pacientů z Kliniky dětské onkologie FN Brno metodou celoexomového sekvenování s využitím sad TruSeq Exome Kit (Illumina) či KAPA HyperExome (Roche). Analyzovány byly geny asociované s nádorově predispozičními syndromy a geny, jejichž patogenní/pravděpodobně patogenní varianty by měly být reportovány v souladu s doporučeními ACMG. V případě pozitivního nálezu byla pacientovi a jeho rodině zajištěna genetická konzultace.

Výsledky: Nádorová predispozice byla nalezena u celkem 32 pacientů (12 %). Jednalo se zejména o autozomálně dominantně podmíněné syndromy, přičemž nejčastěji byly detekovány patogenní či pravděpodobně patogenní varianty v genech *NF1* (n = 6), *SMARCB1* (n = 4) a *BRCA2* (n = 4). U 9 % pacientů byla zjištěna patogenní či pravděpodobně patogenní varianta v genu asociovaném s autozomálně recesivně dědičným nádorovým predispozičním syndromem.

Závěr: Identifikace genetické predispozice k rozvoji nádorového onemocnění má zásadní význam pro klinický management pacientů z hlediska úpravy léčebného plánu, specifického sledování nežádoucích účinků léčby a nutnosti dlouhodobé dispenzarizace vzhledem riziku rozvoje dalších malignit. V rámci rodiny vede genetické vyšetření pacientů k záchytu osob v riziku vzniku nádorů a zahájení jejich časného preventivního sledování.

Podpořeno programovým projektem MZ ČR (reg. č. NU20-03-00240).

Evropská iniciativa 1+ Milion genomů – mezinárodní projekt zaměřený na sdílení genomických dat

Pospíšilová Š.^{1,2,3}, Horák J.^{1,3}, Franková V.⁴, Tichý B.^{1,2,3}, Svozilová H.^{1,2,3}, Macek M⁵.

1. Centrum molekulární medicíny, CEITEC MU, Brno
2. Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
3. Ústav lékařské genetiky a genomiky, LF MU a FN Brno
4. Ústav humanitních studií v lékařství, 1. LF UK, Praha

5. Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Evropská iniciativa 1+ Million genomů (1+MG) si klade za cíl získání a bezpečné sdílení genomických a souvisejících klinických dat mezi jednotlivými zeměmi. Přístup k těmto datům je klíčový pro zlepšení výzkumu, správné diagnostiky a prevenci celé řady genetických onemocnění. Nedílnou součástí tohoto projektu je vytvoření modelu řízení a financování genomické datové infrastruktury, a souboru pravidel pro využívání genomických dat, která přispějí k efektivnímu budování moderní zdravotní péče. Děkujeme všem, kteří se iniciativy 1+MG již účastní, zapojení výzkumných i diagnostických laboratoří provádějících WGS / WES analýzy je velmi vítáno. K naplňování cílů 1+MG iniciativy přispívají projekty A-C-G-T neboli 1000+ českých Genomů (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_026/0008448 financovaný z EFRR), Beyond 1 Million Genomes (B1MG), Genomic Data Infrastructure (Digital Europe, 101081813) a Národní Centrum lékařské genomiky (LM2018132 financované MŠMT).

Na čo sa môžete tešiť v roku 2023

Prisažný A.

Pentagen s.r.o

Prezentácia noviniek od firmy Pentagen v oblasti molekulárnej diagnostiky pre rok 2023.

Lékařská genetiká v ambulanci i laboratoři I

Genetické testování pro účely personalizované onkologické léčby

Foretová L. Valíčková A. Mišove A.

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

Genetické testování nádorových syndromů je prováděno pro účely pacienta a jeho rodiny, pro účely specializované preventivní péče. Dalším účelem provádění tohoto testování je rozhodování onkologa a dalších specialistů o návržení personalizované léčby. V tomto případě je dle specifikací léčby indikujícím lékařem onkolog, nicméně genetické poradenství je zde nezbytnou součástí. Množství diagnóz, kde se genetické dědičné nádorové markery využívají, přibývá. Velmi často je požadavek na testování urgentní a je nutné znát přesné požadavky onkologa. Je také nutná spolupráce s molekulárními patologi, při nálezů somatických mutací a jejich ověřování na germinální úrovni. Genetická pracoviště by měla mít zavedenou dobře fungující spolupráci s onkologickými centry. Jelikož se jedná o genetické faktory s významným mezigeneračním významem, je role lékařské genetiky nesporná.

