

XXXIII.

2023

# IZAKOVIČOV MEMORIÁL

ZBORNÍK ABSTRAKTOV



DÁTUM:

18.-20. október 2023

MIESTO:

Hotel Družba,

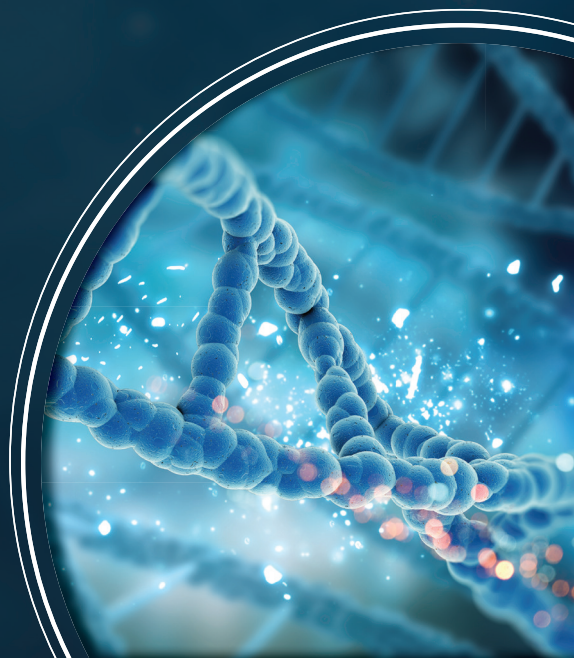
Demänovská Dolina - Jasná



[www.sslg.sk](http://www.sslg.sk)



[www.idl.sk](http://www.idl.sk)



## **XXXIII. IZAKOVIČOV MEMORIÁL 2023**

Zborník abstraktov

ISBN: 978-80-974283-6-5

**Za obsah jednotlivých abstraktov zodpovedá autor. Organizačný výbor nezodpovedá za prípadne chyby a nezrovnalosti.**

Vydal © I.D.L. Company s.r.o., Bratislava, 2023

# OBSAH

## **PLENÁRNE PREDNÁŠKY ..... 7**

KAM SME SA DOSTALI OD GARRODA.....	7
SVALOVÉ DYSTROFIE A MYOPATIE - MOLEKULÁRNĚ GENETICKÁ DIAGNOSTIKA, VYBRANÉ KAZUISTIKY .....	8
MOŽNOSTI A LIMITACE MOLEKULÁRNE GENETICKÉHO VYŠETŘENÍ V NEUROGENETICE ....	9
VYUŽITÍ UMĚLÉ INTELIGENCE V BIOINFORMATICE: POSOUVÁNÍ HRANIC DIAGNOSTIKY A PREVENCE CHOROB .....	9

## **KLINICKÁ GENETIKA I..... 10**

MITOCHONDRIÁLNE OCHORENIA A VÝZVY ICH DIAGNOSTIKY .....	10
VÝZNAMNÉ CNV ODHALENÉ METODOU MASIVNĚ PARALELNÍHO SEKVENOVÁNÍ U PACIENTŮ SE VZÁCNÝMI GENETICKÝMI SYNDROMY .....	11
MPS VYŠETRENIE U PACIENTOV S PORUCHAMI IMUNITNÉHO SYSTÉMU V SLOVENSKEJ POPULÁCIÍ .....	11
DNA VARIANTY A ICH FREKVENCIA V GÉNE MEFV U PACIENTOV S INDIKÁCIOU NA VYŠETRENIE MPS .....	12
EPI-CBLC: EPIMUTÁCIA V PROMÓTORE MMACHC AKO PRÍČINA PORUCHY METABOLIZMU VITAMÍNU B12 .....	13
X-VIAZANÁ MYOTUBULÁRNA MYOPATIA: GENOTYPOVO-FENOTYPOVÉ KORELÁCIE A VYUŽITIE FACE2GENE NA STANOVENIE DIAGNÓZY.....	14
PORUCHA GÉNU PAX2 AKO PRÍČINA FAMILIÁRNEJ FOKÁLNEJ SEGMENTÁLNEJ GLOMERULOSKLERÓZY. ....	15
MONOALELICKÁ VARIANTA ALG5 A PORUCHA GLYKOSYLACE PROTEINŮ VE DVOU RODINÁCH S ATYPICKOU KOMBINACÍ POLYCYSTÓZY A TUBULOINTERSTICIÁLNEHO POŠKOZENÍ LEDVIN .....	16
AUTOZÓMOVO RECESÍVNA POLYCYSTICKÁ CHOROBA OBLIČIEK - KLINICKÁ A GENETICKÁ CHARAKTERISTIKA PACIENTOV Z ČESKA A SLOVENSKA .....	17
GENETICKÉ PRÍČINY SYNDRÓMOVEJ SENZORINEURÁLNEJ PORUCHY SLUCHU .....	18

## **KLINICKÁ GENETIKA II..... 20**

HYPOFOSFATÁZIA – MOŽNOSTI GENETICKEJ A BIOCHEMICKEJ DIAGNOSTIKY .....	20
---	----

ZAJÍMAVÉ KAZUISTIKY ZACHYCNÉ V RÁMCI VYŠETŘENÍ NGSPANELŮ KOSTNÍCH ANOMÁLIÍ A VROZENÉ PORUCHY SLUCHU.....	21
GENETICKÁ DIAGNOSTIKA DETSKÝCH OCHORENÍ PREJAVUJÍCICH SA ZVÝŠENOU KOSTNOU FRAGILITOU.....	21
ČASNÁ MOLEKULÁRNĚ GENETICKÁ DIAGNOSTIKA SPONDYLOMETAFYZÁRNÍ DYSPLÁZIE – TYP KOZLOWSKI.....	22
ODHALENIE GENETICKEJ PRÍČINY KOMPLEXNÝCH DETSKÝCH NEUROVÝVOJOVÝCH PORÚCH.....	23
ZRIEDKAVÉ GENETICKY PODMIENENÉ NEUROVÝVINOVÉ PORUCHY – KAZUISTIKY DETSKÝCH PACIENTOV.....	24
ZAJÍMAVÉ PŘÍPADY ETNICKY SPECIFIKÝCH VARIANT IDENTIFIKOVANÝCH POMOCÍ EXOMOVÉHO/ GENOMOVÉHO SEKVENOVÁNÍ.....	25
NÁHODNÉ A ATYPICKÉ NÁLEZY V DIAGNOSTIKE ZRIEDKAVÝCH CHORŮB VYUŽITÍM NGS.....	26
ZÁCHYT PATOGENNÍCH ALEL GENU CYP21A2 DATOVOU ANALÝZOU WES S NÁSLEDNOU KONFIRMACÍ POMOCÍ HYBRAMP PŘÍSTUPU.....	26
METODA FISH JAKO STÁLE NEZASTUPITELNÁ METODA V CYTOGENETICKÉ LABORATORII – KAZUISTIKY.....	27
GERT – GENNET ENDOMETRIUM RECEPTIVITY TEST.....	28

## **ONKOGENETIKA ..... 29**

VRODENÁ PREDISPOZÍCIA K NÁDOROM PLÍC.....	29
MOLEKULÁRNA ANALÝZA K-RAS GÉNU U PACIENTOV S NEMALOBUNKOVÝM KARCINÓMOM PLÍC.....	29
COMPREHENSIVE GENOMIC PROFILING (CGP) – CESTA PACIENTA K PERSONALIZOVANEJ MEDICÍNE.....	31
MONOGÉNOVÝ DIABETES: OD DNA DIAGNOSTIKY K FUNKČNÝM ŠTÚDIÁM A PRECÍZNEJ MEDICÍNE.....	32

## **VARIA..... 32**

GENETICKÉ RIZIKOVÉ SKÓRE PRE DIABETES MELLITUS 1. TYPU: NÁSTROJ PRE IDENTIFIKÁCIU PACIENTOV S MONOGÉNOVÝM DIABETOM.....	33
SOUČASNÉ TRENDY V PREKONCEPČNÍM GENETICKÉM TESTOVÁNÍ A VIZE DO BUDOUCNA.....	34
NOVÉ ZPŮSOBY VYUŽITÍ SNP ARRAY V PGT-M S DETEKČÍ ANEUPLOIDIÍ.....	35

SÚČASNÉ MOŽNOSTI VYUŽITIA CIRKULUJÚCEJ NÁDOROVEJ DNA V KLINICKEJ DIAGNOSTICKEJ PRAXI .....	35
POTENCIÁL TEKUTEJ BIOPSIE V ÉRE PRECÍZNEJ MEDICÍNY .....	36
POTENCIÁL VYUŽITIA CIRKULUJÚCICH MARKEROV Z PLAZMY NA DIAGNOSTIKU OCHORENIA COVID-19.....	37
VÝZVY A LIMITY DNA TESTOVANIA OTCOVSTVA A INÝCH PRÍBUZENSKÝCH VZŤAHOV .....	38

