



Kaprasův den 2022

Pracovní den lékařské genetiky

Purkyňův ústav – 16. února 2022

Sborník příspěvků



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

Složení programového a vědeckého výboru konference

MUDr. Vladimír Gregor, OLG, Thomayerova nemocnice, Praha

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

Prim. MUDr. Jaroslav Kotlas, ÚBLG 1. LF UK a VFN v Praze

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

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

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

Sponzoři konference

Hlavní sponzoři



Partneři



Prenatální diagnostika

P. Calda V. Gregor

Prenatální diagnostika chromozomových aberací v ČR

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

Chromozomové aberace jsou významnou příčinou perinatální mortality a morbidity. Aktuální výsledky jejich prenatální diagnostiky jsou pravidelně vyhodnocovány a prezentovány. V posledních letech jsme byli svědky postupného poklesu invazivních výkonů prenatální diagnostiky, především aminocentéz. Celková zachytit tři hlavních autozomových trizomií přitom neklesá – právě naopak.

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

Jak dál s ultrazvukovým screeningem a NIPT na konci prvního trimestru

P. Calda¹ a *A. Šípek Jr.*^{2,3}

1. Centrum fetální medicíny a ultrazvukové diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha
2. Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze
3. Oddělení lékařské genetiky, Thomayerova nemocnice, Praha

NIPT v Gennetu

F. Zembol, D. Stejskal, M. Němec, L.B.N. Thi Ngoc

GENNET, s.r.o., Praha

Prenatální screening testováním volné DNA v mateřské plasmě (NIPT) má za sebou první desetiletí klinické existence. Za tuto dobu NIPT osvědčilo vysokou efektivitu hlavně v detekci častých aneuploidií - trisomií chromozomů č. 21,18 a 13 (T21,T18,T13). V České republice není NIPT hrazeno a v posledních letech je prováděno přibližně u 10 % gravidit. Dle dat Šípka a Gregora (2022) se v posledních 3 letech NIPT uplatnilo v prenatální diagnostice 15% trisomií č. 21 a hrálo významnou roli i při snížení podílu gravidit které podstoupily invazivní prenatální diagnostiku o 50% v posledním desetiletí (cca 6% gravidit s invazí v posledních 3 letech). V Gennetu jsme provedli nebo interpretovali za posledních 10 let téměř 20000 NIPT. Při testování volné DNA se uplatňují dva základní přístupy - celogenomové sekvenování a cílená genotypizace se specifickými výhodami a limity. V Gennetu dáváme přednost celogenomovému přístupu pro jeho univerzálnost s možností dalšího vývoje. Screeningový protokol se řídí doporučením Společnosti Lékařské Genetiky a Genomiky (SLG) pro indikaci NIPT: NIPT je primárně doporučován těhotným s rizikem v kombinovaném testu v rozmezí 1/100-1/500 a bez ultrazvukového nálezu.

V Gennetu vyšetřujeme i vzorky zamklých těhotenství v případě mateřské kontaminace tkáně konceptu.

V období 2015-2020 jsme vyšetřili vlastní metodou 7553 NIPT vzorků technologií polovodičového sekvenování na IonProton. K analýze dat jsme používali dvou metod : z-score poměrů fragmentů a exponenciální vážený průměr (EWMA). Od roku 2021 jsme vlastní metodou NIPT (Gennet cfDNA test) na sekvenační platformě Illumina vyšetřili 1444 vzorků. K hodnocení výsledků používáme program Wisecondor X (Center for Medical Genetics Ghent, Ghent University) a vlastní metodu výpočtu individuálního rizika T21, T18 a T13 na základě věrohodnostního poměru (LR) vypočítanému z LogNormálního distribuce poměrů fragmentů u euploidních plodů a očekávané (hypotetické) distribuce u aneuploidních plodů na základě fetální frakce (FF). Pro hodnocení fetální frakce používáme tři metody. První metoda DEFRAG je omezena na těhotenství s plodem mužského pohlaví. Druhá metoda je SEQFF používá dva regresní modely (elastickou síť a kritérium váženého pořadí výběru). Třetí metodou je ComboFF kombinující dvě metody odhadu: metodu FL (Fragment Length) a metodu SeqFF založenou na relativních počtech čtení. K určení pohlaví plodu používáme tři metody. První a druhá metoda jsou založeny na výsledcích nástrojů DEFRAG a SEQFF. Třetí metoda je vlastní, která počítá počet čtení na chrY dělený počtem čtení na chrX vážených FF.