Konsanguinita a úskalí její detekce

Drábová J.¹, Amaratunga S.A.², Malíková M.¹, Vyhnálková E.¹, Zelinová M.¹, Dušátková P.², a kolektiv ÚBLG.

1. Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. lékařská fakulta UK a FN v Motole, Praha
2. Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta UK a FN v Motole, Praha

Odhaduje se, že bezmála 10 % světové populace představují potomci konsanguinních (příbuzenských) spojení. Pokrevní svazky jsou úzce spojeny s kulturními a náboženskými praktikami některých národností, ale vyskytují se i u demograficky, sociálně či etnicky vyloučených skupin obyvatel po celém světě (a ČR není výjimkou). Prezentace je pojata jako ucelený přehled o problematice konsanguinity s přesahem do antropologie, legislativy a problematiky dárcovství gamet a je doplněna několika příklady z praxe (zejména výsledky vyšetření metodou mikroarray s detekcí SNPs).

Vrozené vady u narozených v České republice: 1994 - 2020.

Šípek A.^{1,2,3,4}, Gregor V.^{1,2}, Šípek A. Jr.^{1,3,5}, Klaschka J.⁶, Malý M.^{6,7}

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

Zdrojem dat byl Národní registr vrozených vad vedený Ústavu zdravotnických informací a statistiky. Pro analýzu byla využita data za období 1994–2020 za celou Českou republiku, Stav k 31.12.2022. Celkem se v období 1994–2020 narodilo 108 64 dětí narozených s vrozenou vadou, z toho bylo 378 mrtvě rozených a 108 226 živě narozených dětí.

Ve sledovaném období 1994–2020 dochází do roku 2011 ke statisticky významnému vzestupu počtu narozených dětí s vrozenou vadou ($p < 0.001$), naopak od roku 2011 pak ke statisticky významnému poklesu ($p < 0.001$). Dále jsme prokázali, že v průběhu sledovaného období se statisticky významně zvyšuje podíl chlapců mezi dětmi narozenými s vrozenou vadou ($p < 0.001$). Dále jsme zjistili existenci významných rozdílů mezi kraji v zastoupení chlapců mezi dětmi s vrozenou vadou. Při rozdělení celku na jednotlivé skupiny dle MKN X jsme prokázali, že jednotlivé skupiny vrozených vad u narozených dětí mají většinou statisticky významně odlišné zastoupení chlapců od průměrného podílu chlapců v populaci, snížení či zvýšení.

Podpořeno MZ ČR - RVO (Fakultní Thomayerova nemocnice – FTN, 00064190)

Hypomyelinizačná leukodystrofia typu 14. Ochorenia s efektom zakladateľa v rómskej populácii.

Giertlová M.^{1,3}, Šaligová J.³, Potočňáková L.³, Kolníková M.², Drenčáková P.¹, Mistrík M.⁴, Lopáčková V.⁴, Andrejková M.³, Nosková L.⁵, Kmoch S.⁵.

1. Ambulancia lekárskej genetiky, Unilabs Slovensko s.r.o., Košice
2. Klinika detskej neurológie, LF UK a NÚDCH v Bratislave
3. Detská fakultná nemocnica a LF UPJŠ v Košiciach
4. Ambulancia lekárskej genetiky, Unilabs Slovensko s.r.o., Spišská Nová Ves a Prešov
5. Laborať pro studium vzácných onemocnění, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN, Praha