## **POSTEROVÁ SEKCIA ..... 40**

DVE STRANY TEJ ISTEJ MINCE – SKELETÁLNE A DYSMORFNÉ PREJAVY MIKRODELÍCIE A MIKRODUPLIKÁCIE 17q21.32-q23.2 .....	40
IMPLEMENTÁCIA CHARAKTERIZÁCIE TANDEMOVÝCH OPAKOVANÍ DO RUTINNÝCH LABORATÓRNYCH TESTOVACÍCH PROCESOV ZALOŽENÝCH NA MASÍVNE PARALELNOM SEKVENOVANÍ.....	41
CONGENITAL MIRROR MOVEMENT DISORDER (CMM) ASOCIOVANÁ S GÉNOM DLL1.42	
PRENATÁLNI ZÁCHYT SYNDROMU ANTLEY-BIXLER NA PODKLADĚ ULTRAZVUKOVÉHO NÁLEZU .....	43
FENOTYP SPOJENÝ S GÉNOM RYR2 - KAZUISTIKA .....	44
IMUNOGLOBULÍN – POSLEDNÝ KAMIENOK DO MOZAIKY - KAZUISTIKA .....	45
ŠTRUKTÚROVÉ ABERÁCIE CHROMOZÓMU X A ICH FENOTYPOVÉ PREJAVY .....	45
ČASNÁ MANIFESTACE HEREDITÁRNÍ SPASTICKÉ PARAPARÉZY SPG4 U DĚTSKÉHO PACIENTA.....	46
“OČI SÚ ZRKADLOM NIELEN DO DUŠE..” .....	47
VYŠETŘENÍ UPD POMOCI MULTIPLEXNÍ PCR .....	48
IDENTIFIKACE KAUZÁLNÍCH VARIANT U PACIENTŮ S HEREDITÁRNÍM KARCINOMEM PANKREATU .....	48
HETEROGENNÍ GENETICKÉ POZADÍ PARKINSONISMU U IZOLOVANÉ POPULACE V OBLASTI JIHOVÝCHODNÍ MORAVY .....	49
GENETICKÉ DETERMINANTY SOCIÁLNEHO SPRÁVANIA U DETÍ S PORUCHOU AUTISTICKÉHO SPEKTRA.....	50
MOZAIKIZMUS POHLAVNÝCH CHROMOZÓMOV U PACIENTOV SLEDOVANÝCH V GENETICKEJ AMBULANCIÍ PRE NEPLODNOSŤ .....	51
DETEKCIA MUTÁCIÍ V GÉNE PRE KALRETIKULÍN (CALR) U PACIENTOV S MYELOPROLIFERATÍVNYMI NEOPLÁZIAMI .....	52
VARIANTY C.434A>C A C.3887_389DEL V GÉNE KIF7 SVEDČIA PRE JOUBERTOV SYNDROM 12 ?.....	53
GENY SPOJENÉ S ROZVOJEM AUTOZOMÁLNE DOMINANTNÍ POLYCYSTÓZY LEDVIN ...54	

POTENCIÁLNÍ MOLEKULÁRNÍ MARKERY U VELKOBUNĚČNÉHO NEUROENDOKRINNÍHO KARCINOMU PLIC .....	54
DICENTRICKÝ CHROMOZÓM Y A JEHO DETEKCIA V KLINICKEJ PRAXI .....	55
DETEKCIA BODOVEJ MUTÁCIE L265P V GÉNE MYD88 A MUTACIÍ V GÉNE CXCR4 Z FRAKCIE SEPAROVANÝCH CD19+ BUNIEK PRI WALDENSTRÖMOVEJ MAKROGLOBULINÉMII .....	56
IDENTIFIKÁCIA KANDIDÁTNYCH GENETICKÝCH VARIANTOV ASOCIOVANÝCH S PORUCHAMI AUTISTICKÉHO SPEKTRA S VYUŽITÍM CELOEXÓMOVÉHO SEKVENOVANIA .....	57
ANALÝZA GENETICKÝCH VARIANT MYELOPROLIFERATÍVNYCH NEOPLÁZIÍ (MPN) POUŽITÍM INOVATÍVNEHO NGS PRÍSTUPU.....	58
VÝZNAM CYTOGENETICKEJ ANALÝZY PRI TRANSPLANTÁCII KRVOTVORNÝCH KMEŇOVÝCH BUNIEK .....	58
MOŽNOSTI PRENATÁLNEJ DIAGNOSTIKY U PŘÍPADŮ S VVV MOZKU A STANOVENÍ RIZIK PRO DALŠÍ TĚHOTENSTVÍ.....	59
MPS AKO RUTINNÁ DIAGNOSTICKÁ METÓDA PRE SCREENING PACIENTOV S PODOZRENÍM NA HEMATOONKOLOGICKÉ OCHORENIE .....	60
TRENDY V PRENATÁLNEJ GENETICKEJ DIAGNOSTIKE NA SLOVENSKU V ROKOCH 2010 – 2022.....	61

## PLENÁRNE PREDNÁŠKY

Abstrakt č. 1

## KAM SME SA DOSTALI OD GARRODA

MUDr. Anna HLAVATÁ, PHD., MPH<sup>1</sup>

*<sup>1</sup> Detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb. (NÚDCH), Centrum dedičných metabolických porúch NÚDCH*

Dedičné metabolické poruchy (DMP) sú heterogénnou skupinou chorôb, ktorých spoločným menovateľom je biochemická či enzymatická odchýlka. Termín DMP ako prvý použil v roku 1908 Garrod, aby popísal v tej dobe 4 nové rozpoznané choroby. V súčasnosti je známych viac ako 1450 týchto chorôb. Predstavujú pomerne značnú časť skupiny tzv. zriedkavých chorôb („rare diseases“, incidencia < 1 : 2 000). DMP boli v minulosti považované za ťažko diagnostikovateľné a neliečiteľné choroby. Vďaka nárastu vedeckých poznatkov a nových diagnostických postupov sa za posledné desaťročia stávajú súčasťou bežnej klinickej praxe. Tretina z nich je terapeuticky ovplyvniteľná. Pri včasnej diagnostike a liečbe u časti z nich pozorujeme veľmi dobrý efekt terapie, ktorý umožňuje pacientom žiť plnohodnotný život. Od roku 1993 sa na Slovensku začala venovať zvýšená pozornosť diagnostike a liečbe okrem fenylketonúrie a alkaptonúrie aj ostatných DMP. Prezentácia poukazuje nielen na pokroky v diagnostike a liečbe tejto skupiny chorôb, ale na pozadí celosvetového vývoja aj na postupnú dostupnosť špeciálnej diagnostiky a terapie na Slov-

ensku. Sprístupniť diagnostiku a zabezpečiť liečbu slovenským pacientom s DMP bolo aj cieľom postupného budovania Centra dedičných metabolických porúch NÚDCH. Dnes centrum zabezpečuje selektívny skríning DMP u suspektných pacientov, celoživotné monitorovanie liečby pacientov s dokázanými DMP a následné vyšetrenia u pacientov s podozrením na DMP zachytených v novorodeneckom skríningu v určenom regióne SR. Na základe už získaných vedeckých poznatkov a skúseností z klinickej praxe je výzvou tejto doby aj vytvorenie diagnostických kritérií na ciele metabolické a genetické vyšetrenia, systém a kritériá monitorovania ochorenia a jeho progresie. Cieľom pravidelného sledovania liečených pacientov je nielen vyriešiť otázky včasného iniciovania špecifickej terapie, ale i vytvorenie kritérií na jej ukončenie (stopping kritéria). Centrum dedičných metabolických chorôb NÚDCH vďaka plnému členstvu v MetabERN (European Reference Network) má možnosť byť aktívne zapojené do tvorby týchto projektov v medzinárodnom kontexte.

Acknowledgement MetabERN

## SVALOVÉ DYSTROFIE A MYOPATIE - MOLEKULÁRNĚ GENETICKÁ DIAGNOSTIKA, VYBRANÉ KAZUISTIKY

**Doc. RNDr. Lenka FAJKUSOVÁ CSc.<sup>1,2</sup>, Mgr. Jana ZÍDKOVÁ PhD<sup>1</sup>, Mgr. Tereza KRAMÁŘOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Johana KOPČILOVÁ<sup>1,2</sup>, Mgr. Kamila RÉBLOVÁ PhD.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Centrum molekulární biologie a genetiky, Fakultní nemocnice Brno

<sup>2</sup>Národní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova universita

Neuromuskulární onemocnění (NMD) tvoří skupinu dědičných onemocnění svalů, nervů a nervosvalových spojení, která se vyznačují velkou klinickou a genetickou heterogenitou. Aktuálně je popisováno 1173 typů NMD a 658 asociovaných genů ([www.musclegenetable.fr](http://www.musclegenetable.fr)). Celkem 150 genů je uváděno ve spojení se svalovými dystrofiemi a myopatiemi. Patogenní varianty v těchto genech mohou být mutace malého i velkého rozsahu, vyskytují se i expanze mikrosatelitních repetitivních sekvencí a delece makrosatelitních repetitivních sekvencí. Vzhledem k tomu, že varianty v jednotlivých genech asociovaných se svalovými dystrofiemi a myopatiemi mohou být různého typu je třeba v oblasti molekulárně genetické diagnostiky aplikovat různé metodické přístupy. Nejčastější diagnostickou metodou jsou techniky sekvenování nové generace spojené s bioinformatickou analýzou sekvenačních dat, která je schopná identifikovat jak varianty menšího rozsahu, tak velké delece/duplikace analýzou copy number variantion (CNV), v oblasti identifikace expanzí a delecí repetitivních sekvencí bývá aplikována repeat-primed PCR a Southern blot s hybridizací.

