



# Kaprasův den 2025

*Pracovní den lékařské genetiky*

Kongresový sál Hotelu Olšanka  
26. února 2025



## Sborník příspěvků

Pořádá ÚBLG 1. LF UK a VFN a OLG FTN

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



1. LÉKAŘSKÁ  
FAKULTA  
Univerzita Karlova



**VFN PRAHA**  
VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ  
NEMOCNICE



### Složení programového a vědeckého výboru konference

- 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, 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

Generální sponzor

**BGENES**

Hlavní sponzoři



Sponzoři



repro meda

Partneři



## Prenatální diagnostika

### Prenatální diagnostika chromozomových aberací v ČR: Aktuální data a jak dál?

Šípek A. jr.<sup>1,2,3</sup>, Šípek A.<sup>2,3,4</sup>, Klaschka J.<sup>6</sup>, Malý M.<sup>6,7</sup>

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 tříhlavní 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)*

### Diagnostické (invazivní) výkony v prenatální diagnostice, jejich indikace a rizika

Belošovičová H., Calda P.

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

V posledních 20 letech došlo k mnoha poměrně zásadním změnám v prenatální diagnostice. Tyto změny iniciovalo hlavně zavedení screeningu v I. trimestru a rozvoj technik genetických laboratorních vyšetření. V rámci prezentace bychom se rádi věnovali změnám z pohledu porodníka a to v těchto oblastech:

1. procentuální zastoupení diagnostických (invazivních) výkonů,
2. vzhledem k postupnému zavádění screeningu v I. trimestru a rozvoji možností laboratorní diagnostiky se proměnily i indikace diagnostických výkonů,
3. recentní evidence proměnila náš náhled na rizika spojená s provedením odběru vzorku choria nebo plodové vody.

### Anomálie přední jámy lební - pohled sonografisty a genetika

Hynek M.<sup>1,2,3</sup>, Calda P.<sup>1</sup>

1. Centrum fetální medicíny, Gyn.-Por. Klinika 1. LF UK a VFN, Praha
2. GENVia s.r.o., Praha
3. GynFem s.r.o., Praha

## Sekvenování nové generace a UZ nálezy u vrozených vad CNS

Schwarz M.<sup>1</sup>, Kacerovská Musilová I.<sup>1,2,3</sup>

1. PRENET MEDICAL, s.r.o.
2. Perinatologické centrum intenzivní péče, Gynekologicko-porodnické oddělení, Krajská zdravotní, a.s. - Nemocnice Most, o.z.
3. Lékařská fakulta v Hradci Králové, Karlova Univerzita

Vady centrální nervové soustavy (CNS) jsou relativně časté vrozené vývojové vady s incidencí 140 na 100 000, z toho rozštěpy neurální trubice mají incidenci 52 na 100 000. Spektrum vad je široké, od klinicky nevýznamné anomálie až po těžké letální malformace. Vznikají narušením formování a zrání neurálních struktur v raném stadiu vývoje. Metoda masivně paralelního sekvenování (MPS) umožňuje efektivnější (rychlejší a ekonomičtější) diagnostiku v oblasti laboratorní genetiky. Technologie MPS umožňuje standardně testovat různé skupiny genů. Vzhledem k překrývajícimu se spektru symptomů u genetických syndromů je výhodné tuto technologii použít, pokud uvažujeme o syndromické či monogenní příčině vad CNS. Přednáška přináší přehled asociací genetických nemocí a vad CNS včetně UZ nálezů z našeho pracoviště.

## Využití digitálního PCR v neinvazivní diagnostice chromozomálních aneuploidií

Šenkyřík P.<sup>1</sup>, Hořínek A.<sup>1</sup>, Doubková K.<sup>1</sup>, Pazourková E.<sup>1</sup>, Calda P.<sup>2</sup>, Korabečná M.<sup>1</sup>

1. Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze
2. Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN v Praze