Etnicky-špecifické ochorenia v Rómskej populácii predstavujú heterogénnu skupinu geneticky podmienených zriedkavých ochorení. Mnohé z nich sú v ostatných populáciách ultra-vzácné, niektoré sú unikátne pre rómsku populáciu alebo boli prvýkrát identifikované práve u rómov. Hypomyelinizačná leukodystrofia 14 (HLD14) je ochorenie s AR dedičnosťou s rekurentným patogénnym variantom c.-273_-2371delTCA v géne *UFM1* s frekvenciou prenášačov 3,3 – 25 % (Hamilton et al, Neurology, 2017). Ochorenie má včasný nástup v 2. až 3. mesiaci života so závažnou neurologickou symptomatológiou s MRI známkami poruchy myelinizácie bielej hmoty a včasnou mortalitou. Prezentujeme fenotypovú charakteristiku 18 pacientov. Rómovia predstavujú geneticky izolovanú ale geograficky rozptýlenú populáciu s jedinečným genetickým profilom. Uvádzame aj prehľad ochorení s efektom zakladateľa u rómskej populácie na Slovensku a v Českej republike.

Molekulárně genetická analýza v diferenciální diagnostice deficitu trehalázy

Friedová N.^{1,2,3}, Tajtlová J.¹, Langová M.¹, Kohout P.³, Chrpová D.⁴

1. Oddělení lékařské genetiky FTN, Praha
2. Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha
3. Interní klinika 3.LF UK a FTN, Praha
4. Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů, ČZU, Praha

Vývoj fenotypu u syndromu DiGeorge

Zoubková V., Havlovicová M., Moslerová V.

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN Motol

DiGeorgův syndrom (DGS) je multisystémové onemocnění s širokou variabilitou klinických projevů. DiGeorgův syndrom je způsoben delecí malé části dlouhého raménka na chromozomu 22. Ta způsobí výpadek funkce kritických genů podílejících se na rozvoji tohoto syndromu. Klinické projevy jsou často věkově specifické. V útlém dětství dominuje zpravidla obtížné krmení, srdeční vada, poruchy vyprazdňování, imunodeficit a s tím související opakované a komplikované respirační infekty, časté jsou křeče. U starších dětí jsou spíše obtíže s vývojem řeči a socializací. V dospívání a následně dospělosti je fenotyp syndromu DGS zcela odlišný. Na příkladu kazuistik dospívajících pacientů s DGS bude demonstrován méně známý fenotyp tohoto onemocnění.

Pravděpodobně nová významná příčina AR nesyndromové poruchy sluchu u českých Romů - delece exonu 17 genu ADGRV1.

Seeman P.^{1,2}, Plevová P.³, Šafka Brožková D.⁶, Černá Š.¹, Meszárosová – Uhrová A.⁶, Tvrdá P.³, Porubová P.³, Paprskářová M.³, Gřegořová A.³, Solařová P.⁴, Polendová R.⁵, Laštůvková J.¹.

1. Oddělení lékařské genetiky, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem
2. Klinika dětské neurologie 2.LF UK a FN v Motole
3. Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, FN Ostrava
4. Oddělení lékařské genetiky, FN Hradec Králové
5. Oddělení lékařské genetiky, LF UK a FN Pizeň
6. Neurogenetická laboratoř, Klinika dětské neurologie 2.LF UK a FN v Motole

Časná nesyndromová porucha sluchu je nejčastější smyslovou vadou u lidí a ve vyspělých zemích je většinou geneticky podmíněná, a to nejčastěji autosomálně recesivně dědičná. Romové jsou v ČR významnou etnickou menšinou s původem z Indie a se silným vlivem endogamie a jsou proto výrazně ohroženi různými autosomálně recesivními chorobami, včetně nesyndromové hluchoty, způsobené většinou jedinou, etnickou specifickou patogenní mutací. Zdaleka nejčastější známou příčinou časně hluchoty u Romů v ČR je patogenní mutace p.W24X (p.W24*) v genu *GJB2*, která je častá také v Indii a většina českých Romů s časnou AR hluchotou jsou homozygoti pro tuto mutaci.

Další později zjištěnou, ale vzácnější příčinou AR hluchoty (DFNB49) u českých Romů je patogenní mutace c.1303-2 C>T v genu *MARVELD2*.

