



Kaprasův den 2024

Pracovní den lékařské genetiky

Kongresový sál Hotelu Olšanka
14. února 2024



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, Ph.D., 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, Ph.D., 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

BGENES

 **Altium**

 **PentaGen**

Sponzoři

 **BioVendor
LM[®]**

 **CAROLINA
BIOSYSTEMS**

eppendorf

 **IAB**
Institute of Applied
Biotechnologies

 **MGP**

repro media

 **sysmex**
Lighting the way with diagnostics

ThermoFisher
SCIENTIFIC

The world leader in serving science

Partneři

 **INTIMEX**

 **LABORATORY IMAGING**
LUCIA CYTOGENETICS

Slavnostní zahájení

Rodinná vzpomínka na doc. MUDr. Jana Kaprase, CSc. A využití klinické genetiky v psychiatrii.

Kapras F.^{1,2}

1. PN Horní Beřkovice
2. Psychiatrická a sexuologická ambulance PRODRAMOS s.r.o.

Farmakogenetika, přesněji farmakogenomika studuje, jak rozdíly v našich genech ovlivní působení léků na naše tělo a odpověď našeho těla na tyto léky. Genetické predispozice v tomto případě ovlivňují rychlost metabolizace (aktivaci či odbourávání) léčiva, jeho koncentraci v krvi, účinnost léčby i riziko vzniku nežádoucích účinků. Metabolizace léku je primárně zajišťována izoenzymy cytochromu P450, které mohou mít různou aktivitu a vést k rozdílné rychlosti odbourávání (aktivace) léku. Na základě rozdílné metabolizace lze stanovit fenotyp pacientů jako pomalí, intermediární, normální nebo ultrarychlí metabolizátoři. Uvedené fenotypy jsou dány geneticky, ale rychlost metabolismu může být také ovlivněna jinými léky. Lékové interakce jsou zodpovědné za velkou část nežádoucích účinků léků, ale také za selhání léčby. Většina lékových interakcí je způsobena ovlivněním aktivity enzymů, které odbourávají původní/jiný lék. Léky, které tlumí nebo zvyšují aktivitu metabolizačních enzymů, nazýváme inhibitory, resp. induktory.

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 ukazujeme 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)

Současný stav a vyhlídky českého porodnictví

Calda P.

Centrum fetální medicíny, Gyn.-Por. Klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Česká republika se řadí k nejbezpečnějším místům pro porod na světě. Již několik desítek let máme velmi nízkou perinatální úmrtnost, mrtvorozenost, ale také velmi nízkou časnou novorozeneckou úmrtnost. Máme 12 perinatologických center, která jsou schopna 365 dní v roce, 24 hodin denně, pečovat o velmi nemocné novorozence, nejčastěji v důsledku předčasného narození. Je důležité, že těchto center není ani méně ani více, protože takto lze centralizovat péči a zajistit kvalitu péče pro

všechny regiony.

Co se týče prenatalní péče, která je předpokladem úspěšného završení těhotenství, postupně převracíme pyramidu, tak že klíčová vyšetření se přesunula na konec prvního trimestru a ostatní vyšetření a úkony se snažíme zacílit na těhotné, které tuto péči opravdu potřebují. Nově se podařilo zavést časný záchyt onemocnění štítné žlázy v těhotenství.

Co se ultrazvukové diagnostiky týče, jsme schopni již na konci prvního trimestru stanovit nejenom přesné gestační stáří, ale i chronicitu vícečetných těhotenství. Současně se cíleně zaměřujeme na morfologii plodu již na konci prvního trimestru, protože jsme schopni spolehlivě nalézt některé závažné patologie plodu.

Také v důsledku nárůstu počtu císařských řezů musíme řešit výskyt placentárních patologií, které souvisí s uhnžděním plodového vejce v jizvě po císařském řezu. Vedle screeningu chromozomálních poruch v prvním trimestru klademe momentálně největší důraz na screening preeklampsie, který nám umožňuje preventivně podávat aspirin u rizikových těhotných. Dokážeme tak snížit výskyt preeklampsie až o 82 % u těhotných před 34. týdnem těhotenství.

Prvotrimestrální screening byl původně vytvořen pro záchyt Downova syndromu, a záchyt tohoto onemocnění v celé naší populaci se na konci 2. dekády tohoto století přiblížil 90 %. Nelze očekávat, že by nějaké další opatření či vyšetření mohlo v rámci populace tento záchyt ještě zvýšit. Také je potřeba mít na paměti, že máme zde velkou skupinu vzácných onemocnění spojených s psychomotorickou retardací, jejichž incidence je vyšší či násobně vyšší než incidence trizomie 21. Proto je také potřeba přehodnotit indikace k vyšetření chromozomálních poruch u plodu v souvislosti se současnými možnostmi prenatalní diagnostiky, zejména molekulární a microarray.

Od roku 2011 máme k dispozici vyšetření volné fetální DNA, pro kterou jsme dosud hledali ideální algoritmus, protože přes výhody neinvazivního vyšetření, zůstává velmi vysoká cena tohoto vyšetření. Trváme na tom, že je racionální indikovat vyšetření volné fetální DNA vždy až po provedení prvotrimestrálního ultrazvukového vyšetření, kdy vyloučíme jak morfologické odchylky u plodu, tak jsme schopni přesně datovat těhotenství či vyloučit další patologie. Pokud ji nevyločíme, je 1. volbou vždy biopsie choria či později amniocentéza. Ta zůstává bohužel nadále zlatým standardem prenatalní diagnostiky, protože tolik toužené neinvazivní vyšetření fetálních buněk z mateřské cirkulace zůstává zatím jen výzkumným projektem.

Prvotrimestrální screening by měl být vždy proveden jen lékařem, který je auditován, pracuje na ultrazvukovém přístroji odpovídající kvality a biochemické vyšetření je prováděné v certifikované laboratoři. Součástí prvotrimestrálního screeningu musí být vždy stanovení i riziko preeklampsie. Nedílnou součástí je systematické zhodnocení struktury plodu a co je důležité, výsledek vyšetření by měl být sdělen a vysvětlen lékařem ihned po ukončení ultrazvukového vyšetření, nikoliv až dodatečně s odstupem dnů či týdnů.