Cílem studie bylo otestovat alternativní využití metody digitálního PCR (dPCR) pro neinvazivní prenatalní diagnostiku aneuploidií chromosomů 13, 18, 21 a pohlavních chromosomů s využitím sady iSAFE Non-Invasive Prenatal Test Kit (Atila BioSystems) na platformě QIAcuity (Qiagen). Jako výchozí materiál byla použita plazma získaná z žilní krve těhotných žen, resp. cirkulující volná DNA izolovaná z ní pomocí QIAamp MinElute ccfDNA Mini Kit (Qiagen). Testovací sada zároveň umožňuje výpočet fetální frakce dvěma metodami – na základě počtu kopií chromosomu Y a pomocí univerzálních fetálních markerů. Primárně bylo analyzováno 63 plazem od žen s plody bez genetických aberací. Z poměrů testovaných chromosomů v této kontrolní skupině byl vytvořen soubor referenčních hodnot. Následně bylo vyhodnoceno 12 vzorků s potvrzenou genetickou aberací. U vzorků s trizomií chromosomu 21 byl jejich poměr zvýšený oproti kontrolním hodnotám a vždy překročil 95% hladinu spolehlivosti. Dosavadní výsledky však ukazují i systematickou chybu v kvantifikaci chromosomu X ve smyslu nižších naměřených hodnot, což ovlivňuje přesnost výpočtu poměrů zahrnujících tento chromozom. Současně byl testován a validován hodnotící software vyvíjený společností Atila, jehož výsledky jsou v těsné korelaci s manuálním vyhodnocováním. V dalším kroku bude kontrolní soubor finalizován, optimalizovány pracovní postupy pro vyhodnocování dat a hodnocen vliv různých faktorů (např. teplota a doba skladování vzorku, vstupní objem plazmy) na izolaci a následnou analýzu volné DNA. Digitální PCR by se tak mohlo stát alternativní, rychlou, flexibilní i levnější metodou ke standardně používanému NIPT. Podpora projektu: MZ ČR – RVO VFN64165

## Diagnostika rychle a zběsile - Avida hyb based target enrichment a sekvenátor DNBSEQ G99

Lněnička P.

Altium International s.r.o.

Je bez amplifikace legrace? Kam vede můstek? Je kotva železná? Čistění, čistění, konce tomu není? Jsou věci z popelnice užitečné? Je malé s málem velké? Kam dojde Rychlonožka? Přejde i Vin Diesel?

## Onkogenetika

### Aktuality z onkogenetiky

Kleiblová P.<sup>1,2</sup> a pracovní skupina onkogenetiky

1. 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

V rámci sdělení budou shrnuty výstupy činnosti pracovní skupiny onkogenetiky SLG ČLS JEP. Mimo jiné budou reportovány aktualizace doporučených postupů péče o nosiče germinálních patogenních variant v nejčastěji alterovaných nádorových predispozičních genech a aktualizace indikačních kritérií ke germinálnímu genetickému vyšetření. Závěrem budou prezentovány další aktivity pracovní skupiny naplánované na rok 2025 a možnosti spolupráce. Nemám žádný konflikt zájmů.

### Nádorová predispozice jako přenašečství recesivních onemocnění

Tesner P., Turnovec M., Vlčková M., Havlovicová M.

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

### Expresí kódujících a nekódujících genů u karcinomu prsu

Záveský L.<sup>1,2</sup>, Jandáková E.<sup>3</sup>, Weinberger V.<sup>4</sup>, Minář L.<sup>4</sup>, Hanzíková V.<sup>5</sup>, Dušková D.<sup>5</sup>, Turyňa R.<sup>6</sup>, Těšková A.<sup>6</sup>, Zubal' M.<sup>7</sup>, Slanař O.<sup>2</sup>, Kohoutová M.<sup>1</sup>

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 transfúzní oddělení VFN v Praze, Praha
6. Ústav pro péči o matku a dítě, Praha – Podolí
7. Onkologická klinika VFN v Praze, Praha

Zhoubné nádory prsu jsou nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. Ročně je u nás diagnostikováno kolem 8000 případů, asi o 13 % více než před deseti lety. V ČR je karcinom prsu z hlediska mortality na nádorová onemocnění u žen druhou nejčastější příčinou úmrtí po karcinomu plic, celosvětově je na prvním místě. V rámci potřeby zlepšení diagnostických, prediktivních a prognostických metod či pro vývoj nových terapií jsou intenzivně zkoumány různé geny. Ty mohou zahrnovat tzv. nekódující i kódující geny. V našich výzkumech karcinomu prsu jsme se zaměřili na expresi různých skupin genů, od malých nekódujících mikroRNA, přes dlouhé nekódující RNA (lncRNA) až po proteiny kódující geny. Ukázali jsme jejich význam jako nových potenciálních biomarkerů i v karcinogenezi karcinomu prsu. Diferenciální genová exprese a související poznatky se tak mohou stát základem pro vývoj nových postupů v klinické praxi, které jsou nezbytné pro zlepšení současného stavu.