Prezentujeme 9 neslyšících pacientů ze 7 nepříbuzných rodin romského etnika z Ústeckého, Moravskoslezského, Hradeckého a Plzeňského kraje s časnou, AR dědičnou poruchou sluchu, u kterých byla předem vyloučena patogenní mutace p.W24X v genu *GJB2* a pomocí NGS a CNV analýzy nebo i cíleného vyšetření bylo zjištěno chybění – homozygotní delece – exonu 17 genu *ADGRV1*, jehož bílelické patogenní bodové mutace jsou známou příčinou Usherova syndromu typ 2C (USH2C) a nově také Rolandické epilepsie. Všichni dostupní rodiče těchto pacientů (ve 3 rodinách) byli slyšící a byli heterozygoty pro tuto nalezenou deleci a slyšící sourozenci pacientů (ve 2 rodinách) nebyli homozygoty (byli bez delece nebo heterozygoty pro deleci) a 2 neslyšící sourozenci ve 2 rodinách jsou také homozygoti pro tuto deleci. Delece exonu 17 genu *ADGRV1* v homozygotním stavu není uvedena v populačních databázích (ExAC, gnomAD) a neprokázali jsme ji dosud v homozygotním stavu u slyšících Romů z ČR.

Gen *ADGRV1* má 90 kódujících exonů a exon 17 má 267 nukleotidů a jeho chybění predikuje in frame deleci a tedy zkrácený protein.

Všechna tato zjištění ukazují, že delece exonu 17 genu *ADGRV1* je pravděpodobně novou a významnou a i poměrně častou příčinou AR dědičné poruchy sluchu u českých Romů a doporučujeme tedy tuto deleci vyšetřovat u neslyšících Romů po neprokázání objasňujících mutací v *GJB2* genu.

Genová terapie dystrofie sítnice na podkladě bílelických mutací v genu RPE65

Lišková P.^{1,2}, Jedličková M.², Diblík P.¹, Vajter M.^{1,2}

1. Oční klinika 1. LF UK a VFN v Praze

2. Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Leberova kongenitální amauroza (LCA)/závažná dystrofie sítnice s časnou manifestací (EOSRD) je skupina vzácných onemocnění sítnice s odhadovanou prevalencí 2-3/100 000. Dědičnost je nejčastěji autozomálně recesivní, přičemž u přibližně 5 % pacientů LCA/EORDS vzniká na podkladě patogenních variant v genu *RPE65*. V roce 2018 Evropská léková agentura schválila použití jednorázové genové terapie voretigen neparvovekem pro pacienty se ztrátou zraku v důsledku bílelických mutací v *RPE65*, kteří mají dostatek životaschopných buněk sítnice. Cílem terapie je především stabilizace nálezu na sítnici a zrakových funkcí. Díky aktivní spolupráci s genetickými a očními pracovišti jsme identifikovali čtyři pacienty českého původu s RPE65-asociovanou dystrofií

sítnice a opakovaně zdokumentovali jejich nálezy. Tři z nich byli posléze indikováni k léčbě genovou terapií, pacientka 1 ji podstoupila ve věku 36 let, pacient 2 ve věku 24 let a pacientka 3 ve věku 36 let. Sledovací doba po subretinální aplikaci voretigen neparvoveku je u prvních dvou pacientů nyní delší než jeden rok. Snímky makulární krajiny pořízené pomocí optické koherenční tomografie potvrdily dobrou adaptaci sítnice na subretinální injekční podání léku. V porovnání se stavem před aplikací zůstala zraková ostrost u našich dvou pacientů beze změny. Léčba prvních pacientů českého původu genovou terapií představuje milník personalizované medicíny v oftalmologii a přináší velká očekávání pro další jedince s hereditárními onemocněními sítnice

Podpořeno: NU20-07-00182

MGI DNBSEQ – univerzální a flexibilní sekvenátory nové generace pro Vaše knihovny

Lněnička P.

HPST s.r.o., Praha

Představení MGI sekvenátorů, technologie, aplikace.

Lékařská genetik v ambulanci i laboratoři II

Efektivní detekce genetické dispozice k familiární hypercholesterolemii metodou SNP array.

Trková M., Marková K., Dohnalová H., Bittóová M., Slámová L., Koudová M., Stejskal D.