Ve výsledcích cfDNA testu publikujeme aneuploidie všech autosomů a segmentální aneuploidie (CNV) větší než 10Mb u jednočetných těhotenství.

Výsledky: Historicky bylo diagnostikováno celkem 119 případů T21, 33 případů T18 a 12 případů T13. Dva výsledky T21 byly falešně negativní. I přes sníženou senzitivitu vyšetření zamklých těhotenství vzhledem k často snížené fetální frakci, bylo opakovaně zjištěno riziko trisomie 7, 15 a 16 a monosomie X.

Iniciální pozitivita cfDNA testu používaného od počátku 2021 (1444 testů) je 1,3 %. U 2,2 % vzorků nebylo možno vydat výsledek (v 92% pro nízkou FF). Významné riziko T21 bylo zjištěno a potvrzeno u 13 vzorků. V jednom případě byl výsledek opakovaně falešně negativní pro T21: šlo o translokační T21 t21/21 de novo. Bylo zjištěno a potvrzeno významné riziko pouze u dvou případů T18 a T13, což lze očekávat vzhledem k indikačním kritériím cfDNA testu. Riziko CNV > 10Mb celkem třech vzorků nebylo potvrzeno.

Perspektivou NIPT je zvýšení hloubky sekvenování a možnost konstrukce fetálního exomu/genomu a zaměření na funkční genomiku a proteomiku. I při biologicky dané významné části CNV de novo, které jsou omezeny na placentu (CPM) není důvod k obecné bagatelizaci těchto nálezů se současnou falešnou pozitivitou (FPR) kolem 0.2 % a pozitivní prediktivitou (PPV) 30-50 %. Jejich význam se ozřejmí až po vyšetření tkání plodu a rodičů. Pozitivní výsledek NIPT může predikovat i riziko porodnických komplikací nebo onemocnění matky.

NGS a microRNA od BioVendoru

K. Pehlíková

BioVendor MDx

BioVendor byl dlouhá léta spolehlivým partnerem mikrobiologických a farmaceutických laboratoří. Ale nyní se jsme se vrhli na pole NGS a microRNA s vlastními produkty

vyvinutými českými vědci a vyráběnými u nás v Brně. Naše unikátní technologie Vám usnadní práci a zároveň zachovává vysokou kvalitu výsledků.

Shromáždění členů společnosti lékařské genetiky a genomiky

M. Macek, A. Šípek Jr

Kořeny evropské pediatrie na Karlově náměstí

J. Zeman

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

Vítězná práce publikační soutěže 2020

Autosomálně dominantní tubulointersticiální onemocnění ledvin podmíněné mutacemi v reninu (ADTKD_REN) - klinické, genetické a molekulární aspekty

M. Živná, K. Kidd, A. Bleyer, S. Kmoch.

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

Autosomálně dominantní tubulointersticiální onemocnění ledvin (ADTKD) patří do skupiny onemocnění, která se projevují v dospělosti postupnou ztrátou funkce ledvin. Ve stadiu ledvinného selhání je nezbytná dialýza nebo transplantace. ADTKD je druhým nejčastějším monogenním onemocněním ledvin po polycystóze. Jednou z genetických příčin ADTKD jsou mutace v genu kódující renin, *REN* (ADTKD_REN).

V souboru 111 pacientů z 30 rodin s ADTKD_REN jsme identifikovali 15 různých heterozygotních mutací. V závislosti na pozici mutace v reninu jsme definovali 3 různé molekulární mechanismy vedoucí k odlišnému klinickému průběhu onemocnění: i) mutace v signálním peptidu, ii) mutace v prosegmentu a iii) mutace ve zralé části reninu. Těžší průběh onemocnění mají pacienti s mutacemi v části kódující signální peptid a prosegment reninu. Věk nástupu onemocnění a selhání ledvin nastává u těchto pacientů v průměru o 10 let dříve, než u pacientů s mutací ve zralé části reninu. Navíc, se u všech pacientů s mutací v signálním peptidu a přibližně u 60 % pacientů s mutacemi v prosegmentu reninu vyskytuje juvenilní anémie.