*Autoři děkují za podporu: Univerzita Karlova (program Cooperatio, vědní oblast Oncology and Haematology), Ministerstvo zdravotnictví ČR (RVO-VFN 64165, CZ-DRO FNBr 65269705) a ČEPS, a.s. (č. s. 1410003540).*

### Jak nás ovlivnilo panelové testování v onkogenetice – kazuistiky

Puchmajerová A.<sup>1,2</sup>, Pokorná M.<sup>1</sup>, Chvojka Š.<sup>1</sup>, Černá L.<sup>1</sup>, Honysová B.<sup>1</sup>, Zemboř F.<sup>1</sup>, Bitoňová M.<sup>1</sup>, Koudová M.<sup>1</sup>

1. GENNET, Praha
2. Laboratoř genomické medicíny FNKV, Praha

Počátky onkogenetiky jsou datovány do posledního desetiletí 20. století, kdy byly identifikovány první geny, jejichž germinální mutace souvisejí s významným rizikem nádorových onemocnění, byly popsány první syndromy hereditární nádorové predispozice. Byla nastavena a postupně i modifikována kritéria, podle kterých byli pacienti k testování indikováni. Vzhledem k ceně a náročnosti molekulárně genetického vyšetření byla snaha tato kritéria striktně dodržovat, ale díky tomu mutace některých, byť již v té době známých genů nebyly u pacientů zachyceny. S rozvojem nových technologických možností došlo za poslední desetiletí k významnému rozvoji onkogenetiky s možností testování velkého množství genů najednou. Díky tomu jsou diagnostikovány u pacientů hereditární nádorové predispozice, které by dříve nebyly zjištěny.

### **Přínos dlouhého přesného čtení (HiFi technologie-PacBio) v diagnostice vzácných onemocnění.**

Pácalt O.

#### **3GENES**

Nové sekvenační platformy Revio a Vega od společnosti PacBio umožňují 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 Vega a Revio umožňuje simultánní sekvenaci 1-4 lidských celogenomů během jediného dne s výsledky v referenční kvalitě. V rámci rutinní diagnostiky jsou již pro tuto technologii dostupné kity jako jsou třeba PureTarget kit, Long-Read DarkGenes kity od firmy Twist Bioscience, PGx panel, WGS a další.

V současné době je již i v České Republice v laboratoři GeneOmics dostupný největší PacBio Long-read sekvenátor Revio, který je dostupný i jako servisní služba pro jakýkoliv Váš long-read projekt.

### Obličejové rozštěpy v České republice

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

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

Úvod: Rozštěpy rtu a patra jsou jedny z nejčastějších vrozených vad s významnými rozdíly v prevalenci podle populace, etnika a pohlaví. Cílem této studie je analyzovat výskyt a související faktory těchto vad u novorozenců v České republice.

Materiál a metodika: Analyzovali jsme data z Národního registru vrozených vad v ČR pro období 1991–2020. V rámci anonymizovaného souboru jsme identifikovali případy s diagnózami Q35, Q36 a Q37, a porovnali je s kontrolní skupinou novorozenců bez vrozených vad pomocí Pearsonova chí-kvadrát testu. Statistické analýzy byly provedeny v softwaru Stata, verze 15.

Výsledky: V období studie se narodilo přes 3 miliony dětí, z nichž 2130 mělo rozštěp patra, 1273 rozštěp rtu a 1606 kombinovaný rozštěp rtu a patra. Rozštěpy patra byly častější u dívek (53,1 %), zatímco rozštěpy rtu byly nejvýraznější u chlapců (65,44 %). Poměr pohlaví a jejich vývoj během let nebyly statisticky významné.

Diskuze a závěr: Etiologie těchto rozštěpů je multifaktoriální s genetickými a environmentálními vlivy. Výsledky naší studie potvrzují výsledky zahraničních studií i na českých datech a zdůrazňují potřebu dalších výzkumů zaměřených na genetické faktory pomocí genomických metod.

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

### Globální praxe v prekoncepčním genetickém screeningu z pohledu mezinárodního externího hodnocení kvality

Navrátil R.<sup>1</sup>, Phelan D.<sup>2</sup>, Cregeen D.<sup>3</sup>, Deans Z.<sup>3</sup>

1. Repromeda, Brno, Česká republika
2. VCGS, The Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia
3. GenQA, Edinburgh, United Kingdom

V přednášce budou představeny výsledky pilotního externího hodnocení kvality (EQA) v oblasti prekoncepčního genetického screeningu párů, realizovaného organizací GenQA (UK NEQAS) v roce 2023. Studie zahrnovala 32 laboratoří ze 14 zemí a zaměřila se na testování přenašečství varianty ELP1 c.2204+6T>C (Familiární dysautonomie). Úspěšně zvládlo variantu detekovat 96 % laboratoří. Současně byly analyzovány výrazné rozdíly v testovacích metodách, klasifikaci variant, formátech reportování a doporučeních. Výsledky pilotního projektu zdůraznily globální význam tohoto testování, ale i potřebu standardizace postupů a vytvoření ucelených doporučení pro zajištění dostatečné kvality reportů a celkové bezpečnosti testování přenašečství recesivních chorob.