Gennet, s.r.o., Praha

Metodou SNP array s použitím chipů GSA-24_DTC booster (Illumina) jsme vyšetřili 994 vzorky; u 874 z nich byla provedena z různých diagnostických důvodů standardní CNV analyza, 120 vzorků bylo využito pro optimalizaci testu pro familiární hypercholesterolemii (FH) a samotnou diagnostiku FH. U 5 osob s diagnosou FH byla zachycena patogenní mutace: 2x genu LDLR a 3x genu APOB. Všechny mutace byly validovány metodou přímého sekvenování a jejich frekvence ověřena v souboru 994 vyšetřených chipem GSA_DTC. U všech testovaných byly současně stanoveny haplotypy ovlivňující odpověď na léčbu statiny a polygenní risk skóre genů malého účinku ovlivňujících hodnoty LDL-c.

Spektrum fenotypů laminopatií podmíněných patogenními variantami v genu LMNA

Thomasová D.¹, Krebsová A.², Holubová A.², Zoubková V.¹, Laššuthová P.³, Seeman P.³, Havlovicová M.¹

1. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha

2. Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

3. Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Proteiny laminy A/C, kódované genem LMNA jsou důležitou komponentou jaderných membrán, které vyztužují a chrání jádro. Tvoří hustou síť vláken na vnitřním povrchu buněčného jádra, mezi jadernou

membránou a chromatinem. Vzhledem k různým funkcím laminu A/C v buňce, způsobují patogenní varianty v genu LMNA celou škálu klinických fenotypů, zvaných laminopatie. Laminopatie sahají od neuromuskulárních projevů přes izolované kardiologické fenotypy až po různé typy progerických syndromů. V našem sdělení budeme demonstrovat na syndromologických kazuistikách laminopatií izolované i překrývající se klinické obrazy těchto onemocnění, důležitost genetického testování a následné multidisciplinární péče, včetně psychologické podpory probandů.

Zajímavé nálezy u pacientů s neurovývojovými onemocněními a epilepsií.

VIČKOVÁ M.¹, ŠTĚRBOVÁ K.², HAVLOVICOVÁ M.¹, KRIJTOVÁ H.³, MARUSIČ P.³, ZÁRUBOVÁ J.³, ŽŮNOVÁ H.¹, LAŠŠUTHOVÁ P.², SEDLÁČKOVÁ L.², STANĚK D.², STRAKA B.², HEŘMANOVSKÁ B.², HANČÁROVÁ M.¹, BENDOVÁ Š.¹, PRCHALOVÁ D.¹, SEDLÁČEK Z.¹

1. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM

2. Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FNM

3. Neurologická klinika 2. LF UK a FNM

V přednášce budou stručně shrnuty současné možnosti diagnostiky genetických příčin neurovývojových onemocnění a epilepsií. Poté představíme několik kazuistik se zajímavými či překvapivými molekulárně genetickými nálezy.

Grantová podpora: NU22-07-00165, NU20-04-00279, NV19-04-00369, ZD-ZDOVA2-001

Rozsáhlá delece 22q12 u pacienta s oboustranným Schwannomem, mentální retardací, percepční sluchovou poruchou a epilepsií

TRIZULJAK J.^{1,2,3}, DUBEN J.¹, BLAHÁKOVÁ I.^{2,3}, VRZALOVÁ Z.^{2,3}, STAŇO KOZUBÍK K.³, ŠTIKA J.³, RADOVÁ L.³, BERGEROVÁ V.³, MEJSTRÍKOVÁ S.^{2,3}, HOŘÍNOVÁ V.^{1,4}, JANČÁLEK R.⁵, POSPÍŠILOVÁ Š.^{1,2,3}, DOUBEK M.²

1. Ústav lékařské genetiky a genomiky, lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

2. Interní, hematologická a onkologická klinika FN Brno, lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

3. Středoevropský technologický institut Masarykovy univerzity, Brno

4. Nemocnice Jihlava

5. Neurochirurgická klinika Fakultní nemocnice u Sv. Anny, Brno

Ve srovnání s dobře popsanou delecí 22q11 (DiGeorgův syndrom) jsou 22q12 delece mnohem vzácnější. Tato oblast zahrnuje geny odpovědné za kontrolu buněčného cyklu, modifikace chromatinu, transmembránovou signalizaci, vývoj neurální lišty a nádorové predispoziční geny. U probanda pozorujeme rozštěp patra, percepční sluchovou poruchu, vestibulární dysfunkci, epilepsii, mentální retardaci, divergentní strabismus, pes equinovarus, platysponylii a rozvoj oboustranného Schwannomu. Pomocí (aCGH) jsme identifikovali rozsáhlou intersticiální delecí 22q12.1→22q12.3 o velikosti 3,8 Mb. Nalezena delece u probanda zahrnuje kritickou NF2 oblast spojenou s neurofibromatosou II. typu. Budeme srovnávat fenotyp pacienta s doposud publikovanými případy.