V rámci přednášky budou prezentovány dlouhodobé výsledky molekulárně genetické diagnostiky svalových dystrofií a myopatií se zaměřením na identifikaci neobvyklých nálezů (např. dominantní dědičnost v genech spojených s typicky recesivní dědičností), na geny s patogenními variantami asociovanými s odlišnými fenotypovými projevy, na celkové výsledky analýzy CNV a na vybrané skupiny svalových dystrofií a myopatií (např. pletencové svalové dystrofie, kongenitální myopatie). Vzhledem k velkému počtu genů asociovaných s NMD představuje molekulárně genetická diagnostika komplexní problém, který se dá ale řešit kombinací různých diagnostických přístupů. Důležitým parametrem, který je nutno při interpretaci výsledků molekulárně genetických metod brát v úvahu, je nutnost korelace nálezů genetických, klinických, biochemických, dále pak výsledků zobrazovacích metod (např. magnetická rezonance svalu) a event. výsledků patologické analýzy svalové tkáně.



## MOŽNOSTI A LIMITACE MOLEKULÁRNE GENETICKÉHO VYŠETŘENÍ V NEUROGENETICE

**Doc. MUDr. Petra LAŠŠUTHOVÁ, Ph.D., RNDr. Anna UHROVÁ MÉSZÁROSOVÁ, MUDr. Barbora LAUEROVÁ, MUDr. Dana ŠAFKA BROŽKOVÁ, Ph.D.**

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

Mnoho genetických onemocnění je geneticky podmíněno. Genetici ve spolupráci s neurology mají dnes k dispozici poměrně široké spektrum diagnostických metod. Přes všechny nové možnosti ale nedokážeme asi u 50% pacientů správně odpovědět na otázku, co způsobuje jejich onemocnění.

Nové možnosti přinášejí nové výzvy – od výběru správné metody po interpretaci dat, včetně použití vhodných bioinformatických nástrojů. Nedílnou součástí je sdílení dat a mezinárodní spolupráce. Jedině tak lze objevit i příčiny nové – v genech, jejichž varianty dosud nebyly s daným onemocněním asociovány.

## VYUŽITÍ UMĚLÉ INTELIGENCE V BIOINFORMATICE: POSOUVÁNÍ HRANIC DIAGNOSTIKY A PREVENCE CHOROB

**Petr Štěpánek**

*Macromo*

V současné době zažívá celý svět nebývalý rozmach díky integraci pokroků v oblasti umělé inteligence (AI). Nové kombinace nástrojů a metod významně transformují mnohé vědní obory, ale i každodenní život. Přednáška se detailněji zaměří na vliv AI v různých oblastech bioinformatiky.

Dále budeme zkoumat, jak AI mění komunikaci mezi lékařem a pacientem, přičemž nabízí nové možnosti pro interakci a personalizovanou péči. Představíme nejnovější pokroky v oblasti výzkumu, aplikace a inovace spojené

s AI v bioinformatice a nastíníme perspektivy a výzvy, které před námi stojí s nástupem nových technologií.

Kromě technických a vědeckých aspektů se také dotkneme etických a společenských otázek spojených s rychlým rozvojem AI v oblasti zdravotní péče. Cílem přednášky je poskytnout posluchačům komplexní přehled o tom, jak AI mění celý obor bioinformatiky a jaké nové možnosti a výzvy to přináší pro diagnostiku, prevenci a léčbu nemocí v dnešním rychle se měnícím světě.

## KLINICKÁ GENETIKA I.

Abstrakt č. 5

## MITOCHONDRIÁLNE OCHORENIA A VÝZVY ICH DIAGNOSTIKY

**Mgr. Gabriela BLANDOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Vladimír ELIAŠ<sup>4</sup>, Mgr. Gabriela Krasňanská<sup>2,4</sup>,  
RNDr. Lenka WACHSMANNOVÁ, PhD.<sup>4</sup>, RNDr. Michal KONEČNÝ, PhD.<sup>2,4</sup>,  
prof. RNDr. Vanda Repiská, PhD.<sup>1</sup>, Mgr. Marian BALDOVIČ, PhD.<sup>3,4</sup>**

1 Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB

2 Katedra Biológie FPV UCM

3 Katedra molekulárnej biológie PriF UK

4 Laboratórium genomickej medicíny, GHC GENETICS SK, s.r.o., Vedecký park UK

**Úvod:** Mitochondriálne poruchy patria medzi zriedkavé genetické ochorenia, ktoré sú kvôli veľkej klinickej a genotypovej heterogenite často chybné diagnostikované. Molekulárna etiológia týchto ochorení je komplexná, pričom zahŕňa mutácie v mitochondriálnej (mtDNA), ale aj jadrovej DNA. Diagnostiku mitochondriálnych ochorení značne komplikuje častá heteroplazmia patologických variantov mtDNA a jej náhodné zmeny pri prenose z generácie na generáciu. Interpretácia mtDNA variantov, najmä tých, s nízkou mierou heteroplazmie, je tak pomerne zložitá. Veľkú výzvu v súčasnosti stále predstavuje aj výber vhodného nástroja, pre spoľahlivú detekciu heteroplazmie. V súčasnosti neexistuje ustálený diagnostický algoritmus pre diagnostiku týchto ochorení.

**Metódy:** Od 110 pacientov s klinickými príznakmi naznačujúcimi suspektne mitochondriálne ochorenie sme zo vzorky periférnej krvi izolovali DNA, ktorá bola následne analyzovaná metódami masívneho paralelného sekvenovania za použitia kitov od spoločnosti SOPHiA GENETICS (CES v2/CES v3/WES v2) a MLPA analýzou pomocou kitu

SALSA MLPA Probemix P125 Mitochondrial DNA s cieľom analyzovať variabilitu celej mtDNA ako aj jadrových génov, ktoré sú asociované s mitochondriálnymi ochoreniami. Na analýzu vzoriek sme použili softvér SOPHiA DDM™.

**Výsledky:** U 24 pacientov sme identifikovali kauzálne patogénne alebo potenciálne patogénne varianty v jadrových génoch asociovanými s mitochondriálnymi ochoreniami. U 4 pacientov sme detegovali mutácie v mitochondriálnej DNA (MT-ND1, MT-TK), pričom 3 z nich boli v heteroplazmickom stave. CNV analýza všetkých vzoriek bola negatívna.

Záver: Zvolené postupy sa ukazujú ako dostatočne špecifické a senzitivné, ale v budúcnosti bude potrebné vypracovať usmernenia a diagnostické algoritmy, ktoré zefektívnia stanovenie diagnózy u pacientov so známkami primárneho mitochondriálneho ochorenia v kontexte ich špecifického variantu mtDNA aj v heteroplazmickom stave.

**PodĎakovanie:** Tento projekt bol podporený Grantom mladých UK č. UK/42/2023.

## VÝZNAMNÉ CNV ODHALENÉ METODOU MASIVNĚ PARALELNÍHO SEKVENOVÁNÍ U PACIENTŮ SE VZÁCNÝMI GENETICKÝMI SYNDROMY

**Ing. Petra CIBULKOVÁ, MBA<sup>1</sup>, Mgr. Jana INDRÁKOVÁ<sup>2</sup>**

*1 Fakultní nemocnice Ostrava,*

*2 ÚKMPLG, Oddělení lékařské genetiky*

Variabilita počtu kopií v sekvenci DNA (CNV, copy number variation) je, spolu s jednonukleotidovými variantami (SNV), malými delecemi či inzercemi a jinými sekvenčními změnami, příčinou vzniku mnoha genetických syndromů. Metody masivně paralelního sekvenování se staly vhodným nástrojem pro detekci CNV, což umožňuje v současné době jejich širokou analýzu. Vyšetření je na našem pracovišti prováděno metodou NGS (Next Generation Sequencing) na přístroji NextSeq

(Illumina). Detekce CNV z NGS dat je již nedílnou součástí molekulárně genetické analýzy. U řady pacientů byly detekovány delece či duplikace jednoho nebo více celých exonů v některém z vyšetřovaných genů, souvisejících se vzácnými syndromy. Nalezené CNV byly shledány přímou příčinou onemocnění anebo se společně s další patogenní variantou na druhé alele genu na onemocnění podílely. Nalezené CNV umožnily potvrzení klinické diagnózy.

## MPS VYŠETRENIE U PACIENTOV S PORUCHAMI IMUNITNÉHO SYSTÉMU V SLOVENSKEJ POPULÁCI

**Mgr. Gabriela KRASŇANSKÁ, RNDr. Lenka WACHSMANNOVÁ, PhD.<sup>2</sup>,**

**Mgr. Marian BALDOVIČ, PhD.<sup>1,3</sup>, Mgr. Vladimír ELIAŠ<sup>1</sup>, Mgr. Gabriela BLANDOVÁ<sup>4</sup>,**

**MUDr. Róbert OSTRÓ<sup>5</sup>, MUDR. MÁRIA ANDREJKOVÁ<sup>5</sup>, RNDr. Michal KONEČNÝ, PhD.<sup>1,2</sup>**

*1 Laboratórium genomickej medicíny, GHC GENETICS SK s.r.o., Vedecký park UK, Bratislava*

*2 Katedra Biológie, Fakulta prírodných vied, UCM v Trnave*

*3 Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava*

*4 Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, LF UK a UNB, Bratislava*

*5 Centrum pre vrodené poruchy imunity a klinickú genomiku, Katedra Pediatrie, Fakulta Medicíny, DFNSP, Košice*