Letos bylo poprvé po řadě let uvolněno informace o počtu porodů v jednotlivých perinatologických centrech a porodnicích. Počty porodů se pohybují od 6000 za rok do 200 porodů ročně. Máme přibližně 40 porodnic, kde odvedou méně než 2 porody denně, dokonce 10 porodnic z méně než 1,4 porodu denně. Tento počet provozně velmi luxusních porodnic s malými počty porodů bude přibývat, protože výhled porodnosti v České republice je nepříznivý. Zda je zřizovatel bude schopen i nadále zajistit odborně a ekonomicky není předmětem tohoto sdělení. Očekává se, že v roce 2023 bude kolem 90 000 porodů, tedy asi o 10 000 méně než v roce předchozím. Tento trend bude nadále pokračovat, a očekává se, že kolem roku 2050 bude asi 70 000 porodů.

Těhotenství a porod jsou pro ženy významné životní události, které provází vzrušení až úzkost. Ženy stále více i u nás akcentují svoje jedinečné potřeby, preference a hodnoty pro cestu těhotenstvím a porodem. Ženy očekávají podporu nejen jejich partnerů a rodin, očekávání se vztahují i na zdravotnické pracovníky, u kterých ženy hledají nejen lékařskou péči, ale také emocionální podporu a jistotu.

Z pohledu světové populace stojí za zmínku, že z 8 miliard obyvatel planety žije asi 1 miliarda v rozvinutých zemích a počet obyvatel v méně rozvinutých regionech bude nadále narůstat. Česká republika s 10 miliony obyvateli patří a bude patřit nadále k menším zemím světa. Věková struktura obyvatel v příštích 30 letech bude velmi nepříznivá a porodnictví a prenatalní diagnostika zaměstná stále menší počet lidí.

Česká republika je sice jedním z nejbezpečnějších míst k porodu na světě, ale lidé zde děti mít nechtějí.

Validace kontingentního NIPT screeningu

Koudová M., Stejskal D., Smetanová D., Bittóová M., Trková M., Zembol F.

GENNET s.r.o., Praha

Cíl: Retrospektivní analýza výsledků kontingentního NIPT screeningu provedeného v komplexním centru reprodukční genetiky GENNET, Praha dle doporučení SLG.

Materiál a metody: V období od 11/2020 do 4/2023 celkem sledováno 11 378 těhotenství po spontánní koncepci s provedeným kombinovaným testem v I. trimestru a UZ vyšetřením podrobné morfologie plodu ve II trimestru (20.-22g.t.). Dle rizika kombinovaného testu (CTR), strukturálních defektů včetně nuchální translucence (NT) ≥ 3 mm a hodnot biochemických markerů bez ohledu na CTR se rozdělily gravidní do 3 kontingentů: 1/ "Invazivní" kontingent (INV) s $CTR > 1/100$, strukturálním defektem nebo extrémně nízkými hodnotami biochemických markerů, kde byla primárně indikována invazivní prenatální diagnostika zahrnující QFPCR nejčastějších aneuploidií a při negativitě array (CMA), 2/ neinvazivní kontingent (NIC) s rozmezím $CTR 1/100-1/500$, kde bylo primárně nabídnuto NIPT a 3/ nízkorizikový kontingent (LRC) s další prenatální péčí dle individuálních preferencí. Všem těhotným bylo nabídnuto UZ vyšetření podrobné plodu ve II. trimestru (STS). V případech se strukturálními defekty v obou trimestrech byly nabídnuty specializované genové panely nebo prenatální sekvenování celého exomu (pES). Invazivní diagnostika z jiných důvodů byla klasifikována jako indikace pro úzkost matky. Pro odhad účinnosti našeho screeningového protokolu byla použita absorpce doporučených postupů a diagnostická výtěžnost.

Výsledky: Do INV bylo zařazeno 3,8% (433/11378) těhotenství. U 71,8% byla provedena invazivní prenatální diagnostika s celkovou diagnostickou výtěžností 28,7 % (aneuploidie, CNV a mutace pro monogenní choroby). V podskupině 150 případů s $CTR > 1/100$ a $NT < 3$ mm byl záchyt 14,7 % a jednalo se o aneuploidie a CNV detekovatelné pomocí NIPT a STS. V podskupině 119 případů s $NT = > 3$ mm byl záchyt 42 %, u ostatních strukturálních defektů 37 % a u podskupiny s nízkým PAPP-A 57,4%.

Do NIC bylo zařazeno 8,1% (926/11378) těhotenství, z nichž 70,8 % akceptovalo NIPT s počáteční pozitivitou 1,2 % a výtěžností potvrzené diagnostiky 0,3 %. Invazivní prenatální dg. u NIC byla provedena v 15,2% NIC, z toho v 72,1% pro úzkost matky. Diagnostická výtěžnost v NIC byla 4,3 %. Do LRC bylo zařazeno 88% (10 019/11378) těhotenství, z nichž 66,5% bylo sledováno do II. trimestru s provedením invazivní diagnostiky u 3% s diagnostickou výtěžností 2,5 %. V 38% se jednalo o indikaci pro pozitivní UZ nález ve II. trimestru, v 51,7% pro úzkost matky.

Celkem byla v 5,75 % těhotenství (653/11378) provedena invazivní prenatální diagnostika, jejíž celková diagnostická výtěžnost byla 15,9 %, z toho patogenní CNV představovaly 5 % a patogenní mutace pro monogenní choroby 7 %. V 31,2% se jednalo o invaze z jiných důvodů (anxiozita matky), jejichž diagnostická výtěžnost byla pouze 0,5 % a vždy NIPT detekovatelná.

Závěr: Naše výsledky podporují, že hodnota $NT \geq 3$ mm a další strukturální defekty jsou indikací ke kaskádovité invazivní prenatální diagnostice včetně pES. Při 1,6 % ultrazvukových nálezů v I. trimestru a 1,5 % nálezů ve II. trimestru jsme odhadli, že v protokolu kontingentního screeningu NIPT bude asi u 2,5 % těhotenství indikován základní diagnostický postup, u 0,6 % těhotenství pES a u 8 % těhotenství NIPT. Těhotným s vysokým rizikem z kombinovaného testu a s $NT < 3$ mm a bez strukturálních defektů a úzkostným matkám s kombinovaným rizikem $< 1/100$ lze nabídnout NIPT za předpokladu, že je k dispozici UZ vyšetření podrobné morfologie plodu ve II. trimestru. NIPT by tak mohl v našem souboru nahradit více než 50 % současných invazivních vyšetření. Klíčovou roli v kontingentním screeningovém programu NIPT má kvalitně provedené UZ vyšetření plodu v obou trimestrech a genetické poradenství se správnou edukací pacientky.