Poškození buněk juxtaglomerulárního aparátu exprimujících renin způsobuje selhání regulace průtoku krve ledvinou a ovlivňuje objemovou a iontovou homeostázu. Námí popsané mutace v reninu vedou k hromadění mutovaného proteinu v různých buněčných kompartmentech a k výraznému snížení sekrece reninu a proreninu. V důsledku mutací v signálním peptidu dochází k biosyntéze biologicky neaktivního preproreninu, který se hromadí v cytosolu. Mutace v prosegmentu způsobují částečnou kumulaci reninu a proreninu v „ER-Golgi intermediárním kompartmentu (ERGIC)“. V případě mutací ve zralé části reninu dochází k jeho kumulaci v endoplazmatickém retikulu (ER).

Tyto poznatky otevírají možnosti testování nových terapeutických postupů pro pacienty s ADTKD_REN. Na základě našich předchozích výsledků je pacientům s mutací v signálním peptidu reninu v USA úspěšně aplikována léčba syntetickým aldosteronem. Molekulární mechanismy mutací v prosegmentu a zralé části reninu jsou analogické mechanismům, které se uplatňují v případě mutací v mucinu 1 a uromodulinu, jež způsobují ADTKD_MUC1 resp. ADTKD_UMOD. Pro ty je v současné době připravována klinická studie s použitím molekuly, která ovlivňuje transport chybně sbalených proteinů v ER a ERGIC.

Vítězná práce publikační soutěže 2021

Novorozenecký screening – evropská studie o informování rodičů

V. Franková^{1,2}, V. Kožich¹ et al.³

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

2. Ústav humanitních studií v lékařství 1. LF UK

3. Members of the European Society of Human Genetics (ESHG) - EuroGentest Quality Sub-Committee

Novorozenecký laboratorní screening (NS) je ve většině evropských zemí již více než 50 let součástí systému veřejného zdravotnictví. Informování rodičů o NS je nedílnou složkou celého procesu. Přispívá k zajištění včasné péče o novorozence s podezřením na screenované onemocnění a k minimalizaci rizik, mezi která patří zejména stres způsobený falešně pozitivním výsledkem. Zároveň podporuje důvěru a spokojenost rodičů. Cílem naší studie bylo zjistit, jak jsou o NS informováni rodiče v evropských zemích a zda existují právně závazná ustanovení, pokyny nebo doporučení, která by poskytování informací o NS upravovala. Studie se zúčastnilo 27 evropských států, jejichž zástupci (koordinátoři NS na národní úrovni) odpovídali na dotazníkové šetření.

Genetická laboratorní diagnostika

F. Liška, Z. Zemanová

Nové trendy v preimplantačním genetickém testování

J. Horák, J. Hodačová, J. Krmelová, J. Pozděna, M. Koudová, D. Stejskal

GENNET, s.r.o., Praha

Preimplantační genetické testování aneuploidií (PGT-A) je základním kamenem i u preimplantačních vyšetření indikovaných z důvodů strukturní aberace u jednoho z partnerů (PGT-SR), nebo rizika monogenního onemocnění u potomků (PGT-M). Po přesném definování a oddělení kategorie mozaicistních nálezů je možné v rámci PGT-A dosáhnout shody 97 % mezi vzorkem trofektodermu a zbytkem embrya. Díky přesnější kategorizaci embryí roste spolehlivost PGT a s univerzálními metodami jako NGS a karyomapping roste i jeho dostupnost pro pacienty. Až jedna třetina párů, která dnes přichází a podstupuje PGT-M, se o genetickém riziku pro své potomky dozvěděla díky panelovým NGS vyšetřením (CarrierTest, CZEKANCA aj.).

PANDA Carrier - genetický test pro detekci přenašečství monogenních onemocnění

M. Horňák, J. Němečková, D. Kubíček, R. Navrátil, M. Balcová, M. Böhmová, K. Weisová, V. Holá, K. Bezděková, R. Brožek, I. Grochová, K. Veselá

REPROMEDA Biology Park, Brno

PANDA Carrier je prekoncepčním genetickým testem umožňujícím odhalení přenašečství monogenních onemocnění pomocí technologie NGS. Naším testem je vyšetřováno 110 genů, které populačně nejvíce přispívají k závažným autosomálně recesivním a chromozom X-vázaným monogenním chorobám. Testována je celá kódující oblast genů, vyšetření je doplněno o CNV analýzu relevantních genů. Pomocí cílené bioinformatické analýzy jsou detekovány patogenní varianty i v genech, jejichž analýza je komplikována přítomností homologních DNA sekvencí (např. geny *SMN1*, *CYP21A2*, *HBA1/2*). Cílem vyšetření je snížit riziko narození geneticky postiženého dítěte, vyšetření je vhodné pro páry v rámci prekoncepční a prenatální péče.