### Ukončení diagnostické odysey u 5letého chlapce s neurovývojovou poruchou asociovanou s RNU4-2 (ReNU syndrom): první popsáný případ v ČR

Slabá K.<sup>1,2,3</sup>, Pokorná P.<sup>3,4,5</sup>, Svatoňová T.<sup>2,6</sup>, Jabandžiev P.<sup>1</sup>, Slabý O.<sup>2,3,4,5,6</sup>

1. Pediatrická klinika, FN Brno a LF MU

2. CREATIC, LF MU
3. Centrum Precizní medicíny, FN Brno
4. CEITEC, MU
5. Biologický ústav, LF MU
6. Ústav lékařské genetiky a genomiky, FN Brno

Představujeme případ 5letého chlapce s těžkým globálním vývojovým opožděním, hypotonií, malým vzrůstem, kraniofaciální dysmorfii a dalšími obtížemi. Diagnóza byla stanovena celogenomovým sekvenováním v rámci českého národního projektu BabyFox, pomocí kterého byla nalezena patogenní varianta v genu RNU4-2. Tento gen, kódující komponentu U4 snRNA spliceozomu, je od roku 2024 spojován s prevalentní autosomálně dominantní neurovývojovou poruchou označovanou jako ReNU syndrom nebo také RNU4-2 syndrom neurovývojového opoždění. Tento případ ilustruje význam celogenomového sekvenování v diagnostice vzácných genetických onemocnění a ukazuje, jak může implementace moderních genomických metod přispět k ukončení diagnostické odyssey pacientů s dosud neobjasněnými neurovývojovými poruchami.

*Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)*

## **Hereditární hemoragická teleangiektázie v kazuistikách**

*Grošup Friedová N.<sup>1,2,3</sup>, Fialová J.<sup>5</sup>, Tichý L.<sup>5</sup>, Molitorová A.<sup>4</sup>, Langová M.<sup>1</sup>*

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. Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha
5. Centrum molekulární biologie a genetiky FN Brno

Hereditární hemoragická teleangiektázie (HHT) je autosomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované rozšířením drobných kapilár (teleangiektáziami) projevujícími se zejména na kůži a sliznicích. Recidivující ataky krvácení ve formě epistaxí, hemoptýzy či krvácení do zažívacího traktu vedou k rozvoji charakteristické sideropenické anémie. Včasná identifikace HHT a volba individuální léčebné strategie je zásadní vzhledem k riziku výskytu arteriovenózních malformací v parenchymatózních orgánech (plíce, játra, mozek aj.) vedoucím k život ohrožujícímu krvácení. Ve spolupráci s laboratoří Sekce neonkologické hematologie Centra molekulární biologie a genetiky Fakultní nemocnice Brno přinášíme kazuistiky třech pacientek vyšetřovaných pro suspekci na HHT v roce 2024 ve Fakultní Thomayerově nemocnici.

## **Případové studie hodnocení celoexomových dat za použití aplikace Franklin Genoox**

*Král J., Honysová B., Hrabíková M., Chvojka S., Zembol F., Bittóová M., Koudová M.*

Molekulárně genetická laboratoř, GNTLabs by Gennet

Aplikace Franklin Genoox představuje univerzální nástroj, který slouží k hodnocení exomových dat s využitím obsáhlé databáze a umělé inteligence. V GNTLabs sekvenujeme celý exom za použití panelu od Twist Bioscience (Exome 2.0 VCGS) a sekvenační platformy NovaSeq X Plus. Sekvenační data jsou analyzována softwarem DRAGEN (FPGATEchnology), přičemž sekundární a terciální analýzu zajišťuje aplikace Franklin. Při vyhodnocování exomových dat se zaměřujeme na geny spojené s fenotypem pacientů, zadaným pomocí HPO termínů. V této prezentaci bychom vám rádi představili některé zajímavé případy z našeho diagnostického hodnocení exomu

## **Nové aplikace technologie fastGEN pro typizaci germinálních variant.**

*Slavkovský R.<sup>1</sup>, Tóthová I.<sup>2</sup>, Chladová V.<sup>3</sup>, Dvořáková B.<sup>3</sup>*



1. Ústav molekulární a translační medicíny, Lékařská fakulta a Fakulta zubního lékařství, Univerzita Palackého v Olomouci
2. BioVendor MDx a.s., Brno
3. BioVendor - Laboratorní medicína a.s., Brno

## Rok 2025 ako iný, PentaGen sa zase čini

Prisažný, A.

PentaGen s.r.o.

Spoločnosť PentaGen je tu i v roku 2025, a okrem skvelých špecialistov ponúka vysokokvalitné diagnostické kity, a nie len to. Vo svojom portfóliu sme zaradili i prístroje, čo vám vo vašom labáku môže výrazne zpresniť a zrýchliť vašu prácu.

### Od kandidátní varianty k popisu nového onemocnění: varianty v genu *EHMT2* způsobují neurovývojové onemocnění podobné Kleefstra syndromu.