Fetální hypertrofie nadledvin jako marker CAH

Hasch M.^{1,2}, Česáková M.¹

1. Feticare SE

2. Gynekologicko-porodnická klinika FN Plzeň

Příspěvek poukazuje na možnost ultrazvukové diagnostiky hypertrofie nadledvin jako jednoho z markerů CAH u plodu, což bylo posléze ověřeno mutací v genu CYP21A v homozygotní formě u plodu a heterozygotní formě u rodičů. Dále příspěvek poukazuje na nedostatečnou prekoncepční přípravu páru i přesto, že první potomek se s CAH léčí.

Význam pitvy plodu v diagnostickém algoritmu vzácných onemocnění

Hůrková V.¹, Doubková D.¹, Ježová M.², Kopáček L.³, Paszeková H.⁴, Handrychová N.⁵

1. Prediko s.r.o., Zlín
2. Ústav patologie FN Brno, Brno
3. Odd. patologie Uherskohradištská nemocnice a.s., Uherské Hradiště
4. GHC Genetics, s.r.o., Praha
5. Laboratoře AGEL a.s., Nový Jičín

I přes značný rozvoj prenatalní UZ diagnostiky, není vždy jednoznačně možné jasně definovat patologii plodu. Tzn. patologický UZ nález u plodu je jednoznačný, ale celkový obraz o závažnosti vady v některých případech pomůže odhalit až následná pitva plodu. Pokud je provedená kvalitně a zkušeným patologem. Při přednášce budou rozebrány 3 případy, kdy následný postup v odhalení genetické příčiny postižení plodu, pomohla nasměrovat pitva plodu. Všechny jsou aktuální z r. 2023 a týkají se extrémně vzácných geneticky podmíněných onemocnění.

Bez konfliktu zájmů. Bez grantové podpory.

PacBio Revio a Onso, nové vysoce přesné sekvenátory pro dlouhé a krátké čtení

Pácalt O.

3GENES

Nová sekvenační platforma Revio od společnosti PacBio umožňuje využít inovativního přístupu sekvenace dlouhých molekul (15-20kb) při zachování vysoké kvality dat (90% Q30+) a to i v rutinním provozu genetické laboratoře. Narozdíl od běžných krátkých čtení, dokáže technologie dlouhých čtení HiFi detekovat s vysokou přesností nejen standardní jednonukleotidové varianty a krátké inserce/delece, ale i rozsáhlé strukturní varianty, segmentální duplikace, haplotyp nebo metylační stav. Architektura systému Revio umožňuje simultánní sekvenaci až čtyř lidský celogenomů během jediného dne s výsledky v referenční kvalitě.

V oblasti krátkých čtení je novinkou systém Onso, poskytující data nejvyšší možné kvality (garance >90% Q40), vhodný nejen pro aplikace vyžadující exkluzivní přesnost nebo detekci velmi vzácných událostí (aplikace typu "jehla v kupce sena"), ale i pro zcela běžné procedury jako je například celoexomové sekvenování.

Oficiality a varia

Konsenzus v reportování výsledků onkogenetického vyšetření a doporučení klinické péče o nosiče zárodečných mutací v klinicky relevantních nádorových predispozičních genech

Kleiblová P.^{1,2}, Novotný J.², pracovní skupina onkogenetika

1. Laboratoř onkogenetiky, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze
2. Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

Pracovní skupina onkogenetiky, SLG ČLS JEP tvoří ve spolupráci s onkology a onkogynekology konsenzuální doporučení péče o nosiče zárodečných mutací v nádorových predispozičních genech na podkladě aktuálních publikací a doporučení ESMO a NCCN tak, aby je bylo možno realizovat v rámci

zdravotního systému ČR.

Na webu www.onkogenetika.cz jsou aktuálně k dispozici konsenzuální doporučení pro nejčastější geny odpovědné za vznik syndromu hereditárního karcinomu prsu, ovarií, prostaty a pankreatu, doporučení pro Lynchův syndrom budou zveřejněna během jara 2024. Doporučení budou publikována v časopise Klinická onkologie.

Podpořeno grantem AZV ČR NU20-03-00283.

Velké jazykové modely (ChatGPT) a jeho využití v genetice.

Hynek M., Calda P.

Centrum fetální medicíny KGPN VFN a 1. LF UK v Praze
GENvia s.r.o., Praha
GynFem s.r.o., Praha

rWGS – pilotní projekt

Rödling R.², Kašný M.¹, Brzoň O.^{1,2}, Šatrová M.^{1,2}, Kvapil P.², Macek M.³

1. Institute of Applied Biotechnologies, Praha
2. GeneTiCA s.r.o., Praha
3. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha

Tato stručná zpráva popisuje průlomový protokol rWGS, který integruje různé metodiky digitální genomiky včetně umělé inteligence do komplexního přístupu personalizované diagnostiky s cílem poskytnout prioritizované anotované varianty za méně než úctyhodných 40 hodin od odběru vzorku. Náš inovativní protokol založený na špičkových technologiích QIAGEN a Illumina, kombinující přesnost, rychlost a výjimečnou analytickou komplexnost, posouvá personalizovanou diagnostiku na úplně novou úroveň a otevírá možnosti použití lidské genetiky v klinické praxi. Prezentované výsledky ukazují, že rWGS je bezesporu jedním z nejpokročilejších řešení precizní diagnostiky s fantastickými výsledky v rychlé a přesné detekci kauzálních variant genetických poruch, kde ostatní diagnostické metody selhávají.

Velké poděkování a gratulace patří týmům profesora Milana Macka, IAB a našim kolegům z GeneTiCA Group, kteří se společně na celém projektu podíleli!