*6 Ambulancia lekárskej genetiky, DFNSP, Košice*

Základným atribútom imunitného systému je udržiavanie homeostázy a obrany organizmu. Poruchy funkcie imunitného systému vedú k širokej škále ochorení ako sú alergie, autoimunitné ochorenia a imunodeficien-

cie. Primárne imunodeficiencie (PID) predstavujú heterogénnu skupinu geneticky podmienených porúch niektorej zo štyroch základných zložiek imunity, a to B-lymfocytov, T-lymfocytov, fagocytózy alebo

komplementu. Klinické prejavy u pacientov s primárnym imunodeficitom, ktorých je podľa dostupnej literatúry popísaných viac ako 400 typov, sú variabilné, avšak hlavným prejavom je zvýšená náchylnosť na infekcie. Včasná konzultácia s klinickým imunológom a genetikom je nevyhnutná pre stanovenie diagnózy, pretože identifikácia genetickej príčiny uľahčuje ďalší manažment pacienta vrátane liečby a transplantácie kmeňových buniek. Štandard v starostlivosti o pacientov s klinicky diagnostikovaným alebo suspektným primárnym imunodeficitom predstavuje genetické testovanie pacientov. V rámci vyššetrnia sa na identifikáciu genetickej príčiny využívajú rôzne prístupy DNA sekvenovania, či už analýza jednotlivých génov Sangerovým sekvenovaním, testovanie panelov génov pomocou rôznych platforiem, napr. klinického ex-

ómu (CES), prípadne exómové sekvenovanie (WES). Masívne paralelné sekvenovanie je všeobecne považované za najefektívnejší prístup v diagnostike primárnych imunodeficiencií. Napriek pokroku v genetike, imunológii, molekulárnej biológii a diagnostike PID je podľa dostupnej literatúry objasnených len 29% genetickej príčiny u pacientov. Cieľom našej práce je pomocou masívneho paralelného sekvenovania s využitím virtuálnych panelov asociovaných génov definovať v súbore slovenských pacientov indikovaných na panel primárnych imunodeficiencií frekvenciu kauzálnych DNA variantov a asociovaných génov. Následne presnejšie biologicky klasifikovať identifikované kauzálne DNA varianty a porovnať uvedené dáta z dostupnou celosvetovou literatúrou.

### Abstrakt č. 8

## DNA VARIANTY A ICH FREKVENCIA V GÉNE MEFV U PACIENTOV S INDIKÁCIOU NA VYŠETRENIE MPS

**RNDr. Lenka WACHSMANNOVÁ, PhD<sup>1</sup>, Mgr. Gabriela REPISKÁ, PhD<sup>2</sup>, Mgr. Gabriela KRASŇANSKÁ<sup>3</sup>, doc. RNDr. Silvia DULANSKÁ, PhD<sup>2,4</sup>, Mgr. Marian BALDOVIČ, PhD<sup>1</sup>, Mgr. Gabriela BLANDOVÁ<sup>1,2</sup>, Mgr. Vladimír ELIÁŠ<sup>1</sup>, RNDr. Michal KONEČNÝ, PhD.<sup>1,3</sup>**

1 -Laboratórium genomickej medicíny, GHC GENETICS SK s.r.o., Vedecký Park UK, Bratislava

2 -Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, Bratislava

3 -Katedra biológie FPV UCM, Trnava

4 -Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

Familiárna stredomorská horúčka (FMF, OMIM 249100) je najčastejšie podmienené autoinflamačné ochorenie, vyskytujúce sa predovšetkým v juhovýchodnom Stredomorí. Výskyt tohto ochorenia v iných častiach sveta je väčšinou viazaný na etnický pôvod z týchto oblastí. Ochorenie je podmienené mutáciami v géne MEFV, ktorý kóduje pyrin/marenostrin proteín, ktorý je zodpovedný za variabilitu vo fenotype. Celkovo bolo doposiaľ do databázy

INFEVERS zapísaných/reportovaných 391 DNA variantov, pričom 63 z týchto variantov je klasifikovaných podľa ACMG kritérií ako patogénnych. DNA varianty v MEFV géne sa najčastejšie nachádzajú v exónoch 2, 3, 5 a 10, pričom najviac patogénnych mutácií sa nachádza v exóne 10, pričom mutácie v tejto oblasti môžu ovplyvniť interakcie proteín-

proteín. Na Slovensku je ochorenie FMF veľmi vzácné, avšak nosičstvo mutácie v MEFV géne je pomerne časté. Pomocou metódy MPS sme analyzovali výskytu DNA variantov v géne MEFV a ich frekvenciu. Poznanie zriedka-

vých a/alebo nových mutácií je veľmi dôležité z hľadiska včasnej diagnózy a liečby u pacientov s podozrením na FMF.

Štúdia je podporená grantom APVV-20-0070.

### Abstrakt č. 9

## EPI-CBLC: EPIMUTÁCIA V PROMÓTORE MMACHC AKO PRÍČINA PORUCHY METABOLIZMU VITAMÍNU B12

**RNDr. Martina ŠKOPKOVÁ, PhD<sup>1</sup>, MUDr. Silvia DALLEMULE<sup>2</sup>, MUDr. Katarína BRENNEROVÁ<sup>3</sup>, RNDr. Robert PETROVIČ, PhD 2, , RNDr. Daniela GAŠPERÍKOVÁ, DrSc.<sup>1</sup>**

1 Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

2 Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

3 Detská klinika NÚDCH, Bratislava

Metylmalónová acidémia (MMA) je skupinou autozomálne recesívnych ochorení, ktoré vznikajú v dôsledku porušenia funkcie enzýmov spracúvajúcich metylmalonát, intermediárny metabolit pri metabolizme rozvetvených aminokyselín, ale aj v dôsledku porúch intracelulárneho metabolizmu vitamínu B12. V takomto prípade môže byť MMA spojená s homocystinúriou, a to v závislosti od úrovne postihnutia metabolickej dráhy kobalamínu. To je aj prípad mutácií v géne MMACHC, ktoré spôsobujú kombinovanú metylmalónovú acidúriu a homocystinúriu typu CblC. Okrem bialelických mutácií v géne MMACHC, môže byť MMA typu CblC spôsobená aj v dôsledku špecifických mutácií v géne PRDX1, ktorý je v genóme lokalizovaný downstream od génu MMACHC a je orientovaný v opačnom smere. Mutácie v géne PRDX1, ktoré spôsobia vznik aberantného transkriptu pokračujúceho až do oblasti promótoru génu MMACHC, zapríčinja jeho metyláciu, v dôsledku čoho dôjde k zníženej expresii tejto alely (tzv. epi-CblC typ). V prezentácii popíšeme prípad pacientky s bio-

chemicky diagnostikovanou metylmalónovou acidémiou a homocystinúriou, kde sme vo virtuálnom paneli génov spojených s MMA zistili prítomnosť známeho patogénneho variantu c.271dup v géne MMACHC v heterozygotnom stave v kombinácii so zatiaľ nepopísaným heterozygotným variantom c.599G>A v géne PRDX1 spôsobujúcim zmenu stop kodónu (TGA) na iný stop kodón (TAA). Patogenitu tohto variantu sme potvrdili pomocou metylačne špecifickej PCR ako aj pomocou sekvenovania bisulfitom modifikovanej DNA, ktorými sme potvrdili metyláciu promótoru génu MMACHC. Pomocou sekvenovania RNA sme taktiež potvrdili prítomnosť aberantného transkriptu z génu PRDX1 zasahujúceho promótoru génu MMACHC. Potvrdenie tejto diagnózy u pacientky má dosah na terapiu jej ochorenia, keďže v prípade CblC typu metylmalónovej acidúrie a homocystinúrie je indikovaná intenzívna parenterálna liečba hydroxokobalamínom.

Grantová podpora: APVV 17-0296, APVV 22-0257

## X-VIAZANÁ MYOTUBULÁRNA MYOPATIA: GENOTYPOVO-FENOTYPOVÉ KORELÁCIE A VYUŽITIE FACE2GENE NA STANOVENIE DIAGNÓZY.

**MUDr. Katarína KUŠÍKOVÁ<sup>1</sup>, doc. Mgr. Andrea ŠOLTÝSOVÁ, PhD.<sup>2,3</sup>, doc. Mgr. Andrej FICEK, PhD.<sup>2</sup>, RNDr. Martina ŠKOPKOVÁ, PhD.<sup>4</sup>, RNDr. Daniela GAŠPERÍKOVÁ, DrSc.<sup>4</sup>, Mgr. Jana ZÍDKOVÁ, Ph.D.<sup>5</sup>, doc. RNDr. Lenka FAJKUSOVÁ, CSc.<sup>5</sup>, MUDr. Nina LENHÁRTOVÁ<sup>6</sup>, doc. MUDr. Miriám KOLNÍKOVÁ, PhD.<sup>7</sup>, Johannes MAYR<sup>7</sup>, Ognian KALEV<sup>8</sup>, Serge WEIS<sup>8</sup>, Denisa WEIS<sup>9</sup>**

1 Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH v Bratislave, Slovensko

2 Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Slovensko

3 Ústav klinického a translačného výskumu BMC SAV, Bratislava, Slovensko

4 Ústav experimentálnej endokrinológie BMC SAV, Bratislava, Slovensko

5 Centrum molekulárnej biológie a genetiky, Fakultná nemocnica Brno, Česká republika

6 Oddelenie lekárskej genetiky, Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

7 Pediatrická klinika Fakultnej nemocnice Salzburg, Paracelzovia lekárska univerzita v Salzburgu, Rakúsko

8 Oddelenie neuropatológie Ústavu patológie a neuropatológie, Neuromed Campus, Univerzitná nemocnica Jána Keplera, Lekárska fakulta Univerzity Jána Keplera, Linz, Rakúsko