Nosková L.<sup>1</sup>, Hnízda A<sup>1</sup>, Gřegořová A.<sup>2</sup>, Sikora J.<sup>1</sup>, Kmoč S.<sup>1</sup>

1. Laboratoř pro studium vzácných onemocnění, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
2. Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava

V přednášce chceme prezentovat cestu od nálezu kandidátní varianty v genu dosud neasociovaném s fenotypem k potvrzení patogenity a popisu nového onemocnění. U pacientky s neurovývojovým onemocněním byla pomocí exomového sekvenování nalezena de-novo varianta v genu *EHMT2* kódující lysin methyltransferázu G9a. V rámci mezinárodní spolupráce bylo shromážděno klinické a genetické informace dalších pacientů se shodnými fenotypovými charakteristikami. Funkční analýzy prokázaly biologickou relevanci nalezených variant a dysfunkci stejné methylační dráhy jako u Kleefstra syndromu asociovaného s genem *EHMT1*. U myšího modelu onemocnění byly nalezeny některé klíčové fenotypové charakteristiky přítomné u pacientů. *Grantová podpora: NU23-07-00281, NW24-04-00067, LM2023067, UNCE/MED/007, LX22NPO5107*

### Analýza variant v počtu kopií pomocí exomového sekvenování u pacientů se vzácnými onemocněními: přehled výsledků a vybrané kazuistiky

Wayhelová M., Dvořáková L., Peldová P., Libík M., Mušová Z., Hedvičáková P., Votýpka P., Macek M.

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

ÚBLG 2.LF UK a FN Motol je klíčovým tuzemským pracovištěm s četnou mezinárodní spoluprací na poli výzkumu a diagnostiky vzácných onemocnění. Přístupy sekvenování nové generace, zejména exomové sekvenování (ES), se díky svému diagnostickému záchytu až 30-50 % stává vyšetřením první volby v molekulární diagnostice vzácných onemocnění (RD). ES představuje standardní a spolehlivý nástroj pro detekci sekvenčních variant, avšak možnosti detekce variant v počtu kopií (CNVs) vzhledem k technickým limitacím metody zůstávají omezené. Prezentujeme naše dlouhodobé zkušenosti s molekulárně genetickou diagnostikou RD využívající ES a vybrané kazuistiky pacientů se vzácnými onemocněními s nálezy klinicky významných CNVs. Pro mnoho pacientů vyšetřením exomu skončila dlouholetá diagnostická odysea nekonkluzivních genetických vyšetření a otevřely se nové možnosti specifické multidisciplinární péče. Nevyřešené případy představují významný prostor pro systematické periodické reanalýzy dat a využití širokého potenciálu nových technologií, zejména sekvenování s dlouhým čtením. *Podpořeno projekty NCMG (The National Center for Medical Genomic), LM2018132 a Institucionální podpory FNM 00064203.*

### Trendy v genové terapii onemocnění sítnice

Lišková P.<sup>1,2</sup>, Vajter, M.<sup>1,2</sup>, Kousal B.<sup>1</sup>, Dvořák J.<sup>1</sup>, Kováčková M.<sup>1</sup>, Zaydlar T.<sup>1</sup>, Heissigerová J.<sup>1</sup>

1. Oční klinika 1. LF UK a VFN, Praha
2. Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

Genová terapie onemocnění sítnice je příslibem pro pacienty, kteří dosud neměli k dispozici žádné léčebné možnosti. Voretigene neparvovec představuje první genovou terapii schválenou FDA a EMA pro léčbu hereditární dystrofie sítnice způsobené mutacemi v genu *RPE65*. Tato terapie byla průlomová a otevřela cestu dalším studiím.

Centrum klinické oční genetiky při Oční klinice 1. LF UK a VFN v Praze se jako jediné v republice specializuje na dědičné choroby oka včetně diagnostiky na úrovni DNA. Ve spolupráci s ÚHKT se Oční klinika 1. LF UK a VFN stala prvním a jediným certifikovaným pracovištěm v ČR, kde mohou využívat genovou terapii pro léčbu dědičného onemocnění sítnice. Nové studie se zaměřují na geny spojené s jinými dědičnými dystrofiemi sítnice, např. *ABCA4* (Stargardtova choroba), *RPGR* (retinitis pigmentosa), nebo *CEP290* (Leberova kongenitální amauroza). Pro pacienty s pokročilou degenerací sítnice se rozvíjí optogenetické přístupy.

V rámci příspěvku se shrneme dosavadní vlastní pozorování v oblasti nových terapií dědičných onemocnění sítnice a nastíníme výhledy do budoucna.