Podporováno Ministerstvem zdravotnictví ČR (grant AZV 16-29447A), Masarykovou univerzitou (grant

MUNI/A/1224/2022), a Evropskou unií (grant „A-C-G-T“) (No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_026/0008448).

Zkušenosti s transferem mozaicistních embryí u IVF pacientů

Navrátil R., Kubíček D., Horňák M., Tauwinklová G., Hromadová L., Trávník P., Veselá K.

Repromeda s.r.o., Brno

Preimplantační genetické testování aneuploidií (PGT-A) za pomoci masivně paralelního sekvenování umožňuje detekci euploidních, aneuploidních a mozaicistních embryí. Výhody transferu euploidního embrya v podobě vyššího implantačního potenciálu a nižšího rizika potratů jsou detailně popsány v četných randomizovaných studiích. Cílem této přednášky je přednést klinická data a zkušenosti po transferu 123 mozaicistních embryí na klinice REPROMEDA v letech 2016-2022. Dle našich výsledků transfer mozaicistního embrya vede k nižší úspěšnosti implantace oproti transferu euploidního embrya (35,8 % vs. 58,6 %; $p < 0,001$) a vyšší četnosti potratů (18,2% vs. 9,8 %; $p < 0,01$). Součástí přednášky bude detailnější rozdělení a prezentace klinických dat včetně srovnání porodní váhy u narozených dětí.

PGT-M přehledně a jak unikat misdiagnóze

Horák J., Račochová J., Činátlová L., Koudová M., Stejskal D.

Laboratoř pro preimplantační genetické testování, GENNET s.r.o.

Preimplantační genetické testování monogenních chorob (PGT-M) je stále častější volbou pro páry s reprodukčním rizikem v podobě přenosu dědičného onemocnění na potomky. Díky dostupnějšímu sekvenování exomu se stále udržuje vysoké zastoupení unikátních diagnóz v rámci PGT-M, které dokážeme plynule řešit univerzální metodou založené na SNP array a nepřímé diagnostice jakou je karyomapping. Panelová vyšetření typu CarrierTest zase generují případy, kde u chorob s autosomálně recesivní dědičností používáme jako referenční vzorky rodiče partnerů. Pokud nejsou k dispozici pro prediktivní vyšetření všichni čtyři prarodiče, je třeba se mít na pozoru před rizikem misdiagnózy a to zejména u populačně čtenějších autosomálně recesivních alel.

PGT-M pro hereditární onkogenní mutace jako součást programu reprodukce a prezervace fertility u onkologických pacientů a osob v riziku

Veselá K., Trávník P., Kubíček D., Horňák M., Navrátil R., Hromadová L., Grochová, I., Němečková J., Veselý J.

Repromeda s.r.o., Brno

Téma reprodukce onkologických pacientek/pacientů bylo v minulosti prakticky tabuizováno. V posledních letech se v ČR zvedá vlna podpory svobodné volby onkologického pacienta prezervovat fertilitu před nasazením protinádorové terapie. Vzniká tak nový meziobor „onkofertilita“, který umožňuje provedení urgentní kryoprezervace reprodukčních buněk, tkání či embryí. Tato potřeba se

majoritně týká žen s karcinomem prsu a přenašeček mutací *BRCA1*, *BRCA2*, aj., ale zahrnuje i veškeré ostatní malignity v reprodukčním věku.

Užitím selekce embrya metodou PGT-M lze zabránit přenosu fatálního rizika na další generaci. Autoři referují o slibných výsledcích PGT-M pro onkogenní hereditární mutace u souboru 146 párů s výsledkem 47% těhotenství na transfer.