Význam a přínos genetického vyšetření pacientů s kongenitálním glaukomem romského etnika v ČR

P. Seeman, J. Jenčík, E. Vyhnálková, J. Resl, M. Hložánek, J. Laštůvková

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

Oční klinika dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol, Praha

Oddělení lékařské genetiky, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem

Kongenitální bilaterální glaukom je sice dost vzácné, ale závažné onemocnění, které bez operace vede ke ztrátě zraku a někdy i přes operační léčbu. Pacienti s PCG vyžadují celoživotní léčbu a péči a sledování oftalmologem.

Jde o geneticky podmíněné onemocnění s autosomálně recesivním typem dědičnosti. Je proto nezbytné rodičům pacientů s PCG nabízet genetickou konzultaci klinickým genetikem a DNA vyšetření k objasnění příčiny pro umožnění cílené genetické prevence v rodině.

Popisujeme naše dosavadní výsledky a zkušenosti a s genetickým vyšetřením 7 pacientů, ze 6 rodin romského etnika s diagnosou kongenitální bilaterální glaukom. Dva z vyšetřených pacientů jsou narození v minulém roce. U všech 7 vyšetřených pacientů se podařilo objasnit molekulární příčinu jejich PCG a to cíleným vyšetřením části *CYP1B1* genu se zaměřením na patogenní mutaci c.1159 G>A, p.(E387K), která je vysoce prevalentní u Romů na Slovensku. V 5 ze 6 rodin byla mutace p.E387K prokázána v homozygotním stavu a v jedné rodině (u 2 sester) byla tato mutace prokázána v heterozygotním stavu kombinaci s jinou dosud nepopsanou mutací a to c.1302 G>T, p.W434C. Zjistili jsme tedy, že tato patogenní mutace p.E387K, která je velmi častá u Romů na Slovensku je nejspíše také vysoce prevalentní i u českých Romů. Rodiče jednoho z nově geneticky objasněných pacientů již využili zjištěnou příčinu pro prenatální diagnostiku u další gravidity a výsledek byl příznivý.

Operace PCG u dětí v ČR se provádí pouze na klinice v Praze a v Brně. Z registru operovaných na Oční klinice FN v Motole v Praze jsme zjistili, že za posledních 10 let (mezi roky 2011 a 2021) bylo pro PCG operováno 17 pacientů a 15 z nich byli romského etnika, což představuje 88 % z operovaných s touto diagnosou. Zjistili jste rovněž, že rodinám pacientů s PCG nebylo v minulosti nabízeno genetické vyšetření k objasnění příčiny a zajištění genetické prevence (např. prenatální nebo i preimplantační diagnostiky) pro další těhotenství. Možná i proto má několik z těchto 15 pacientů podobně postiženého sourozence. Zbylým 10 pacientům bylo genetické vyšetření nabídnuto do konce minulého roku, stejně jako v budoucnu všem dalším, nově narozeným nebo dříve narozeným.

Pacientům s bilaterálním kongenitálním glaukomem, zejména romského etnika je proto potřeba nabídnout a zajistit genetické vyšetření, které vyšetřením pouze jedné mutace (p.E387K) objasní příčinu u velké většiny vyšetřených a umožní pak spolehlivé genetické poradenství pro rodiče a cílenou prevenci narození další potomků s tímto velmi závažným vrozeným onemocněním vedoucím nezhůdně k oslepnutí.

Celoexomové sekvenování objasnilo příčinu závažné epilepsie dětského věku u 25 % pacientů již dříve vyšetřených pomocí MPS panelu genů

L. Sedláčková¹, K. Šterbová², M. Vičková³, P. Seeman¹, J. Zárubová⁴, P. Marusič⁴, H. Krijtová⁴, A. Musilová¹, P. Laššuthová¹

1. Neurogenetická laboratoř, Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a FN Motol
2. Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha
3. Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. LF UK a FN Motol, Praha
4. Neurologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Závažné, časně nastupující epilepsie a epileptické encefalopatie dětského věku se projevují epileptickými záchvaty, které nereagují na léčbu, opožděním až regresem psychomotorického vývoje a dalšími komorbiditami. Pochopení etiologie těchto onemocnění se výrazně změnilo v posledních 10 letech, kdy jsme u velké části pacientů byli schopni identifikovat kauzální varianty, zjistit molekulárně genetickou příčinu onemocnění a definovat jednotlivé genetické typy závažných epilepsií a epileptických encefalopatií. Jde o geneticky velmi heterogenní onemocnění, byly popsány kauzální varianty ve více než 100 genech. Standardem diagnostiky je v dnešní době použití masivně paralelního sekvenování (MPS) panelu vybraných genů, které objasní příčinu nemoci u přibližně 30 % vyšetřených pacientů. U vybraných pacientů, u kterých vyšetření pomocí MPS panelu genů neobjasní příčinu nemoci, je vhodné hledat dál a použít pokročilejší metody.