### **Když panel nestačí aneb význam celoxomového vyšetření v kardiogenetice**

Zoubková V.<sup>1</sup>, Peldová P.<sup>1</sup>, Votýpka P.<sup>1</sup>, Krebsová A.<sup>2</sup>, Vlčková M.<sup>1</sup>, Havlovicová M.<sup>1</sup>

1. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM, Praha
2. IKEM, Klinika kardiologie, Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Praha

S vývojem genetického poznání a molekulárně genetických vyšetřovacích technik je nyní standardní vyšetřovací metodou v kardiogenetice celoxomové sekvenování. V nedávných dobách avšak probíhalo pouze panelové vyšetření vybraných genů asociovaných s kardiologickou problematikou. Přestože se záchytnost genetické varianty v jednotlivých oblastech kardiologických onemocnění (kardiomyopatie, srdeční arytmie, aortopatie/kolagenopatie ad.) zavedením celoxomového vyšetření rapidně nezvyšuje, existují skupiny pacientů, u kterých není možné genetickou etiologii jejich onemocnění odhalit pouze panelovým vyšetřením. Tito pacienti a jejich rodiny profitují z celoxomového vyšetření, zejména z důvodu možnosti zajištění prevence pro další rodinné příslušníky či možnosti využít metod preimplantační diagnostiky při plánování dalších generací. Tito pacienti by po dokončeném panelovém vyšetření zůstávali jako „negativní“. Na příkladu několika kazuistik ukážeme, jaký význam celoxomové vyšetření ve výše uvedeném kontextu může mít.

### **Přehled příčin časně poruchy sluchu u českých pacientů s již vyloučenými mutacemi v genu *GJB2*. Možnosti a limitace současných typů vyšetření.**

Šafka Brožková D.<sup>1</sup>, Laštůvková J.<sup>2</sup>, Musilová A.<sup>1</sup>, Štanclová D.<sup>1</sup>, Krejčíková J.<sup>1</sup>, Uhrová Mészárosová A.<sup>1</sup>

1. Neurogenetická laboratoř Kliniky dětské neurologie, 2. LF UK a FNM, Praha
2. Oddělení lékařské genetiky, Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

Z 89 pacientů s časnou poruchou sluchu jsme příčinu sluchové vady zjistili u 28, což odpovídá 25 % objasněných. Procento objasněných zůstává podobné jako v předchozí studii s 201 pacienty ukončené v roce 2020. Oproti minulé studii nyní vyšetřujeme exomovým sekvenováním s hodnocením panelu genů. Právě u složitějších fenotypů jediné hodnocení celého exomu vede k nálezů kauzální varianty, ale u čistě sluchové vady nezvyšuje šanci na objasnění. Navíc exomem lze vyšetřit i varianty v mitochondriální DNA, ale nezlepšuje se diagnostika genů s vysoce homologními pseudogeny (STRC, OTOA). Na tyto případy je třeba volit speciální zpracování dat, ideálně long read sekvenování.

### **Monogenní nebo multifaktoriální? Aneb: „Až nás dožene budoucnost“**

Vlčková M.<sup>1</sup>, Zoubková V.<sup>1</sup>, Balaščíková M.<sup>1</sup>, Hedvičáková P.<sup>1</sup>, Řezáčová H.<sup>1</sup>, Ryba L.<sup>1</sup>, Peldová P.<sup>1</sup>, Votýpka P.<sup>1</sup>, Laššuthová P.<sup>2</sup>, Sedláčková L.<sup>2</sup>, Straka B.<sup>2</sup>, Štěrbová K.<sup>3</sup>, Zárubová J.<sup>4</sup>, Potočková V.<sup>4</sup>, Krebsová A.<sup>1,5</sup>, Čopíková J.<sup>6</sup>, Trková M.<sup>6</sup>, Šišková S.<sup>7</sup>,

*Pospíšilová L.<sup>8</sup>, Tesner P.<sup>1</sup>, Turnovec M.<sup>1</sup>, Kayserová J.<sup>9</sup>, Kremlíková Pourová R.<sup>1</sup>, Havlovicová M.<sup>1</sup>, Hančárová M.<sup>1</sup>*

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
3. Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
4. Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
5. Klinika kardiologie IKEM, Praha
6. Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol
7. Katedra biomedicínskeho inžinierstva a merania, Strojnícka fakulta, Technická Univerzita v Košiciach, Košice
8. Demosthenes – centrum odborné komplexní péče pro děti, Ústí nad Labem
9. IMUNALE s.r.o., Praha