Lékařská genetika v ambulanci i laboratoři I

Incidence gastroschízy v České republice

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

Celková četnost gastroschízy se v České republice zvyšuje. Efektivita prenatalního zachytu této vady stoupá díky rozvoji ultrazvukové prenatalní diagnostiky. Od poloviny devadesátých let se stále větší část těhotných žen v České republice, stejně jako jinde ve světě, rozhoduje pro pokračování gravidity plodu s diagnostikovanou gastroschízou a následným postnatálním řešením defektu. Při rozdělení podle pohlaví jsme celkově našli statisticky nevýznamně vyšší podíl postižených chlapců oproti dětem bez vrozených vad. Prokázali jsme statisticky významně vyšší riziko gastroschízy u mladších rodičů.

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 prenatalně diagnostikovaných případů pod záštitou SLG ČLS JEP.

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

Externí kontrola kvality klinických konzultací – prezentace výsledků ÚLG FNOL v roce 2022.

Curtisová V.^{1,2}, Vrtěl R.^{1,2}

1. Ústav lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Olomouc

2. Univerzita Palackého v Olomouci

Externí kontrola kvality je jedním z povinných požadavků na kvalitu a způsobilost zdravotnických laboratoří. Jedním z poskytovatelů externího hodnocení kvality genetiky podmíněných onemocnění je GenQA (Genomic Quality Assessment), která kromě hodnocení laboratorního procesu nabízí i externí hodnocení klinických konzultací.

V roce 2022 lékaři genetiky ÚLG FNOL úspěšně participovali v pěti klinických modulech GenQA (kardiovaskulární onemocnění, dysmorfologie, monogenní onemocnění, onkogenetická onemocnění a genetické poradenství).

V prezentaci shrnuji proceduru účasti, náplň modulů a výsledky pracoviště.

Souhrn výsledků z let 2020-2023 pro dědičné periferní neuropatie: vyšetření u více než 900 pacientů

Laššuthová P.^{1,2}, Uhrová Mészáros A.¹, Šafka Brožková D.¹, Musilová A.¹, Sedláčková, L.¹, Jenčík, J.¹, Krejčíková J.¹, Štanclová D.¹, Mazanec R.³, Potočková V.³, Baumgartner D.³, Vlčková E.⁴, Lauerová B.⁵, Kršek P.⁵, a Haberlová J.⁵

1. Neurogenetická laboratoř, Klinika dětské neurologie, 2.LF UK a FN Motol, Praha

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

3. Neurologická klinika, 2.LF UK a FN Motol, Praha

4. Neurologická klinika LF MU a FN Brno

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

Dědičné neuropatie jsou heterogenní skupinou onemocnění, základním patofyziologickým mechanismem je poškození periferního nervu. Klinicky se projevují distální sval. slabostí a atrofiemi, někdy též poruchami citlivosti.

V období posledních 4 let jsme v Neurogenetické laboratoři Kliniky dětské neurologie, 2.LF UK a FN Motol mol. genetiky vyšetřili více než 900 pacientů s klinickým podezřením na dědičnou neuropatii. Z toho bylo provedeno 555 vyšetření MLPA pro CMT1A/HNPP, následně bylo klasickým sekvenováním provedeno vyšetření jednotlivých vybraných genů, prioritizovaných dle fenotypu probanda, a to celkem 454. Pokud tato vyšetření nevedla k objasnění příčiny u pacienta, provedli jsme exomové sekvenování – celkem u 220 pacientů.

V příspěvku ukážeme výtěžnost jednotlivých postupů, jak postupovat, v případě zájmu o tato vyšetření, a hlavně výsledky u jednotlivých pacientů – od jednoduchých, k složitějším, až po opravdu komplikované.

Naším cílem je vždy u pacienta, u kterého podezření na dědičnou neuropatii trvá, provést jednotlivá vyšetření postupně tak, aby bylo možné objasnit příčinu obtíží. Cílené vyšetření MLPA a klasické sekvenování vybraných jednotlivých genů má své opodstatnění. U pacientů, u kterých tyto postupy nevedou k objasnění příčiny je dále potřebné doplnit nejlépe exomové sekvenování tak, aby bylo možné provést analýzu virtuálního panelu genů a pro případné reanalýzy.

V tomto období (2020-2024) jsme také prošli akreditací ČIA, a všechny výše uvedené postupy, které byly původně zavedeny v rámci výzkumu, jsou nyní prováděny v rámci běžné rutiny na žádanku, a tím pádem dostupné pro všechny potřebné pacienty.

Podpořeno z: LX22NPO5107 (MŠMT): EU – Next Generation EU.

Meier - Gorlin syndrom

Punová L., Curtisová V.

Ústav lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Olomouc

Malý vzrůst v návaznosti na intrauterinní růstovou restrikcí, společně s mikrocíi a aplázií patel by měl být indikací ke genetické konzultaci. V kazuistice je popisován případ dvou sourozenců, u kterých byla odhalena monogenní příčina obtíží, syndrom Meier - Gorlin. U obou sourozenců přítomná bilaterální mikrocíe, malý vzrůst, lehká faciální dysmorfie, aplázie/hypoplázie patel, normální psychomotorický vývoj. V genu *ORC6* byly nalezeny dvě významné sekvenční varianty v heterozygotním stavu, u sourozenců byl molekulárně geneticky potvrzen syndrom Meier - Gorlin, typ 3. Jedná se o vzácný, AR dědičný syndrom, spadající do spektra primordiálních trpasličích poruch, s charakteristickými dysmorfickými rysy. Informovanost lékařů prvního kontaktu o vzácných genetických odchylkách, komplexní pohled na pacienta a multioborová spolupráce jsou důležité pro včasnou diagnostiku, možnou dispenzarizaci a případné podchycení obtíží, které se mohou v čase vyvinout.

Fragilní X - význam stanovení počtu trirepetic v rámci PGT-M

Weisová K., Navrátil R., Kubíček D., Horňák M., Brožek R., Blahútová D., Valentová E., Dufková K., Veselá K.

Repromeda s.r.o., Brno

Syndrom fragilního X je X vázaná dědičná porucha způsobená expanzí trirepetic v genu *FMR1*. Onemocnění se projevuje u mužů s více než 200 trirepeticemi. Osoba s počtem 55-200 je přenašečem tzv. premutace, kdy nemá standardní projevy fragilního X, ale hrozí expanze do plné mutace u jejich potomků. V důsledku genetické povahy tohoto syndromu lze provést preimplantační genetické testování (PGT-M). Přímé stanovení počtu trirepetic u embryí umožňuje transferovat embrya, která by na základě pouze nepřímé diagnostiky nebyla doporučena k transferu. V přednášce budou prezentovány výsledky a kazuistiky z naší laboratoře.