9 Inštitút lekárskej genetiky, Univerzitná nemocnica Jána Keplera, Linz, Rakúsko

**Úvod:** X-viazaná myotubulárna myopatia (skr. XLMTM) je zriedkavé neuromuskulárne ochorenie (skr. NMD) s prevalenciou 1:50 000. Vzniká v dôsledku dysfunkcie myotubulárinu (gén MTM1, lokus Xq28) v kostrovom svale, ktorá vedie k rozvoju myopatického fenotypu. Ťažká (klasická) forma sa prezentuje globálnou hypotóniou, areflexiou, respiračnou insuficienciou s potrebou umelej pľúcnej ventilácie. Je asociovaná s vysokou mierou mortality v novorodeneckom období a rôznym vyjadrením kraniofaciálnych ako aj skeletálnych znakov. Pre ľahkú formu je naopak charakteristický postupný rozvoj myopatie v adolescencii, resp. v dospelosti, prejavujúci sa rôznou dĺžkou prežívania. Napriek masívnemu rozvoju a dostupnosti molekulovo-genetických metód ostáva XLMTM v mnohých prípadoch

nerozpoznaným ochorením. Rovnako genotypovo-fenotypové korelácie pre toto ochorenie nie je sú v literatúre jednoznačné. Cieľom našej práce bolo zostavenie genotypovo-fenotypových korelácií na súbore 427 pacientov s XLMTM a vytvorenie kompozitnej fotografie pomocou Face2Gene Research za účelom stanovenia rýchlejšej a neinvazívnej diagnostiky XLMTM ochorenia.

**Metódy:** Vypracovali sme retrospektívnu štúdiu na súbore všetkých doposiaľ publikovaných XLMTM nepríbuzných pacientov s uvedenou klinickou formou ochorenia a variantom v géne MTM1 (vyhľadávanie pomocou databázy PubMed) a novodiagnostikovaných pacientov s XLMTM v spolupráci s pracoviskami na Slovensku, Českej republike a v Rakúsku. Pomocou IBM SPSS 28 Statistic Software sme

hodnotili korelácie závažnosti fenotypu s typom zisteného variantu, s konkrétnou doménou v géne MTM1 (PH-GRAM, RID, PTP/DSP a SID) a súvislosť s nonsense-mediated mRNA decay. Na hodnotenie tvárových znakov sme využili platformu Face2Gene Research ([www.face2gene.com](http://www.face2gene.com); FDNA Inc., USA).

**Výsledky práce:** Hodnotením súboru  $n=427$  pacientov sme zistili, že varianty skracujúce výsledný proteín sú významne asociované s ťažkým fenotypom ( $p < .001$ ) ako aj frameshift ( $p < .001$ ), nonsense ( $p = .006$ ) a in/del varianty ( $p = .036$ ). Naopak missense varianty sú významne asociované s ľahkým a stredne ťažkým fenotypom ( $p < .001$ ).

Iné významné korelácie (so špecifickou doménou či nonsense mediated mRNA decay) sme nezistili. Tvárové znaky u XLMTM pacientov sú významne odlišné v porovnaní so zdravými kontrolami ( $p = .002$ ).

**Záver:** Na základe prezentovaných dát môžeme predpokladať ťažký fenotyp u XLMTM pacientov s variantom typu frameshift, nonsense či in/del. Missense varianty sú naopak asociované s ľahkým, resp. stredne ťažkým fenotypom. Analýza tvárovej dysmorfie prostredníctvom [www.face2gene.com](http://www.face2gene.com) sa preukázala ako efektívna metóda pre včasné stanovenie diagnózy.

*Abstrakt č. 11*

## **PORUCHA GÉNU PAX2 AKO PRÍČINA FAMILIÁRNEJ FOKÁLNEJ SEGMENTÁLNEJ GLOMERULOSKLERÓZY.**

**Mgr. Lucia JANEČKOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. Katarína SKALICKÁ, PhD., MPH<sup>1</sup>, Mgr. Veronika KRAJČOVIČOVÁ, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Gabriela HRČKOVÁ<sup>2</sup>, MUDr. Eva LACKOVÁ, PhD.<sup>3</sup>, prof. MUDr. Ľudmila PODRACKÁ, CSc.<sup>2</sup>**

*1* Laboratórium klinickej a molekulovej genetiky Detskej kliniky LFUK a NÚDCH, Bratislava

*2* Detská klinika LFUK a NÚDCH, Bratislava

*3* II. Interná klinika SZU, Fakultná nemocnica s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

**Úvod do problému:** Familiárna fokálna segmentálna glomeruloskleróza (FSGS) je súčasťou spektra dedičných glomerulopatií, u ktorých je typická histologická prezentácia závislá od veku nástupu, funkcie zodpovedného génu a génových produktov, ako aj iných faktorov. Ochorenie je charakteristické vysokou mierou genetickej heterogenity a môže byť spôsobené poruchami vo veľkom počte génov kódujúcich proteíny nevyhnutné pre normálnu štruktúru alebo funkciu podocytov.

**Súbor a metodiky:** Genetické vyšetrenie

realizované formou sekvenovania novej generácie s následnou analýzou génov asociovaných s FSGS a steroid-rezistentným nefrotickým syndrómom (SRNS) je vhodnou diagnostickou voľbou pre rýchle stanovenie diagnózy a následný liečebný manažment. Cieľom vyšetrenia bolo identifikovať príčinu familiárnej formy FSGS v rodine probandy s autozómovo-dominantným typom dedičnosti.

**Výsledky:** Sekvenačnou analýzou sme identifikovali heterozygotný variant v géne PAX2,

ktorý bol príčinou vzniku ochorenia v rodine probandky. Varianty v géne PAX2 spôsobujú syndróm renálneho kolobómu, ktorý predstavuje renálne syndrómové ochorenie zahŕňajúce retinálny kolobóm a senzorineurálnu stratu sluchu. Gén PAX2 zohráva aj kauzálnu úlohu pri vzniku familiárnej formy SRNS s autozomálne

dominantným typom dedičnosti a nástupom FSGS v detskom veku.

**Záver:** Cieľom našej prezentácie bude predstaviť kazuistiku rodiny s familiárnou FSGS spôsobenou kauzálnym variantom v géne PAX2, ktorý bol identifikovaný celoexómovým sekvenovaním.

*Abstrakt č. 12*

## MONOALELICKÁ VARIANTA ALG5 A PORUCHA GLYKOSYLACE PROTEINŮ VE DVOU RODINÁCH S ATYPICKOU KOMBINACÍ POLYCYSTÓZY A TUBULOINTERSTICIÁLNIHO POŠKOZENÍ LEDVIN

**Mgr. Martina ŽIVNÁ, PhD.<sup>1,6</sup>, Tereza KMOCHOVÁ<sup>1</sup>, ELHUSSEIN A. E. ELHASSAN<sup>2,3</sup>,  
Veronika BAREŠOVÁ<sup>1</sup>, Katherine BENSON<sup>4</sup>, Petr VYLEŤAL<sup>1</sup>, Neil K. FENNELLY<sup>5</sup>,  
Anthony DORMAN<sup>5</sup>, Kateřina HODAŇOVÁ<sup>1</sup>, Hana HARTMANNOVÁ<sup>1</sup>, Helena HŮLKOVÁ<sup>1</sup>,  
Aleš HNÍZDA<sup>1</sup>, Jana SOVOVÁ<sup>1</sup>, Helena TREŠLOVÁ<sup>1</sup>, Kendrah K. KIDD<sup>1,6</sup>,  
Anthony J. BLEYER<sup>1,6</sup>, Peter J. CONLON<sup>2,3</sup>, Stanislav KMOCH<sup>1,6</sup>**

*1 Laboratoř pro výzkum vzácných nemocí, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze;*

*2 Department of Nephrology and Transplantation, Beaumont Hospital, Dublin, Irsko;*

*3 Department of Medicine, Dublin, Royal College of Surgeons in Ireland;*

*4 School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, Royal College of Surgeons, Dublin, Irsko;*

*5 Department of Pathology, Beaumont Hospital, Dublin, Irsko*

*6 Section on Nephrology, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, USA*

Cílem této práce bylo objasnit genetickou příčinu a charakterizovat klinické, biochemické a molekulárně patologické koreláty ve dvou rodinách s autosomálně dominantním chronickým onemocněním ledvin. Ve studovaných rodinách dochází u pacientů po 50. roce života k postupné ztrátě funkce ledvin s různě rozsáhlou polykystózou a poškozením tubulointersticia. Celoexomové sekvenování 8 postižených probandů odhalilo vzácnou heterozygotní variantu ALG5 (chr13: 37569565; G-A, c.235C>T)). Sangerovo sekvenování následně odhalilo

v rodinách dalších 15 heterozygotních jedinců a 15 jedinců s normálním genotypem. Ultrazvukové vyšetření bylo provedeno u 19 heterozygotů. Cysty byly nalezeny v ledvinách a játrech u 7 jedinců (68.6±14.4 let); výhradně v ledvinách u 7 jedinců (55.1±15.8 let) a nebyly nalezeny u 5 jedinců (46.8±15.6 let). Postižení funkce ledvin je věkově závislé. Nalezená varianta kóduje aminokyselinovou záměnu p.Arg79Trp dolichylfosfát-β-glukosyltransferasy (ALG5). In silico analýza ukázala, že záměna polárního argininu za nepolární tryptofan může zásadně ovlivnit



konformáci aktívneho miesta a biologickou funkci enzýmu, ktorý sa fyziologicky nachádza v membráne endoplazmatického retikula (ER), kde sa podieľa na biosyntéze dolichol-fosfát-glukosy a zaisťuje proces glykosylácie a maturácie řady glykoproteínů v buňkách. V souladu s tímto předpokladem prokázalo imunohistochemické vyšetření ledvinných biopsií heterozygotních jedinců abnormální lokalizaci významného podílu ALG5 v Golgiho aparátu všech typů ledvinných buněk. Obecnou poruchu glykosylácie proteinů naznačila abnormální lokalizace glykofosfatidy-

linositol kotveného (GPI) N-glykosylovaného uromodulínu v ER buněk Henleho klíčky vedoucí k ~70% snížení množství uromodulínu v plasmě a moči, tedy nálezům charakteristickým pro pacienty s autozomálně dominantním tubulointerstiálním onemocněním ledvin způsobeným mutacemi v UMOD. ALG5 se tak spolu s GANAB, DNAJB11, ALG8 a ALG9 řadí k proteinům jejichž monoalelické mutace vedou ke změně buněčné lokalizace mutovaného proteinu, poruše biosyntézy glykoproteinů, cystogenezi a progresivnímu tubulointerstiálnímu postižení ledvin.