Cílem naší práce bylo zjistit molekulárně genetickou příčinu časně a závažné epilepsie a epileptické encefalopatie u pacientů, u kterých dříve provedené cílené MPS panelu genů neobjasnilo příčinu jejich epilepsie.

V letech 2015-2021 bylo do studie zařazeno celkem 144 pacientů z České i Slovenské republiky. U všech bylo již dříve provedeno MPS panelu genů bez průkazu patogenních nebo pravděpodobně patogenních variant, které by objasňovaly příčinu epilepsie. Pacienti byly vyšetřeni celoxomovým sekvenováním (WES) pomocí kitů SureSelect XT v.5 nebo v.6 (Agilent) na přístojích Illumina (NextSeq nebo NovaSeq). Analýza dat byla provedena nástrojem SureCall (Agilent) i dle GATK (Genome Analysis Toolkit best-practices protocol) doporučení. Filtrování dat bylo provedeno manuálně expertem, ale i nástrojem Ingenuity (QCI, QIAGEN). Pro všechny vybrané varianty byla provedena segregáční analýza v rodině a fenotypovo-genotypová korelace.

Analýzou dat z WES jsme identifikovali celkem 44 patogenních nebo pravděpodobně patogenních variant u 40 pacientů. Většina variant je de novo vzniklá (n=28). U dalších pacientů to jsou varianty s autosomálně dominantní dědičností (n=2), autosomálně recesivní dědičností (n=4) a X-vázanou dědičností (n=6). Dle klasifikace ACMG se jedná o varianty patogenní (26 variant), pravděpodobně patogenní (11 variant) a varianty nejasného významu (7 variant).

Po zhodnocení všech informací bylo možné nalézt kauzální variantu, která vysvětluje příčinu epilepsie, u 20 pacientů (14%), a pravděpodobně patogenní kauzální variantu u dalších 16 pacientů (11%). U 5 pacientů byly nalezeny kandidátní varianty v genech dosud nespojovaných s epilepsií (3%). Průměrná doba od začátku obtíží po stanovení diagnózy byla 8,6 let.

Metoda WES pomohla objasnit příčinu epilepsie u dalších pacientů, již vyšetřených pomocí cíleného MPS panelu genů. Proto lze také doporučit provedení WES jako test první volby, jelikož včasné provedení může výrazně zkrátit dobu nejistoty od začátku obtíží až po získání genetické diagnózy. Taktéž rapidně přibývá poznatků o nových kauzálních genech, a proto se aktualizace cíleného panelu genů stala obtížnou.

Podpořeno z MZ ČR AZV NU20-04-00279

Exomové sekvenování jako účinný nástroj při identifikaci molekulární podstaty vzácných onemocnění dětského věku

L. Nosková

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

Cílem přednášky je prezentovat naše zkušenosti s exomovým sekvenováním u pediatrických pacientů s vzácným onemocněním nejasné etiologie. Během posledních osmi let jsme v rámci grantových projektů rozpracovali více než 400 unikátních případů vzácných onemocnění v oboru pediatrie a provedli jsme analýzu > 1100 exomů. U 45% rozpracovaných případů se podařilo určit buď kauzální nebo kandidátní variantu. V příspěvku chceme poukázat na výhody a komplexnost exomových analýz, ale také na interpretační náročnost a limity tohoto přístupu.

Grantová podpora: NV19-07-00136, NV19-08-00137, UNCE/MED/007, PROGRES-Q26/LF1, LM2018132.

Zajímavé případy z laboratorní praxe aneb špeky z laborky II

L. Kulišťáková¹, V. Krutílková¹, P. Fridrichová², O. Jiravský³

1. Laboratoře AGEL, a.s., OLG, Laboratoř molekulární biologie, Nový Jičín
2. Oddělení lékařské genetiky, FN Hradec Králové, Hradec Králové
3. Komplexní kardiovaskulární centrum, Nemocnice AGEL Třinec-Podlesí, Třinec

V současné době umožňuje metoda masivního paralelního sekvenování získat komplexní informace potřebné pro uzavření značné části klinicko-genetických diagnóz. Přesto však existují případy, které vyžadují téměř detektivní myšlení a je u nich potřeba zapojit více molekulárně biologických metod k odhalení skutečné příčiny onemocnění. V tomto sdělení bude prezentováno hned několik takových případů z rutinní laboratorní praxe.