PGT-M u pacientů v riziku Huntingtonovy choroby, nebo jiných autosomálně dominantních onemocnění s pozdními projevy

Horák J., Račochová E., Koudová M., Stejskal D.

GNTlabs by GENNET, Praha

Preimplantační genetické testování monogenních chorob (PGT-M) je jednou z možností, jak se mohou pacienti vyhnout přenosu dědičného onemocnění na potomky. Protože vyšetření proběhne ještě před přenosem embrya do dělohy matky, PGT-M se čím dál častěji provádí u autosomálně dominantních chorob s pozdním nástupem, nebo mírnějšími fenotypovými projevy onemocnění. Přerušení těhotenství u těchto indikací není buď možné vůbec, anebo představuje pro pacienty neúnosné etické břemeno. S využitím SNP markerů a nepřímé genetické diagnostiky se PGT-M u pacientů v riziku Huntingtonovy choroby provádí tak, aby geneticky nevyšetřený pacient nebyl v žádném případě vystaven nebezpečí nechtěného zjištění svého genotypu.

Čo môžeme urobiť viac pre Vašu DNA diagnostiku?

Kutlíková L.

PentaGen

PentaGen Vám prináša komplexné riešenie pre popis solídnych nádorov vrátane MSI a TMB a ďalšie novinky pre rok 2024.

Sekvenční technologie MGI - nanokouli na sekvence

Lněnička P.

Altium International s.r.o.

Je cirkulárka DNA?

Je nanokoule magnetická?

K čemu je dobrá fousatá koule?

Jsou puntíky na flowcele pozitivní?

4 barvy stačí, drahoušku?

Jak rychlý je Rychlonožka?

Co na to Jan Tleskač?

Lékařská genetika v ambulanci i laboratoři II

Studie BabyFox: diagnostická a klinická využitelnost rapidního celogenomového sekvenování u novorozenců a dětských pacientů na jednotkách intenzivní péče v České republice

Slabý O.¹, Slabá K.², Macek M.³

1. CEITEC a Biologický ústav LF MU, Brno

2. Pediatrická klinika, LF MU a Fakultní nemocnice Brno

3. Ústav biologie a lékařské genetiky. 2. LF UK a Fakultní nemocnice Motol, Praha

Geneticky podmíněná onemocnění, a zejména vzácné genetické poruchy, jsou významným faktorem úmrtnosti na novorozeneckých a pediatrických JIP. Rapidní celogenomové sekvenování (rWGS) je nová metoda včasné diagnostiky genetických onemocnění, která by mohla zásadně ovlivnit management novorozenců a dětských pacientů na JIP. rWGS umožňuje získat předběžný výsledek celogenomového sekvenování do sedmi dnů od odběru biologického materiálu. Její diagnostická/klinická užitečnost však u kriticky nemocných dětí v naší zemi zatím nebyla ověřována. Primárním cílem naší studie je proto zhodnotit diagnostickou a klinickou využitelnost trio rWGS (ve vzácných případech singleton rWGS) u novorozenců a dětských pacientů na JIP u reprezentativního souboru české populace. Klinická užitečnost bude rozdělena do pěti hlavních kategorií: změna medikace, chirurgický výkon, paliativní péče, možnost klinického výzkumu nebo dietetická opatření, a dále podle C-Guide (Clinician-reported Genetic testing Utility InDEx). Prospektivní studie BabyFox bude probíhat ve dvou centrech v ČR (FN Brno, FN Motol) a v každém centru je plánováno zařazení 25 pacientů v následujících 18 měsících. Cílem našeho sdělení bude představení designu studie. Studie je sponzorovaná společností Illumina.

Když nás dožene minulost, aneb proč je důležité dlouhodobé sledování pacientů se vzácným onemocněním

Vičková M. a kolektiv

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM

Vzácná onemocnění jsou velmi často geneticky podmíněná a nezřídka familiární, postihující více generací. Vývoj metod detekce patogenních genomických variant byl zejména v posledních 20 letech převratný, spolehlivost metod se neustále zlepšuje a stejně tak se vyvíjí náhled na interpretaci

genomických variant. Není proto překvapením, že v čase dochází k přehodnocení některých nálezů a diagnóz. Přehodnocení nálezů může být pro rodiny překvapivé, někdy i stresující a někdy může mít i významný dopad na další péči o pacienta. V přednášce představím několik případů, u nichž došlo díky moderním metodám k přehodnocení diagnostických závěrů učiněných v minulosti. Cílem přednášky je upozornit na nutnost kontinuální péče o pacienty se vzácným onemocněním a nutnost informovat i v dnešní době rodiny o faktu, že závěry učiněné v dnešní době mohou být v budoucnu přehodnoceny. Grantová podpora: NU22-07-00165, NU20-04-00279, NV19-04-00369, ZD-ZDOVA2-001.

Patogenní varianta n.37C>T v *MIR204* způsobuje retinální dystrofii s časnou manifestací, variabilně asociovanou s kolobomem duhovky, presenilní kataraktou a vrozeným glaukomem

Lišková P.^{1,2}, Jedličková J.¹, Vajter M.^{1,2}, Bárta T.³, Kousal B.², Mareš J.⁴, Fichtl M.², Đudřáková L.¹

1. Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN Praha
2. Oční klinika 1. LF UK a VFN Praha
3. Ústav histologie a embryologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
4. Oční klinika dětí a dospělých UK 2. LF a FN Motol v Praze

Provedli jsme molekulárně genetickou analýzu třígenerační rodiny s výskytem dvou klinických jednotek; albinismus a retinální dystrofie s časnou manifestací, variabilně asociovanou s kolobomem duhovky, presenilní kataraktou a vrozeným glaukomem. Exomové sekvenování odhalilo heterozygotní mutaci n.37C>T v *MIR204* (NR_029621.1). Segregační analýza potvrdila její přítomnost u všech 4 členů rodiny s diagnózou progresivní dystrofie sítnice. V genu *OCA2* jsme u dvou členů detekovali strukturální variantu označovanou jako alelu 143 kb; 184 kb CxSV, která často uniká pozornosti při běžném screeningu panelu genů. Identifikací druhé rodiny na světě s patogenní variantou v *MIR204* jsme potvrdili úlohu tohoto genu při vzniku vývojových vad oka. Podpořeno AZV NU20-07-00182