Polygenní, resp. multifaktoriální onemocnění představují v klinické genetice obtížně uchopitelnou a na úrovni alel ještě obtížněji diagnostikovatelnou skupinu, přestože se nejedná o onemocnění vzácná. Kromě nádorových či kardiovaskulárních onemocnění do této široké skupiny spadají například některé typy epilepsií, neurovývojových poruch, imunopatologie, a pravděpodobně i některé poruchy sluchu a vrozené poruchy pojiva spojené s dysautomií. Snaha o identifikaci predispozic k těmto onemocněním cestou např. GWAS sahá daleko do minulosti, ovšem až širší dostupnost genomového sekvenování v současné době nám dává jistou šanci do jejich etiologie hlouběji proniknout. Vzhledem k jejich komplexnosti je zde však mnoho prostoru pro chyby, omyly a misinterpretaci získaných dat. Zda se genomové sekvenování s výpočtem skóre polygenního rizika v budoucnu stane či nestane rutinní součástí genetické praxe, ukáže budoucnost. V následujícím sdělení přinášíme souhrn současného stavu poznatků a nastiňujeme, u kterých v genetických ambulancích často řešených diagnóz, by mohl být tento přístup přínosný. *Podpořeno granty: NU22-07-00165, ZD-ZDOVA2-001.*

## AI Genová terapie v onkologii: Revoluce v léčbě rakoviny

Brdičková Veberová K. a Brdička R.

### Pacienti s Kabuki syndromem klinicky a molekulárně geneticky diagnostikovaní v novorozeneckém období

Cibulková P.<sup>1,2</sup>, Burda V.<sup>1</sup>, Indráková J.<sup>1</sup>, Pospíšilová J.<sup>1</sup>, Bednářová P.<sup>1</sup>, Gřegořová A.<sup>1</sup>, Grečmalová D.<sup>1</sup>, Škarda J.<sup>1</sup>

1. Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, Oddělení lékařské genetiky, FNO a LF OU, Ostrava  
2. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK, Praha

Kabuki syndrom je vzácné monogenní onemocnění s autozomálně dominantní nebo X-vázanou dědičností, způsobené patogenními variantami v genech KMT2D nebo KDM6A. Onemocnění se vyznačuje pětici hlavních projevů: typickými kraniofaciálními rysy, malou postavou, opožděným psychomotorickým vývojem, skeletálními abnormalitami a abnormálními dermatoglyfy. Diagnóza je nejčastěji stanovována v dětském věku, avšak díky zkušenostem klinických genetiků a dostupnosti masivně paralelního sekvenování ji můžeme stále častěji potvrdit již v novorozeneckém období. Prezentujeme dva případy novorozenců s Kabuki syndromem, u nichž byla diagnóza klinicky stanovena třetí den po narození a následně potvrzena molekulárně genetickou analýzou. U obou pacientů byly přítomny typické faciální rysy, silný hirsutismus, vrozená srdeční vada, hypotonie a potíže s krmením. V obou případech byla nalezena patogenní varianta v genu KMT2D. U jednoho pacienta byl zaznamenán závažnější fenotyp, zahrnující centrální hypertonický syndrom a cysty v ledvinách. U něj byla navíc identifikována duplikace čtyř nukleotidů v genu SEMA3F, což naznačuje možný vliv na klinický projev syndromu a potenciální modifikaci fenotypu. Nedávná studie interakcí mezi geny KMT2D a SEMA3F na modelu *Xenopus* prokázala jejich vzájemné působení při regulaci exprese, což by mohlo vysvětlit vliv varianty v SEMA3F na závažnost klinických projevů.

I přes širokou fenotypovou variabilitu, přičemž některé příznaky mohou být patrné až v pozdějším věku, jsou některé rysy Kabuki syndromu zřetelné už v novorozeneckém období. Včasná klinická a molekulárně genetická diagnostika umožňuje cílenou péči o pacienta a genetické poradenství pro rodiny. K objasnění role genu SEMA3F v patogenezi Kabuki syndromu je však třeba dalšího výzkumu.

*Podpořeno RVO-FNOs/2024*

### Celoexomové sekvenování (WES) v odhalování příčin abortů v tkáni produktů koncepce

Kejkulová R., Tajtlová J., Bradová M., Friedová N., Langová M.

Oddělení lékařské genetiky, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

WES může být zásadním přínosem v diagnostice genetické příčiny opakovaných reprodukčních ztrát. Proto byla tato analýza zahrnuta do workflow vyšetření produktů koncepce.

Izolace DNA byla provedena ruční kolonkovou metodou a eluce do PCR vody. Metodou první volby byla k vyloučení numerických aberací QF PCR, k vyloučení kontaminace mateřskou tkání byl profil STR markerů porovnán s profilem ženy s reprodukční ztrátou. V případě pozitivního nálezu byl stanoven karyotyp plodu. Další metodou byla array CGH. V případě neodhalené kauzální příčiny potratu byl proveden WES. Sekvenace knihoven probíhala na přístroji NextSeq DX 500/550. Analýza dat v aplikaci GENOVESA. Bylo vyšetřeno 52 produktů koncepce, uvádíme kazuistiku.

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

### AI systémy v klinické diagnostice: Povinnosti v souladu s AI Actem

Kvapilová, K.