200. výročí narození G. J. Mendela – výzkum, konference a další aktivity

Š. Pospíšilová

Ústav lékařské genetiky a genomiky, LF MU a FN Brno, Brno
Centrum molekulární biologie a genetiky IHOK, LF MU a FN Brno, Brno
Centrum molekulární medicíny, CEITEC MU, Brno

V letošním roce oslavíme 200. výročí narození Gregora Johanna Mendela – Augustiniánského opata a skvělého vědce, který formulací zákonů dědičnosti položil základy genetiky. Toto výročí je jedinečnou příležitostí k popularizaci Mendelovy osobnosti i celé genetiky, a proto je naplánována řada aktivit pro odborníky i veřejnost, které upozorní na význam jednoho z největších vědců, kteří žili a pracovali na území České republiky.

1) Výzkum Augustiniánské hrobky, identifikace Mendelových ostatků a analýza genomu

V červnu loňského roku započal archeologický výzkum hrobky Augustiniánů na Ústředním hřbitově v Brně a navazující antropologické a genetické analýzy získaných nálezů. Sekvence mitochondriální DNA potvrdila, že se skutečně podařilo nalézt ostatky Gregora Johanna Mendela. V rámci genetické analýzy se vzorky DNA získané z ostatků nalezených v hrobce porovnávaly s DNA získanou z biologického materiálu, která byla objevena při výzkumech v opatství. Další podrobnější analýzy genomu dále probíhají.

2) Mendelova mezinárodní genetická konference

Ve dnech 20. až 23. července bude Brno hostit Mezinárodní Mendelovu genetickou konferenci pořádanou při příležitosti 200. výročí narození zakladatele genetiky, jehož život a výzkum je s Brnem nerozlučně spjat. Konference nebude jen holdem vzdaným Mendelově osobnosti, ale i důležitou odbornou vědeckou událostí, které se zúčastní řada významných vědců, včetně držitelů Nobelovy ceny Thomase Cecha a Paula Nurse. Na konferenci budou diskutována aktuální témata z oblasti genetiky člověka se zaměřením na vzácná dědičná onemocnění i predispozice k nádorům, dále genetika živočichů a rostlin, genetika bakterií a virů, etické otázky v genetice nebo uplatnění nových genomických technologií v medicíně.

3) Festival Mendel

Festival Mendel je každoroční narozeninová oslava G. J. Mendela, která nabízí bohatý kulturní, hudební a popularizačně-naučný program. Letos se uskuteční ve dnech 22. až 24. července v celém areálu Augustiniánského opatství a na Mendlově náměstí v Brně a přímo naváže na mezinárodní genetickou konferenci.

4) Socha G. J. Mendela

Socha, která by měla stát na nově zrekonstruovaném Mendlově náměstí v Brně od léta 2022, bude vyjadřovat odkaz G. J. Mendela pro lidstvo a stane se symbolem vědeckého bádání v genetice. Vítězný návrh sochaře Jaromíra Garguláka, vybraný v rámci mezinárodní soutěže, umělecky ztvárňuje Mendelovy zákony dědičnosti. V monumentální části plastiky z bronzu je znázorněna kombinace alel při úplné dominanci a výsledný fenotypový štěpný poměr.

5) Obnova Mendelova skleníku

V rámci Interreg projektu Odkaz G. J. Mendela vědě, kultuře a lidstvu bude obnoven Mendelův skleník, ve kterém byly před více než 150 lety položeny základy genetiky. Vznikne tak prostor pro setkávání, spolupráci a prezentaci kulturních, vědeckých a společenských aktivit a měl by být dokončen koncem tohoto roku.

Podrobnější informace o akcích viz <https://mendel200.muni.cz/> a <https://www.mendel22.cz/>

PentaGen - Novinky v DNA diagnostice pro rok 2022

G. Presová

PentaGen

Přednáška bude reflektovat stručný přehled technologií a produktů pro DNA diagnostiku, které budou nově v roce 2022 uvedeny na český trh prostřednictvím společnosti PentaGen. Hlavním cílem přednášky je informovat přítomné o trendech v DNA diagnostice a udržet tak českou diagnostiku na světové úrovni.