Význam nekódujících RNA v diagnostice nádorových onemocnění vaječníku a prsu

Záveský L.^{1,2}, Jandáková E.³, Weinberger V.⁴, Minář L.⁴, Hanzíková V.⁵, Dušková D.⁵, Langmeierová L.⁵, Turyňa R.⁶, Tefr Faridová A.⁶, Hořínek A.^{1,7}, Slanař O.², Kohoutová M.¹

1. Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha
2. Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN, Praha
3. Ústav Patologie, Fakultní nemocnice Brno, Masarykova Univerzita, Brno
4. Gynekologicko-porodnická klinika, FN Brno, Masarykova Univerzita, Brno
5. Fakultní transfuzní oddělení, VFN v Praze, Praha
6. Ústav pro péči o matku a dítě, Praha
7. III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Karcinom ovaria je třetí nejběžnější a současně nejzhoubnější gynekologické nádorové onemocnění, karcinom prsu je nejběžnější nádorové onemocnění, které je současně na prvním místě i z hlediska celkové mortality na nádorová onemocnění u žen. V rámci hledání nových biomarkerů pro tato onemocnění jsou intenzivně zkoumány tzv. nekódující RNA, zahrnující mikroRNA či dlouhé nekódující RNA (lncRNA). V našich výzkumech jsme se u těchto nádorových onemocnění v rámci různých typů vzorků (moči, ascitu, plasmě i nádorových tkání) zaměřili na výzkum exprese mikroRNA a lncRNA a objevili jsme řadu kandidátních onkogenů a tumor supresorů s klinickým potenciálem.

Autoři děkují za podporu:

Univerzita Karlova (program Cooperatio, vědní oblast Oncology and Haematology, Progres Q28/LF1, Progres Q25/LF1)

Ministerstvo zdravotnictví ČR (RVO-VFN 64165, CZ-DRO FNBr 65269705)

Nadační fond Avast (SSD2018\100022)

Metodické přístupy ke studiu vzácných onemocnění s negativními výsledky analýzy exomu

Steiner Mrázová L., Nosková L.

Laboratoř pro studium vzácných onemocnění, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

V současnosti nejsme schopni určit příčiny vzácných geneticky podmíněných nemocí u zhruba poloviny případů, u kterých bylo provedeno exomové sekvenování. Cílem přednášky je prezentovat naše zkušenosti s využitím dalších genomických přístupů (analýza genomu, transkriptomu, metylační profilování, long-read sekvenování a jejich kombinace) u případů, ve kterých předchozí cílená klinická,

biochemická a genetická vyšetření včetně exomového sekvenování nevedla k diagnóze.

Grantová podpora: NV19-07-00136, NV19-08-00137, UNCE/MED/007, LM2018132.

Posterová sekce

Celogenomová sekvenace viru SARS-CoV-2 ve Fakultní nemocnici Hradec Králové v rámci strategie národní surveillance

Gančarčíková M.^{1,2}, Párová H.¹, Beránková M.¹, Ryšavá L.¹, Kujovská Krčmová L.^{1,3}, Pavlíková L.¹, Palička V.¹, Hyšpler R.¹

1. Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

2. Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická

3. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Úvod: Celogenomová sekvenace (WGS) SARS-CoV-2, etiologického agens onemocnění Covid-19, je zásadní pro rozvoj rychlých diagnostických molekulárně genetických testů, ale také pro navržení účinných opatření a strategií ke zmírnění šíření a dopadů pandemie.

Metodika: V rámci Národní strategie molekulárně-biologické surveillance SARS-CoV-2, kterou vydalo MZ ČR v dubnu 2021, jsme na našem pracovišti v období 5/2021 až 11/2022 osekvenovali 6765 genomů SARS-CoV-2 z nasofaryngeálních výtěrů covid pozitivních pacientů z Královéhradeckého a Pardubického kraje. Izolace RNA SARS-CoV-2 byla provedena pomocí automatických izolátorů MagCore® HF16 a SUPER a Zybío EXM3000 a EXM6000. K přípravě amplikonové knihovny byl využit CleanPlex® SARS-CoV-2 Panel for Illumina (Paragon Genomics) a v menším zastoupením Swift Normalase™ Amplicon SARS-CoV-2 Panels (Swift Biosciences), přičemž v obou případech byla využita automatizace kroků magnetické precipitace. Sekvenace připravených knihoven probíhala na přístroji MiSeq (Illumina). Sekundární analýza byla provedena pomocí aplikace BioXsys (GenBank NC_045512.2) a pro fylogenetické přiřazení byly využívány aplikační databáze Nextstrain a Pangolin. Sekvenační data spolu s metadatami byly nahrány do celosvětové databáze GISAID. Detekované linie, sublinie či varianty viru SARS-CoV-2 byly řazeny dle kategorií navrženého Evropským centrem pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) a hlášeny do Informačního systému infekčních nemocí (ISIN, ÚZIS ČR).