---

### Abstrakt č. 13

## AUTOZÓMOMO RECESÍVNA POLYCYSTICKÁ CHOROBA OBLIČIEK - KLINICKÁ A GENETICKÁ CHARAKTERISTIKA PACIENTOV Z ČESKA A SLOVENSKA

**MUDr. Gabriela HRČKOVÁ<sup>1</sup>, MUDr. Gabriel KOLVEK, PhD<sup>2</sup>, Květa BLÁHOVÁ<sup>3</sup>, doc. MUDr. Filip FENCL Ph.D.<sup>3</sup>, Miroslava BRNDIAROVÁ<sup>4</sup>, RNDr. Katarína SKALICKÁ PhD.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Ludmila PODRACKÁ, CSc.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Tomáš SEEMAN, CSc.<sup>3,5</sup>**

1 Detská klinika LF UK a NÚDCH Bratislava, SR

2 Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN Košice, SR

3 Pediatrická klinika Univerzity Karlovy Praha, 2.lékařská fakulta, ČR

4 Detská klinika, Jesseniova LF UK, Univerzitná nemocnica Martin, Martin, SR

5 Dětská klinika Ludwig-Maximilianovy Univerzity Mnichov, SRN

**Úvod:** Autozómovo recesívna polycystická choroba obličiek (ARPKD) je závažné zriedkavé, geneticky podmienené ochorenie s vysokou morbiditou a mortalitou. Cieľom práce bolo klinicky a geneticky charakterizovať súbor pacientov s ARPKD na Slovensku a v Česku. Metódy: V retrospektívnej štúdií boli zaradení pacienti s ARPKD sledovaní v detských nefrologických centrách na Slovensku a v Česku v rokoch 1993 – 2021. Diagnóza bola stanovená na základe typického ultraso-

nografického nálezu obličiek a negatívneho ultrasonografického nálezu obličiek u oboch rodičov. U 54 pacientov bolo realizované molekulové vyšetrenie génu PKHD1. Údaje pacientov boli zaznamenané z lekárskej dokumentácie (anamnestické údaje, ultrasonografia obličiek a pečene, funkcia obličiek a pečene, krvný tlak, echokardiografické vyšetrenie, výsledok genetického vyšetrenia).

**Výsledky:** Do štúdie bolo zaradených 72 pacientov (43 z ČR a 29 zo SR, 40 chlapcov

a 32 dievčat). Diagnóza ARPKD bola stanovená pre- a perinatálne u 40 detí (55%), v doječenskom veku u 15 detí (21%) a vo veku >1 rok u 17 detí (24%). U 16 detí (22%) bol prenatálne zistený oligo-anhydramnion, 9 detí (12,5%) vyžadovalo po narodení umelú pľúcnu ventiláciu. Antihypertenzíva užívalo 72% pacientov. Hypertrofia ľavej komory sa potvrdila u 14 pacientov. Fibróza pečene bola na USG opísaná u 52 (85%) pacientov. Ezofágové varixy boli zistené u 23 (38%) detí, s ezofágovým krvácaním u 8 (11%) z nich. Počas sledovaného obdobia 20 (27%) pacientov dosiahlo terminálne štádium chronickú obličkovú chorobu, z nich 7 podstúpilo transplantáciu obličky. Transplantáciu pečene nevyžadovalo žiadne dieťa. Mortalita ochorenia bola 18% (13 pacientov). Medián veku úmrtia bol 0,5 rokov (0-14,8 rokov). Genetické vyšetrenie s analýzou génu PKHD1 malo 54/72 (75%) pacientov. U 5 bola informatívna väzbová analýza, ktorá poukazovala na postihnutie génu PKHD1. Metódou priameho sekvenovania a/alebo NGS a metódou MLPA bolo vyšetrených 49 pacientov zo 44 rodokmeňov. Iba u 1 pacienta bol výsledok negatívny, bez nálezu jediného variantu; u 3 pacientov bol zistený iba 1 variant, dva

a viac variantov bolo potvrdených u 45 pacientov (40 rodokmeňov). Identifikovaných bolo spolu 39 rôznych variantov. Najčastejšie sa vyskytovali c.107C>T, p.Thr36Met (na 18 alelách), c.8870T>C, p.Ile2957Thr (na 5 alelách) a c.8114delG, Gly2705Valfs\*11 (na 4 alelách). Dve tretiny variantov boli typu missense, tretina variantov bola typu frameshift a nonsense, delécia exónov 61-67 sa potvrdila u 2 pacientov. Sedem variantov je v tejto práci opísaných prvýkrát. Kombinácia 2 terminálnych variantov, ktorá má podľa literatúry neonatálne letálny efekt sa v súbore pacientov nevyskytovala. Nebol pozorovaný horší priebeh ochorenia u pacientov s dvoma missense variantami oproti pacientom s kombináciou missense a terminálneho variantu. Taktiež sme nezaznamenali horšiu renálnu prognózu u pacientov s kauzálnymi variantami na pozícii aminokyselín 709-1837.

**Záver:** Hoci výsledky spoločnej česko-slovenskej štúdie potvrdzujú, že ARPKD je stále ochorenie s veľmi závažným postihnutím obličiek a pečene, s vysokou kardiovaskulárnou morbiditou a vysokou mortalitou už v detskom veku, genotyp ochorenia zatiaľ vo väčšine prípadov neumožňuje jednoznačne odhadnúť prognózu.

*Abstrakt č. 14*

## GENETICKÉ PRÍČINY SYNDRÓMOVEJ SENZORINEURÁLNEJ PORUCHY SLUCHU

**RNDr. Silvia BORECKÁ, PhD.<sup>1</sup>, doc. MUDr. RNDr. Lukáš VARGA, PhD.<sup>1,2</sup>,  
Mgr. Marek SKLENÁR<sup>1</sup>, Mgr. Klaudia CIPKOVÁ<sup>1</sup>, MUDr. Diana UGOROVÁ<sup>2</sup>,  
RNDr. Martina ŠKOPKOVÁ, PhD.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Milan PROFANT, CSc.<sup>2</sup>,  
RNDr. Daniela GAŠPERÍKOVÁ, DrSc.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava,

<sup>2</sup> Klinika otorinolaryngológie, chirurgie hlavy a krku LF UK a UNB Bratislava

**Úvod:** Syndrémové poruchy sluchu (PS) predstavujú heterogénnu skupinu dedičných ochorení a prejavujú sa okrem PS aj poškodením inej orgánovej sústavy. V súčasnosti je známych viac ako 600 syndrémov, ktoré sú asociované s poškodením sluchu. Cieľom našej štúdie bolo zistiť spektrum syndrémovej PS v sledovanom súbore pacientov.

**Metódy:** Pacienti s podozrením na syndrémovú PS boli vybraní z DNA banky Laboratória DIABGENE, ktorá obsahuje vzorky od 1147 probandov s PS zozbierané v rokoch 2010-2023. Príčina PS bola stanovená pomocou cieľného sekvenovania podľa Sangera, MLPA analýzou, z celoexómového sekvenovania a následného klinického (re) hodnotenia. Vo vybraných prípadoch bola patogenita variantov s neznámym významom potvrdená pomocou funkčných štúdií.

**Výsledky:** Molekulárno-genetickými metódami sa nám podarilo identifikovať 69 probandov so syndrémovou poruchou sluchu. Táto zahŕňala 17 rôznych syndrémov a 26 rôznych kauzálnych génov. Najčastejším syndrémom v testovanom súbore bol Usherov syndrém (17,4 % zo všetkých pacientov so syn-

drémovou PS), branchio-otorenálny syndrém (15,9 %), Pendredov syndrém resp. PS spojená so zväčšeným vestibulárnym akveduktom (11,6 %), MIDD/MELAS syndrém (11,6 %), Waardenburgov syndrém (10,1 %), CHARGE syndrém a syndrém DIS (Deafness-infertility syndrome) (7,2 %). Najčastejšie boli identifikované patogénne varianty v géne EYA1 (9 probandov), SLC26A4 (8 probandov) a rovnako u 8 probandov sme identifikovali mitochondriálny variant m.3243A>G spôsobujúci syndrém MIDD/MELAS. Najviac heterogénny syndrém predstavoval Usherov syndrém, na vzniku ktorého sa podieľali gény ABHD12, ADGRV1, CDH23, CLRN1, MYO7A a USH2A. Patogénny charakter doteraz nepublikovaných variantov v géne EYA1 ovplyvňujúcich splicing pre-mRNA bol potvrdený mini-gene testom. Záver: Podarilo sa nám identifikovať genetickú príčinu PS u pacientov so syndrémovou poruchou sluchu. Naše výsledky ukázali potrebu komplexnej analýzy DNA (sekvenovanie celého exómu/genómu) s cieľom zvýšiť úspešnosť diagnostiky syndrémových PS.