Studie využití gDNA izolované ze slin pro potřeby populační a klinické genomiky využití validovaných WGS a WES protokolů

Kvapilová K.^{1,2}, Misenko P.³, Radvanszky J.^{3,4,5,6}, Ondřej B.², Budiš J.^{3,6,7}, Gazdarica J.^{3,6,7}, Pos O.^{3,6}, Korabečná M.⁸, Kasny M.^{2,9}, Szemes T.^{3,5,6}, Kvapil P.², Paces J.^{1,10}, Kozmik Z.¹¹

1. Charles University, Faculty of Science, Prague
2. Institute of Applied Biotechnologies a.s., Prague
3. Geneton s.r.o., Bratislava, Slovakia
4. Institute of Clinical and Translational Research, Biomedical Research Centre, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovakia
5. Department of Molecular Biology, Faculty of Natural Sciences, Comenius University, Bratislava, Slovakia
6. Comenius University Science Park, Comenius University, Bratislava, Slovakia
7. Slovak Centre for Scientific and Technical Information, Bratislava, Slovakia
8. Institute of Biology and Medical Genetics, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague
9. Department of Botany and Zoology, Faculty of Science, Masaryk University, Brno,
10. Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Laboratory of Genomics and Bioinformatics, Prague,
11. Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Laboratory of Transcriptional Regulation, Prague

Whole exome sequencing (WES) and whole genome sequencing (WGS) have become standard methods in human clinical diagnostics as well as in population genomics (POPGEN). Blood-derived genomic DNA (gDNA) is routinely used in the clinical environment. Conversely, many POPGEN studies and commercial tests benefit from easy saliva sampling. We evaluated the quality of variant call sets and the level of genotype concordance of single nucleotide variants (SNVs) and small

insertions and deletions (indels) for WES and WGS using paired blood- and saliva-derived gDNA isolates employing genomic reference-based validated protocols.

(Re)analýza NGS dat: zkušenosti ze zahraniční stáže

Ryba L.¹, Prchalová D.¹, Bendová Š.¹, Vlčková M.¹, Havlovicová M.¹, Tesner P.¹, Vyhnálková E.¹, Holubová A.¹, Kremlíková Pourová R.¹, Malíková M.¹, Balaščíková M.¹, Laššuthová P.², Hančárová M.¹

- 1. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha**
- 2. Neurogenetická laboratoř, Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha**

Během projektu probíhajícího ve spolupráci s Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Tübingen (IMGAG) byla re-analýzována WES data 60 pacientů a WGS data 2 pacientů. Pro reanalýzu byla použita tamní pipeline megSAP a interpretační software GSvar. Reanalýza vedla k nálezům patogenních variant u 5 pacientů (8 %), u dalších 4 pacientů byly nalezeny varianty typu VOUS vyžadující další zkoumání.

Dále proběhla sekvenace a analýza celého genomu v módu trio u 20 pacientů se syndromickou intelektovou nedostatečností. Analýza vedla k objasnění diagnózy u 1 pacienta, u kterého byla nalezena komplexní strukturální varianta.

Grantová podpora: NU22-07-00165 Ministerstvo zdravotnictví ČR

Česká kohorta pacientů s Bardetovým-Biedlovým syndromem

Huranová M.¹, Loníková P.², Mašková K.¹, Niederlová V.¹, Malíková M.², Havlovicová M.²

- 1. Laboratoř adaptivní imunity, Ústav molekulární genetiky AV ČR**
- 2. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol**

Bardetův-Biedlovův syndrom (BBS) představuje vzácnou genetickou poruchu s multisystémovými projevy, zahrnující retinální dystrofii, obezitu, polydaktylii a endokrinní dysfunkce. Tato studie se zaměřuje na diagnostické přístupy k BBS v kontextu České republiky. Využíváme genetickou analýzu a klinické hodnocení k identifikaci specifických genetických mutací spojených s tímto syndromem. Cílem naší studie je mapovat výskyt tohoto onemocnění v České republice a získat komplexní pohled na genotypové a fenotypové charakteristiky jedinců s BBS v české populaci. Získané poznatky budou sloužit k lepšímu pochopení prevalence BBS v české populaci a k rozvoji specifických diagnostických postupů odpovídajících potřebám pacientů v tomto regionu. Důkladná diagnostika BBS hraje klíčovou roli v správném řízení pacientů, přičemž identifikace genetických variant umožňuje nejen potvrzení diagnózy, ale též přesnější predikci průběhu onemocnění a poskytuje základ pro genetickou poradnu.

Genetická heterogenita a fenotypová variabilita u dědičných nádorových syndromů - kazuistiky

Schwarz M.¹, Fišer M.¹, Krulišová V.², Michalovská R.², Paszeková H.², Vlčková Z.²

- 1. PRENET – prenatalní diagnostika a genetika, Laboratoře lékařské genetiky s.r.o., Pardubice**
- 2. GHC Genetics, s.r.o., Praha**

Úvod: Metoda masivně paralelního sekvenování (MPS) umožňuje efektivnější genetickou diagnostiku a to zejména v porovnání s dříve používanou Sangerovou metodou. Technologie MPS umožňuje standardně testovat skupinu genů, jejichž poruchy jsou asociovány s monogenně podmíněnými hereditárními nádorovými syndromy. Nezřídka jsou však výsledky analýzy atypické nebo nejednoznačné. Zde prezentujeme 4 atypické kazuistiky hereditárních nádorových syndromů.

Metodika: Molekulární genetické vyšetření bylo provedeno u osob, které na základě osobní a/nebo rodinné anamnézy splnily klinická indikační kritéria daná pro konkrétní hereditární nádorový syndrom. Pomocí techniky MPS na přístroji NextSeq (Illumina), onkopanel (Roche), byly sekvenovány všechny kódující exony genů a přilehlé exon/intronové hranice testovaných genů. Testování dlouhých delecí a

duplikací genů bylo prováděno pomocí digitální metody MLPA a metodou CNV. Pozitivní nálezy byly ověřeny Sangerovým sekvenováním či klasickou metodou MLPA.