Závěr: Vizualizace hromaděných mutací a vývoj variant viru SARS-CoV-2 v čase je zaznamenána pomocí fylogenetického stromu a kumulativních grafů. Technologie NGS představují výkonný nástroj v účinné strategii monitorování variant SARS-CoV-2 v reálném čase, sledování evoluce dynamiky viru a identifikace variant potenciálního klinického významu.

Podpořeno MZ ČR NU22-A-108, veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena FNHK MZ ČR - RVO (FNHK, 00179906).

Familiární středomořská horečka a jak interpretovat nálezy v genu *MEFV*

Lokvencová K., Fingerhutová Š., Růžičková M., Zajícová Dočekalová D., Trefilová E. Beránková K., Doležalová P. Tesařová M.

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN

Familiární středomořská horečka (FMF) je nejčastější autoinflamatorní onemocnění způsobené variantami v genu *MEFV*. Klinickými projevy jsou krátkodobé epizody horeček, serozitida, artritida,

vyrážka a renální amyloidóza. Dědičnost je autosomálně recesivní, později byly identifikovány i varianty dominantní. Od roku 2015 jsme gen *MEFV* analyzovali u 241 pacientů a 26 jejich příbuzných, popsané nebo unikátní varianty byly identifikovány u 90 pacientů, resp. 20 příbuzných. Recesivní forma byla potvrzena pouze u 8 z nich. Vzhledem k dědičnosti, neúplné penetranci a vysoké variabilitě projevů je interpretace nálezů obtížná, zásadní je tak analýza segregace variant v rodině a korelace s fenotypem.

Podpořeno AZV NU21-05-00522 a RVO-VFN64165.

Molekulárně genetická diagnostika poruch metabolismu glykogenu se zaměřením na copy number varianty (CNV)

Slavíková P., Bakalár R., Řeboun M., Svačinová R., Todorovová V., Vlášková H., Pešková K., Dvořáková L.

Diagnostické laboratoře dědičných poruch metabolismu, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu VFN a 1.LF UK v Praze

Poruchy metabolismu glykogenu (GSD) reprezentují skupinu vzácných onemocnění, pro určení diagnózy je vyšetření DNA nezbytné. Metodou panelového NGS vyšetřujeme 29 genů asociovaných s metabolismem glykogenu a glukoneogenezí/glykolýzou.

Diagnózu jsme stanovili u 36 pacientů, nejčastějším typem byla X-vázaná GSD IXa (20 pacientů z 18 rodin).

Identifikovali jsme 43 různých variant, včetně 5 velkých delecí v rozsahu jednoho i více exonů. Rozsah delecí byl stanoven kvantitativním PCR a sekvenací překlenujícího PCR produktu.

Výsledky ukazují, že copy number varianty představují nezanedbatelnou část kauzálních variant a že panelové NGS je vhodnou metodou pro jejich identifikaci.

Podpora: MZ ČR – RVO-VFN 64165/2012.

Databáze genetických variant lokálních evropských populací a jejich význam

Smetana J.

Ústav chemie potravin a biotechnologií, Fakulta chemická, Vysoké učení technické v Brně

Práce přináší stručné shrnutí a přehled základních parametrů veřejně dostupných databází genetických variant, které vznikají jako výsledky lokálních projektů celogenomového sekvenování lokálních evropských populací. Tyto databáze významným způsobem přispívají k efektivnímu hodnocení a interpretaci sekvenačních dat jak v klinické diagnostice, tak i ve výzkumu.