**Podporené:** APVV-20-0236, APVV-21-0473 a VEGA 1/0572/21

## KLINICKÁ GENETIKA II.

Abstrakt č. 15

**HYPOFOSFATÁZIA – MOŽNOSTI GENETICKEJ A BIOCHEMICKEJ DIAGNOSTIKY****RNDr. Robert PETROVIČ, PhD<sup>1</sup> M. FISCHEROVÁ,<sup>1</sup> doc. MUDr. Ján CHANDOGA, CSc<sup>2</sup>***1 Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava*

Hypofosfatázia patrí medzi zriedkavé dedičné metabolické ochorenia s defektnou mineralizáciou skeletu a zubov pri ktorej sú zistené nízke aktivity sérovej tkanivovo-nešpecifickej alkalické fosfatázy (TNSALP). V európskej populácii sa odhaduje frekvencia ochorenia približne na 1:100.000. Hypofosfatázia sa podľa klinickej závažnosti rozdeľuje na 3 subtypy: infantilná forma zahŕňajúca aj letálnu perinatálnu formu (OMIM #241500), je spôsobená defektnou skeletálnou mineralizáciou s intrauterinným poškodením plodu. Pri detskej forme (OMIM #241510) je charakteristická porucha mineralizácie spôsobujúca rachitídu, prítomné je predčasné vypadávanie mliečnych zubov a znížená tvorba dentálneho cementu. Pri dospeljej forme zahŕňajúcej aj odontohypofosfatáziu (OMIM #146300) je hlavným prejavom osteomalácia, fraktúry metatarzov a artróza. U ťažkých foriem je dedičnosť autozómovo-recesívneho typu, u ľahších foriem môže byť dedičnosť dominantného i recesívneho charakteru.

Alkalická fosfatáza (ALP-ortofosfor-monooester fosfohydroláza, EC 3.1.3.1) je enzým kódovaný štyrmi génmi (ALPI, ALPLL2, ALPP, ALPL). Tri izoenzýmy sú tkanivovo-špecifické – intestinálny, placentálny

a enzým zárodočných buniek, zatiaľ čo štvrtý enzým je tkanivovo nešpecifický (TNSALP) najviac zastúpený v pečeni, kostnom tkanive a v obličkách. Enzým je metaloproteín a jeho prirodzenými substrátmi sú fosfoetanolamín, pyridoxál-5-fosfát a pyrofosfát.

Gén ALPL kódujúci TNSALP je lokalizovaný na prvom chromozóme v oblasti 1p36.1-34. Je dlhý 60 kb, pozostáva z 12.exónov a kóduje proteín s dĺžkou 507 aminokyselín.

Na našom pracovisku je biochemické stanovenie diagnózy založené na určení výrazne zníženej aktivity alkalické fosfatázy v sére, zvýšených hladinách pyridoxál-5'-fosfátu (PLP) v sére a zvýšených koncentráciách fosfoetanolamínu (PEA) v sére aj v moči. Molekulárna diagnostika génu ALPL je vykonávaná pomocou sekvenčnej analýzy všetkých kódujúcich exónov. Doposiaľ sme na úrovni DNA diagnostikovali hypofosfatáziu u viac ako 20 pacientov s európskych krajín (5 zo SR).

Enzýmová substitučná terapia je založená na intravenóznom podávaní rekombinantného enzýmu (alfa asfotázy), pričom monitorovanie efektu liečby je možné sledovaním biomarkera (PLP) v krvi pacienta.

## ZAJÍMAVÉ KAZUISTIKY ZACHYCENÉ V RÁMCI VYŠETŘENÍ NGS PANELŮ KOSTNÍCH ANOMÁLIÍ A VROZENÉ PORUCHY SLUCHU

**Mgr. Petra TVRDÁ<sup>1</sup>, Doc. MUDr. Pavlína PLEVOVÁ, Ph.D.<sup>1</sup>, Mgr. Petra PORUBOVÁ<sup>1</sup>,**

*1 Oddělení lékařské genetiky, Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika*

**Úvod:** Ztráta sluchu je jednou z nejčastějších poruch smyslových orgánů. V současnosti je odhadováno, že incidence výskytu sluchových vad je 3x vyšší, než bylo uváděno ve studiích z počátku 90. let, a přibližně 50% sluchových vad je podmíněno geneticky.

Kostní anomálie jsou velmi heterogenní skupinou onemocnění, která je charakterizována poruchou vývoje kostí. Mohou se vyskytovat izolovaně, např. brachydaktylie, syndaktylie, nebo mohou být součástí syndromů.

**Metodika:** U pacientů bylo provedeno vyšetření pomocí sekvenování nové generace s využitím vlastních NGS panelů: panel kostních anomálií (1029 genů), panel vrozené ztráty sluchu (358 genů).

**Výsledky:** Jednotlivé kazuistiky se týkají vzácných syndromů. V rámci panelu vrozené poruchy sluchu budou prezentovány syndro-

my Donnai – Barrowův, Embergerův a MED-NIK. Z panelu kostních anomálií budou představeny syndromy spinální muskulární atrofie s vrozenými zlomeninami typu 2, mukopolysacharidóza typu IIID, dysplázie hrudníku s krátkými žebry typu 7 s/bez polydaktylie, Wiedemann – Steinerův syndrom, kraniosynostóza s radiohumerálními fúzelemi a dalšími kostními a kraniofaciálními anomáliemi, spondyloepifyzární dysplázie pozdního typu a syndrom mnohočetných exostóz.

**Závěr:** Interpretovaná data ukazují, že spektrum genů týkajících se vrozené ztráty sluchu a kostních anomálií je velmi různorodé. Fenotypová data jednotlivých pacientů jsou nezbytná k určení správné diagnózy a bez kvalitní práce klinických genetiků by bylo stanovení diagnózy velmi obtížné.

## GENETICKÁ DIAGNOSTIKA DETSKÝCH OCHORENÍ PREJAVUJÍCICH SA ZVÝŠENOU KOSTNOU FRAGILITOU

**Mgr. Veronika KRAJČOVIČOVÁ, PhD.<sup>1</sup>, RNDr. Katarína SKALICKÁ, PhD., MPH<sup>1</sup>, MUDr. Ľubica TICHÁ, PhD<sup>3</sup> MUDr. Milan ILČÍK<sup>4</sup>, MUDr. Martina FRIŠTÁKOVÁ, PhD<sup>3</sup>, MUDr. Gabriela HRČKOVÁ<sup>2</sup>, prof. MUDr. Ľudmila PODRACKÁ, CSc.<sup>5</sup>**

*1 Laboratórium klinickej a molekulovej genetiky Detskej kliniky LFUK a NÚDCH*

*2 Ambulancia lekárskej genetiky LFUK a NÚDCH*

*3 Ortopedická klinika LFUK a NÚDCH*

*4 Radiologické oddelenie NÚDCH*

*5 Detská klinika LFUK a NÚDCH*

**Úvod:** Genetické syndrómy asociované s kostnou fragilitou predstavujú rozsiahlu geneticky a klinicky heterogénnu skupinu ochorení s nástupom prejavov v detskom veku. Diferenciálna diagnostika je značne uľahčená metódami sekvenovania novej generácie umožňujúce v jednej analýze vyšetriť celú skupinu génov prípadne všetky gény ľudského genómu. Cieľom našej práce bolo stanoviť genetickú etiológiu kostnej fragility u detských pacientov použitím uvedených metód

**Metódy:** Exómové sekvenovanie sme uskutočnili u 22 detských pacientov s významnou históriou opakovaných zlomenín avšak bez potvrdenej genetickej etiológie. V rámci bioinformatickej analýzy dát sme v prvom kroku analyzovali virtuálny panel všetkých génov asociovaných so vznikom Mendelejských ochorení kostnej fragility. V prípade negatívneho výsledku sme pokračovali komplexnou analýzou génov ovplyvňujúcich vývoj kostí na rôznych úrovniach ich metabolizmu, diferenciácie a vývoja.

**Výsledky:** Kauzálné genetické mutácie sme identifikovali u 9/22 detských pacientov. Klasická forma osteogenesis imperfecta spôsobená mutáciou v géne COL1A1 bola potvrdená u jedného pacienta. U dvoch pacientov sme identifikovali veľmi zriedkavé formy osteogenesis imperfecta typ 19 a 14 s neznámou prevalenciou, ktoré sú celosvetovo popisované len v malom počte kazuistík. V 4 prípadoch boli opakované fraktúry spôsobené poruchami génov vedúcich k vzniku primárnej osteoporózy. U dvoch pacientov sme potvrdili iné genetické syndrómy spojené s kostnou fragilitou a to osteopetrózu a mnohopočetnú epifyzeálnu dyspláziu. V oboch prípadoch sa jedná o veľmi zriedkavé ochorenia.