Výsledky: První kazuistikou je rodina s nádory ze spektra dědičného karcinomu prsou a ovárií (HBOC). V rodině bylo laboratorně vyšetřeno 8 členů. V rodině segregují dvě patogenní varianty: c.5645C>A v genu BRCA2 a c.1100delC genu CHEK2. Druhá kazuistika popisuje případ rodiny s variantami c.8734A>G genu ATM, c.3857G>A genu MLH3 a delecí exonů 11 až 15 genu PMS2. Nádory rovněž patří do spektra HBOC. Třetí rodina patří konstelací nádorů spíše k podezření na Lynchův syndrom. U probandky byly nalezeny tři varianty nejasného významu c.859-3C>G genu EPCAM, c.780C>G genu PMS2, a c.1409C>T genu PMS2. Analýza mRNA na variantu v genu EPCAM prokázala, že varianta způsobuje aberantní sestřih. Poslední kazuistika popisuje segregaci vzácné varianty c.952G>A genu MITF v rodině s podezřením na Lynchův syndrom.

Diskuze: Pokud je nalezena kauzální germinální mutace ve vyšetřovaném genu, lze pacientovi poskytnout adekvátní terapii a navazující preventivní péči. Znalost molekulárně genetické podstaty onemocnění umožňuje u dosud onkologicky zdravých pokrevních příbuzných prediktivní testování na úrovni DNA a na jejím podkladě vypracování preventivní péče.

Závěr: Vzhledem k překryvu spektra nádorů u jednotlivých hereditárních syndromů může dojít i k nalezení mutace v genu pro hereditární nádorový syndrom, na který bychom v první řadě nemuseli pomyslet. Díky metodě založené na MPS získáme komplexnější výsledek pro pacienta, dokážeme přesně identifikovat konkrétní hereditární syndrom, čímž lze poskytnout pacientovi adekvátní terapii a navazující preventivní péči.

Odhalmé neviditelná místa genomu s technologií optického mapování – naše zkušenosti na Moravě

Bezděková Fillerová R.¹, Vallová V.², Režný D.², Kotašková J.³, Jarošová M.³, Dihel M.¹, Kvapil P.¹

1. Institute of Applied Biotechnologies, Olomouc
2. Oddělení genetiky a molekulární biologie, Ústav experimentální biologie, PřF MU a FN Brno
3. Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno

Optické genomové mapování mění způsob, jakým svět nahlíží na lidský genom. S digitální přesností detekuje strukturní varianty napříč celým genomem s vyšším rozlišením a nabízí tak nové příležitosti k překonání limitací cytogenetických a sekvenčních metod. Využijte sílu optického mapování k objasnění genetických příčin vzácných onemocnění, vývojových poruch a reprodukčních abnormalit, včetně schopnosti detekovat některé kryptické aberace. Vyřešte komplexní biologii hematologických malignit a solidních nádorů odhalením strukturálních variant, které tradiční metody postrádají a vytvoříte nové příležitosti pro personalizovanou péči.

Významný vliv indexu tělesné hmotnosti při klastrových analýzách 3D modelů obličeje dětí s poruchou autistického spektra

Moslerová V.¹, Schwarz M.^{1,2}, Geryk J.¹, Havlovicová M.¹, Mihulová M.¹, Turnovec M.¹, Ryba L.¹, Martinková J.¹, Macek M jr.¹, Palmer R.³, Kočandrlová K.^{1,4}, Velemínská J.⁴

1. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha
2. PRENET - Laboratoře Lékařské Genetiky s.r.o., Pardubice
3. Faculty of Science and Engineering, Curtin University, Perth, Australia
4. Katedra antropologie a genetiky člověka, PřF UK, Praha

Poruchy autistického spektra (PAS) se řadí mezi neurovývojové poruchy s odhadovanou incidencí 1:59 jedinců, mezinárodně deklarovaná prevalence v literatuře je 1-2 %.

Ačkoliv byly popsány jisté rysy obličeje, které se u pacientů s PAS vykytují častěji, neexistuje pro ně charakteristická "facies", která by umožnila spolehlivou klinickou diagnostiku.

Cílem klastrové analýzy lineárních a geodetických vzdáleností na 3D obličejových modelech bylo objasnit, zda je možné odlišit pacienty s PAS na základě obličejových rysů a stratifikovat je v

souvislosti s tíží jejich postižení. Do studie bylo zahrnuto 116 pacientů s PAS a 157 kontrolních jedinců, se záměrem reprodukovat a rozšířit dříve publikované výsledky na české populaci. Z výsledků studie vyplývá, že hlavním faktorem určujícím strukturu klastrů a následně i korelaci výsledných klastrů se stupněm závažnosti autismu, je index tělesné hmotnosti korigovaný na věk (BMIFA). Výše zmiňovaná metoda není schopna spolehlivě odlišit jedince s PAS na základě celkové faciální morfologie, ale pouze v souvislosti s nalezenými hodnotami BMIFA těchto jedinců.

Posterová sekce

Úskalí genetického poradenství ve vyloučených lokalitách

Ptáčnicková N., Kremlíková Pourová R.

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM

Obyvatelé vyloučených lokalit čelí mnoha specifickým obtížím, z nichž část jde na vrub i genetickému pozadí romské populace. Avšak zcela zásadní jsou psychosociální faktory a to jak na straně potenciálních pacientů, tak na straně zdravotníků. Naším příspěvkem chceme upozornit na šíři této problematiky, která mnohdy nabývá až absurdních rozměrů, například obvinění z únosu vlastních dětí trpících albinismem či zneužívání genetických profilů získaných non-lege artis pro kriminalistické účely, což budeme dokumentovat i na našich kazuistikách.

Vyšetření komplementární DNA přináší zajímavé nálezy variant sestřihu mRNA

Vlášková H., Štorkánová G., Hnízdová Boučková M., Stolnaia L., Wiederlechnerová H., Pešková K., Kožich V.

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

Při detekci patogenních variant Sangerovým sekvenováním PCR produktů na úrovni genomové DNA jsou kromě variant typu missense, nonsense, delece/inzerce nalezeny i varianty, které mohou způsobit chybný sestřih mRNA (buď již popsané sestřihové varianty, nebo varianty s nejasnou patogenitou, které zpravidla vyhodnocujeme in-silico). Proto provádíme analýzu komplementární DNA ke zjištění konkrétního vlivu varianty na sestřih mRNA. V několika případech byla pomocí analýzy transkriptu detekována také rozsáhlá delece na jedné alele u onemocnění s AR dědičností.