Užití systémů umělé inteligence (AI) v klinické diagnostice přináší významné příležitosti pro zlepšení diagnostiky a péče o pacienty. Evropské nařízení o umělé inteligenci (AI Act) klasifikuje zdravotnické prostředky s prvky AI jako systémy vysokého rizika, což vyžaduje splnění specifických požadavků pro jejich bezpečné a etické použití. Tento poster poskytuje přehled klíčových povinností pro poskytovatele, distributory a zavádějící subjekty těchto AI systémů. Cílem je informovat o nezbytných opatřeních pro bezpečné a efektivní využití AI nástrojů v souladu s platnou legislativou.

### **Varianta v genu TRIO u dítěte s neurovývojovou poruchou**

Langová, M.<sup>1,2</sup>, Lepařová M.<sup>1</sup>, Kejkulová R.<sup>1</sup>, Vítková M<sup>1</sup>

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

Diagnostický proces u dětských pacientů s kombinovanými vadami nebývá jednoduchý. Chlapec narozený v roce 2020 byl od věku 3 měsíců vyšetřován pro výraznou svalovou hypotonii, prvotně s podezřením na SMA.

Makrocefalie, faciální stigmatizace, vrozená vada CNS (hypoplazie corpus callosum a anomálie bílé hmoty), hypospádie, výrazné opoždění psychomotorického vývoje vedlo k indikaci vyšetření CGH array a NGS panelového sekvenování, ale tato vyšetření nepřinesla přesvědčivé výsledky. Teprve celoexomové sekvenování identifikovalo heterozygotní „de novo“ variantu v genu TRIO spojenou s fenotypem zahrnujícím, mimo jiné, závažné vývojové opoždění a makrocefalii (MIM618825).

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

### **Analýza patogenity vybraných vzácných variant v mitochondriální DNA**

Lokvencová K., Štufková H., Zajícová Dočekalová D., Trefilová E. Česneková E., Hansíková H., Tesařová M.

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

Mitochondriální onemocnění tvoří klinicky a geneticky heterogenní skupinu chorob, manifestující se v jakémkoliv věku, jež může postihovat jakýkoliv orgán nebo tkáň. Tato onemocnění představují největší skupinu vrozených poruch metabolismu s odhadovanou incidencí minimálně 1:5000.

Analýza mitochondriální DNA (mtDNA) metodou masivního paralelního sekvenování probíhá na našem pracovišti od roku 2018 a dosud jsme patogenní nebo unikátní varianty v mtDNA identifikovali u 85 pacientů. Další analýzy včetně funkčního vyšetření ve svalové biopsii byly nezbytné asi v polovině případů. Celkem u 6 vybraných pacientů jsme shrnuli výsledky analýz, které vedly k potvrzení patogenity nalezených variant v mtDNA.

*Podpořeno AZV NU22-07-00614.*

### **Nový etnický polymorfismus nebo jen náhoda?**

Vosecká T., Řezáčová H., Slámová, Z., Drábová, J., Kutilová, T., Štolfa M., Peldová P., Zoubková V., Novotná D.

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

Prezentujeme tři pacienty, dva s fenotypem dilatační kardiomyopatie a jednoho pacienta se suspektní alveolokapilární dysplázií (ACD), respiračním selháním a pigmentovými névy. Vyšetřením pacientů a jejich rodinných příslušníků metodou array CGH jsme ověřili přítomnost identické intragenové delece v genu NEXN. Zajímavé je, že ve všech případech se jedná o rodiny romského původu s výskytem ztráty heterozygotnosti hraničně velkého rozsahu. Je tedy možné, že se jedná o variantu typickou právě pro romskou populaci vyskytující se na území České republiky. Otázkou zůstává, zda jsme odhalili další etnický polymorfismus nebo jde o náhodné nálezy.

*Podpořeno projektem koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 a AZV 17-29423A.*

## **Rychlá diagnostika Leberovy hereditární neuropatie optiku metodou high-resolution melting**

*Záhoráková D., Puchmajerová A., Trefilová E., Zajícová Dočekalová D., Tesařová M., Martásek P.*

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

Leberova hereditární neuropatie optiku (LHON) je závažné maternálně dědičné onemocnění a nejčastější dědičná neuropatie zrakového nervu. Až 95 % symptomatických i asymptomatických pacientů nese jednu ze tří patogenních variant v mtDNA (m.3460G>A, m.11778G>A, m.14484T>C), většinou v homoplasmické formě. Validovali jsme metodu HRM (high-resolution melting), která je rychlá, levná a spolehlivá, pro vyšetření těchto nejčastějších patogenních variant asociovaných se syndromem LHON. Rychlá DNA diagnostika syndromu LHON je důležitá zejména pro včasné zahájení léčby, kterou se u pacienta předejde nevratnému poškození zrakového nervu. *Podpořeno granty: RVO VZ 64165, AZV NU22-07-00614, Projekt Národní ústav pro neurologický výzkum LX22NPO5107.*