SureSelect V8 – exomové řešení pro diagnostiku

P. Lněnička

HPST, s.r.o.

SureSelect Human All Exon V8 poskytuje komplexní a nejaktuálnější pokrytí kódujících oblastí dle RefSeq, CCDS a GENCODE. Zahrnuje též TERT promotor a obtížně zachytitelné exony. Design SureSelect Human All Exon V8 je optimalizovaný pomocí umělé inteligence. Pokrývá 35,1 Mb cílovou oblast lidského genomu s efektivní end-to-end velikostí designu 41,6 Mb. SureSelect Human All Exon V8 je kompatibilní s technologiemi SureSelectXT HS2, SureSelectXT HS, SureSelectXT Low Input a SureSelectQXT. Automatizovaná příprava vzorků je podporována systémy Agilent Bravo a Magnis. K dispozici je základní verze All Exon V8, klinická verze All Exon V8+NCV a translační verze All Exon V8+UTR.

Lékařská genetika, varia

J. Kotlas, A. Šípek

Evropské referenční sítě pro vzácná onemocnění a lékařská genetika: aktuální stav po 1. lednu 2022

M. Macek Jr

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

K 1.1.2022 vstoupila v platnost novela zákona 372/2011 Sb v podobě §113a, který udílí statut center vysoce specializované péče dle stávajícího §112 tohoto zákona pro ta pracoviště, která byla přijata do Evropských referenčních sítí pro vzácná onemocnění (<https://www.mzcr.cz/evropska-referencni-sit-pro-vzacna-onemocneni/>). Tato legislativní změna vytváří možnost ustanovit nejenom multidisciplinární péči o vzácná genetická onemocnění, ale i do budoucna umožnit zlepšení úhrad genetické laboratorní diagnostiky v této oblasti.

Představení nové „Platformy ultravzácní a nedagnostikovaní“ při ČAVO

M. Havlovicová¹, A. Arellanesová², P. Suchá³, A. Žáková Zieglerová³

1. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha
2. Česká asociace pro vzácná onemocnění
3. Spolek Metoděj

Představení nově ustanovené Platformy pro ultravzácná a nedagnostikovaná onemocnění při České asociaci pro vzácná onemocnění, pod záštitou a za odborné podpory ÚBLG 2LF UK a FN Motol.

Pracovní tým platformy se poprvé sešel v létě 2021.

První veřejné setkání proběhlo 15.10.2021.

Současně byla také založena facebooková skupina pro tuto platformu a bylo rovněž vytvořeno její logo <https://www.facebook.com/groups/423264752475684>.

Aktuálně byl připraven leták pro česká genetická pracoviště, který podává podrobnější informace o této nově vzniklé platformě a nabízí možnost zapojení dalších pacientů / rodin s ultravzácným nebo dosud nedagnostikovaným onemocněním do této platformy.

Leták bude distribuován v rámci konference.

Přežívání dětí narozených s genetickými syndromy v České republice: Downův, Edwardsův a Patauův syndrom

A. Šípek^{1,2,3,4}, V. Gregor^{1,3}, A. Šípek^{1,4,5}, J. Klaschka⁶, M. Malý^{6,7}

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

V České republice se dlouhodobě rodí přibližně 3-5 % dětí s různými typy vrozených vývojových vad. Četnosti různých typů vad se v průběhu času (i díky zlepšujícím se možnostem ultrazvukové prenatální diagnostiky) mění, u některých typů vad zůstávají roční incidence prakticky stejné. Naše analýza se tentokrát zaměřuje především na přežívání dětí narozených se třemi hlavními autozomálními trizomiemi.

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

Neplánovaná diagnostika Bloomova syndromu

J. Tajtlová¹, M. Langová^{1,3}, R. Kejkulová¹, Š. Mašková¹, H. Kolářová², V. Gregor^{1,3}

1. Oddělení lékařské genetiky, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

2. Oddělení dětské neurologie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

3. Ústav lékařské genetiky, 3. LF UK

Představujeme kazuistiku Bloomova syndromu, AR dědičného syndromu chromozomové instability.

Pacientka doporučena ke genetickému vyšetření dětským neurologem s podezřením na neurofibromatózu.