Na úrovni genomové DNA nacházíme sestřihové varianty, které můžeme rozdělit do 3 skupin:

- varianty, které ovlivňují konsenzuální místo sestřihu,
- intronové varianty nepostihující konsenzuální místo sestřihu, většinou hluboko v intronu,
- exonové varianty bez změny nebo se změnou aminokyseliny.
- Na úrovni komplementární DNA vedou k těmto změnám sestřihu mRNA:
 - nezačlenění jednoho nebo více exonů do transkriptu,
 - rozpoznání alternativního místa sestřihu a tím k prodloužení či zkrácení exonu,
 - tvorba vazebného místa pro silencer/enhancer sestřihu, a to buď v intronu nebo v exonu,
 - nestabilita vznikající alely a její odbourání před přepisem do mRNA (NMD), ztráta heterozygoty.

V tomto sdělení prezentujeme konkrétní případy vlivu sestřihových variant na transkript (cca 20 různých variant ve 13 různých genech).

Analýza komplementární DNA je důležitá pro přesnou charakterizaci nalezených variant, k pochopení patogeneze a k potvrzení diagnózy dané choroby na genetické úrovni. Ve většině vyšetřených případů nacházíme v minoritním množství i správně sestřižený transkript, jehož přítomnost může v některých případech vést k lehčímu fenotypu onemocnění u pacientů.

Podpora: MZ ČR – RVO-VFN 64165/2012.

Záchytnost genetických příčin abortu v tkáni potracených plodů

Friedová N.^{1,2,3}, Langová M.^{1,4}, Tajtlová J.¹, Gregor V.^{1,4}, Šípek A.^{1,2,4}, Kejkulová R.¹, Mašková Š.¹

1. Oddělení lékařské genetiky Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha
2. Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha
3. Interní klinika 3. LF UK a FTN, Praha
4. Ústav lékařské genetiky, 3. LF UK, Praha

Z čistě matematického hlediska je lidská reprodukce poměrně neefektivní. Studie prokázaly, že se živě narodí asi jen 30 % dětí ze všech oplozených vajíček. Opakované reprodukční ztráty postihují přibližně až 5 % fertálních žen. Obecně mají různé příčiny, chromozomální aberace jsou jednoznačně nejčastější genetickou příčinou. V letech 2020 až 2022 bylo ve FTN analyzováno 72 produktů koncepce metodami QF-PCR a Array CGH. Numerické chromozomální aberace byly diagnostikovány v 8 případech, array CHG odhalila etiologii v 7 dalších. Vzhledem k faktu, že příčina velkého počtu reprodukčních ztrát je stále neznáma, zahrnujeme rutinně ve FTN WES do analýzy produktů koncepce.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Thomayerova nemocnice – TN, 00064190)

Celoexomové sekvenování v diagnostice vzácných onemocnění

Langová M.^{1,2}, Tajtlová J.¹, Kejkulová R.¹, Vítková M.¹, N. Friedová N.¹, Brožová K.³

1. Oddělení lékařské genetiky, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha
2. Ústav lékařské genetiky 3. LF UK, Praha
3. Oddělení dětské neurologie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Metoda masivně paralelní sekvenace na úrovni celoexomového sekvenování může být zásadním přínosem v diagnostice genetické příčiny onemocnění u pacientů, u kterých dosavadní vyšetřovací metody selhaly a nebylo dosaženo klinicky relevantního výsledku.

Uvádíme tři zajímavé kazuistiky pacientů s neurodegenerativním, neuromuskulárním onemocněním a s ledvinovým selháním nejasné etiologie.

V uvedených případech bylo dosaženo diagnostického výsledku u pacientů s dlouhodobě neuzavřenou diagnózou.

Podpořeno: IP DZ 2316

Využití metody array-CGH u pacientů s mentálním opožděním a autismem.

Fišer M., Skalická S., Kučerová H., Schwarz M.

PRENET – prenatální diagnostika a genetika, Pardubice.

Úvod: V této studii jsme provedli vyšetření array-CGH k detekci významných variant v počtu kopií (CNV) v souboru pacientů s mentální retardací (MR) a/nebo vývojovým opožděním a/nebo autismem (ASD). Jako kauzální pro MR či ASD je popsána řada mikrolečních syndromů, mikroduplikačních syndromů nebo narušení funkce jednotlivých genů. V literatuře je uváděno několik málo publikací, které popisují také souvislost duplikací genu SHOX s autismem či mentální retardací.

Metody: Vyšetření array-CGH je precizní metodou pro detekci submikroskopických delecí/duplikací napříč celým genomem. Ve studii byly použity ISCA čipy ve formátu 8x60 (Agilent, Santa Clara) se základním rozlišením 240kb (48 kb v ISCA oblastech). Byly analyzovány vzorky DNA izolované z periferní krve 223 pacientů. Všichni měli normální karyotyp a byli negativní na vyšetření syndromu fragilního X chromozomu.

Výsledky: V souboru 223 pacientů byly nalezeny významné, či potenciálně významné delecce/duplikace u 43 (19,3%) vzorků. Aberace v oblastech rekurentních mikrolečních či mikroduplikačních syndromů byly detekovány u 15 z 43 vzorků. Aberace zasahující kandidátní geny

pro MR či ASD byly detekovány u 12 z 43 vzorků. U 6 z 43 vzorků byly detekovány aberace genů, u kterých byla jednoznačně popsána souvislost s MR či ASD. Rozsáhlé aberace zasahující více genů, mimo dosud popsané syndromy byly detekovány u 6 z 43 vzorků. Duplikace zasahující gen SHOX či jeho regulační oblasti byly detekovány u 4 z 43 vzorků.

Závěr: Frekvence záchytu aberací jednotlivých kategorií jsou v souladu s daty uváděnými v dostupné odborné literatuře. V souboru našich pacientů byly poměrně významně zastoupeny duplikace zasahující gen SHOX či jeho regulační oblasti. Tato data naznačují možnou spojitost s MR či ASD, nicméně kauzalita může být způsobená dalšími faktory a je potřeba dalšího zkoumání a dat z více vzorků.