Po genetické konzultaci byla indikována CGH array k vyloučení mikrolečných syndromů, ale byl zjištěn normální ženský profil. Následně bylo indikováno molekulárně genetické vyšetření genů asociovaných s onkologickým onemocněním metodou NGS (TruSight Hereditary Cancer Panel), které prokázalo homozygotní variantu genu BLM. Nalezená varianta je podle databází hodnocena jako klinicky nejasného významu až patogenní (class 3-5), podle predikčních programů jako patogenní. Nález je asociován s Bloomovým syndromem.

Přenašečství bylo potvrzeno u obou rodičů. Rodina byla poučena o možnosti prenatální a preimplantační diagnostiky.

„Post mortem“ genetické vyšetření a jeho reálné výstupy

A. Krebsová

IKEM, Praha

Význam detailního hodnocení fenotypu u Marfanova syndromu a dalších onemocnění pojivové tkáně.

V. Zoubková, M. Havlovicová, V. Moslerová

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

Marfanův syndrom (MFS) je multisystémové onemocnění patřící do skupiny poruch pojivové tkáně. S odhadovanou prevalencí 1: 5000-10000 v běžné populaci patří k nejčastějším klinickým jednotkám v této skupině onemocnění. MFS se vyskytuje bez ohledu na pohlaví a etnickou příslušnost. Vzhledem k obtížné diagnostice frustričních forem MFS bývá pravděpodobně často poddiagnostikován.

Marfanův syndrom charakterizuje vysoký stupeň penetrance a značná míra variabilní expresivity. Klinické příznaky se mohou s věkem vyvíjet a některé se nemusí v průběhu života objevit vůbec. V jedné rodině s diagnostikovaným MFS se mohou v klinických příznacích vyskytovat značné intrafamiliární rozdíly.

Vzhledem k obdobným klinickým projevům i u dalších onemocnění pojivové tkáně je zásadní detailní hodnocení fenotypu probanda se zaměřením na všechny známky onemocnění pojivové tkáně, vč. signálních příznaků pro jednotlivé klinické formy. Klinické projevy je nutné objektivizovat v rámci multioborové spolupráce (kardiologie, oční, ortopedie ad.). Pomocí 3D skenování obličeje lze objektivně posoudit faciální dysmorfii probanda, ke zhodnocení zejména kostního postižení je využíváno antropometrické vyšetření.

Význam detailního posouzení fenotypu bude prezentován na příkladu třech kazuistik z klinické praxe.

NGS nález u pacientky s dříve neobjasněnou onychodystrofií, chylothoraxem a poruchou chování

M. Malíková¹, L. Ryba¹, V. Marvanová¹, R. Borská², M. Havlovicová¹

1. Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha
2. Centrum molekulární biologie a genetiky, IHOK, FN Brno, Brno

Prezentujeme případ malé pacientky, narozené v roce 2015, která byla vyšetřena na našem pracovišti poprvé v 1 roce věku a dále sledována.

Pacientka měla vrozený chylothorax, byla častěji nemocná, neprospívala a měla zaveden PEG. Již v kojeneckém věku se objevila onychodystrofie nehtů s výrazně žlutavou barvou na rukách i na nehtech dolních končetin. Psychomotorický vývoj byl mírně opožděn, uzavíráno je dosud jako LMR. U pacientky se po 1. roce objevily také poruchy chování (raptý, záchvaty zuřivosti, občas i s agresí).

Naše standardní genetická vyšetření, včetně vyšetření arrayCGH, byla negativní. U pacientky jsme pomýšleli na syndrom žlutých nehtů (yellow nail syndrome). Ten je charakterizován kombinací vrozeného chylothoraxu, opakovaných plicních infekcí a také tvarových odchylek nehtů, které jsou navíc výrazně žluté. U části dosud popsáných jedinců s touto poruchou byly popsány mutace v genu *FOXC2*. Vyšetření tohoto genu bylo zajištěno v Brně, ale u naší pacientky nebyla v tomto genu prokázána jednoznačně patogenní varianta.

Vyšetření klinického exomu metodou NGS přineslo nález dvou patogenních variant v genu *FZD6*. Dosud popsané mutace v tomto genu jsou spojeny s onychodystrofií nehtů a u některých pacientů byl popsán i chylothorax po narození. Gen je spojen s AR dědičností. Probandka jednu variantu zdědila od své matky, druhá vznikla *de novo*.

Pacientka nese patogenní variantu ještě v genu *NBEA*, který je spojen s opožděním psychomotorického vývoje či poruchami chování, které se u naší pacientky také manifestovaly.

Vzácná onemocnění u Romské populace

M. Macek Jr

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