**Záver:** Výsledky našej práce jasne potvrdili využiteľnosť metód sekvenovania novej generácie v diferenciálnej diagnostike ochorení kostnej fragility u detských pacientov.

*Abstrakt č. 18*

## ČASNÁ MOLEKULÁRNĚ GENETICKÁ DIAGNOSTIKA SPONDYLOMETAFYZÁRNÍ DYSPLÁZIE – TYP KOZLOWSKI

**MUDr. Šárka ČERNÁ<sup>1</sup>, MUDr. Jana LAŠŤŮVKOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. Daniela ZEMKOVÁ CSC.<sup>2</sup>, MUDr. Jan ČERNÝ<sup>3</sup>, prof. MUDr. Ivo MAŘÍK, CSc., FABI<sup>4,5</sup>**

1 Oddělení lékařské genetiky, Masarykova nemocnice, Ústí n/L

2 Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

3 Ortopedická klinika, Univerzita J. E. Purkyně, Masarykova nemocnice, Ústí n/L

4 Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, s. r. o., Praha

5 Fakulta zdravotnických studií - Západočeská univerzita v Plzni

Prezentujeme případ 21letého pacienta a jeho 2leté dcery s diagnózou Spondylometafyzární dysplázie, typ Kozlowski (SMDK). Diagnóza byla u pacienta stanovena na základě klinických a radiologických známek v roce 2006

(věk 5 let) a v roce 2022 byla poté molekulárně geneticky potvrzena. Vyšetření u něj i u jeho dcery prokázalo patogenní variantu c.1781G>A - p.(Arg594His) exonu 11 genu TRPV4 v heterozygotním stavu. Tato varin-

ta byla již opakovaně popsána jako příčina SMDK. Příznaky onemocnění mají taktéž otec a 3 bratři pacienta, což potvrzuje autozomálně dominantní typ dědičnosti.

Spondylometafyzární dysplázie, typ Kozłowski, je velmi vzácné onemocnění, které bylo až donedávna diagnostikováno pouze na základě klinických příznaků. Roku 2009 Kozłowski et al. identifikoval heterozygotní missense mutaci v genu TRPV4 u 6 pacientů s příznaky SMDK. Typické známky onemocnění, jako platyspondylie a rozšíření metafyz

dlouhých kostí, se začínají vyvíjet v prvním roce života. V dětském věku je také přítomen opožděný kostní věk, kyfoskolióza, pectus carinatum, široké lopaty kostí kyčelních, prostorné, horizontální jamky femurů a rozšířené epifyzy proximálních femurů. V dospělosti pacienti dosahují výšky 130-150 cm a již v časném dospělém věku u nich začíná časná sekundární osteoartróza. Intelekt je u pacientů typicky normální a žádné další orgánové vady nejsou přítomny.

*Abstrakt č. 19*

## ODHALENIE GENETICKEJ PRÍČINY KOMPLEXNÝCH DETSKÝCH NEUROVÝVOJOVÝCH PORÚCH

**RNDr. Katarína SKALICKÁ, PhD., Mgr. Veronika KRAJČOVIČOVÁ, PhD., S. ŠKULCOVÁ, doc. MUDr. Miriam KOLNÍKOVÁ, PhD., MUDr. Katarína KUŠÍKOVÁ, O. HAMIDOVÁ, MUDr. Gabriela HRČKOVÁ**

1 Laboratórium klinickej a molekulovej genetiky Detskej kliniky LFUK a NÚDCH

2 Klinika detskej neurológie LFUK a NÚDCH

3 Ambulancia lekárskej genetiky Detskej kliniky LFUK a NÚDCH

**Úvod:** Neurovývojové poruchy predstavujú skupinu ochorení prejavujúce sa v období ranného detstva, ktoré ovplyvňujú fungovanie mozgu a neurologický vývoj, čo spôsobuje ťažkosti v sociálnom, kognitívnom a emocionálnom fungovaní. Vysoká miera komorbidity, genetickej heterogenity, ako aj komplexnosť jednotlivých symptómov výrazne komplikuje stanovenie jednoznačnej diagnózy.

**Metódy:** Súbor 10 detských pacientov s komplexným klinickým obrazom ochorenia zahŕňajúcim oneskoreným psychomotorický vývoj, poruchy autistického spektra s expresívnou poruchou reči, vývojovou poruchou intelektu, prudkou neuromuskulárnou symptomatológiou a epilepsiou. Štandardný diagnostický

algoritmus v zmysle vyšetrenia karyotypu, array CGH, génu FMR1, panelu génov spojených s autizmom a neuromuskulárnymi ochoreniami nevedli k stanoveniu diagnózy. Na našom pracovisku bolo realizované celoexómové sekvenovanie na prístroji NextSeq 550 (Illumina) s bioinformatickou analýzou génov vybraných reverzným fenotypovaním použitím softvéru Congenica (GeneTICA), ako aj virtuálneho panelu génov spojených s poruchami intelektu.

**Výsledky:** Komplexnou analýzou dát získaných celoexómovým sekvenovaním a analýzou virtuálneho panelu génov asociovaných so syndrómami prejavujúcimi sa poruchami intelektu sme stanovili genetickú diagnózu u všetkých 10 pacientov. Vo väčšine prípadov sa jednalo o veľmi zriedkavé ochore-

nia s prevalenciou 1 : 1 000 000. U chlapcov dominovali ochorenia s X-viazaným typom dedičnosti. V ostatných prípadoch sa jednalo o ochorenia s autozómovo-dominantnou dedičnosťou. Gény asociované so vznikom uvedených komplexných neurologických porúch predstavovali kľúčové regulátory signálnych dráh, transkripcie, transportéry iónových kanálov a modulátory chromatinu.

**Záver:** Genetická diagnostika komplexných neurovývinových porúch je veľmi náročná z dôvodu výskytu komorbidít brániacej jednoznačnej selekcii primárnych a sekundárnych klinických prejavov ochorenia. Stanovenie jednoznačnej diagnózy tak vyžaduje individuálny, personalizovaný a komplexný diagnostický prístup vedúci k rýchlemu stanoveniu diagnózy.

*Abstrakt č. 20*

## ZRIEDKAVÉ GENETICKY PODMIENENÉ NEUROVÝVINOVÉ PORUCHY – KAZUISTIKY DETSKÝCH PACIENTOV

**MUDr. Petra DRENČÁKOVÁ<sup>1</sup>, MUDr. Mária GIERTLOVÁ, PhD.<sup>1</sup>, RNDr. Renáta ZEMJAROVÁ MEZENSKÁ<sup>2</sup>, Mgr. Anita VASKÁ, PhD.<sup>2</sup>, Marie ZIKÁNOVÁ<sup>3</sup>, Mgr. Lenka NOSKOVÁ, PhD.<sup>3</sup>, Mgr. Viktor STRÁNECKÝ, PhD.<sup>3</sup>, prof. Ing. Stanislav KMOCH, CSc.<sup>3</sup>, RNDr. Hana ZELINKOVÁ, PhD.<sup>2</sup>, RNDr. Michaela MATÚŠOVÁ<sup>2</sup>, Angela BARANOVÁ<sup>4</sup>, Andrea ZÁHORSKÁ<sup>4</sup>**

*1 Genetická ambulancia Unilabs Košice*

*2 Laboratórium lekárskej genetiky Unilabs Bratislava*

*3 Laboraťor pro studium vzácných nemocí, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu I. LK UK a VFN v Praze*

*4 Oddelenie detskej neurológie DFN Košice*

Geneticky podmienené neurovývinové poruchy sú veľkou skupinou porúch nervovej sústavy s rôznymi fenotypovými prejavmi a veľmi veľkou genetickou variabilitou. Spoločným znakom týchto ochorení je porucha vývinu mozgu, jeho štruktúry a funkcie s neschopnosťou dosiahnuť niektoré míľniky v kognitívnom, emocionálnom alebo motorickom vývine. Patria tu ochorenia s prejavmi duševnej zaostalosti, globálnym vývinovým oneskorením, komunikačnými poruchami, poruchami autistického spektra, ADHD aj neurovývinové motorické poruchy a poruchy učenia. V prvej kazuistike popisujeme 16-mesačnú probandku s ťažkou globálnou svalovou

hypotóniou, makrocefáliou, megalencefáliou a závažným zaostávaním v psychomotorickom vývine. Molekulárno-genetickým vyšetrením sme u nej potvrdili patogénny variant c.598G>A p.(Glu200Lys) a pravdepodobne patogénny variant c.590A>G p.(Glu197Gly) v géne PPP2R5D v heterozygotnom stave v polohe cis de novo pôvodu, čím sme u probandky potvrdili PPP2R5D-asociovanú neurovývinovú poruchu. V druhej kazuistike sme sa venovali 3,5-ročnému chlapcovi s ťažkou mentálnou retardáciou, závažným zaostávaním v psychomotorickom vývoji, ťažkou mikrocefáliou, epilepsiou, nízkym vzrastom, faciálnou dysmorfiou a vrod-



nou chybou srdca. U probanda bola celoxómovým vyšetrením potvrdená neurovývinová porucha s epilepsiou, mikrocefáliou a abnormalitami mozgu (NEDSMB) spôsobená pravdepodobne patogénnym variantom c.1555C>T p.(Arg519Ter) v géne PPFIBP1 v homozygotnom stave. Tretím pacientom je 9-ročný chlapec so stredne ťažkou duševnou zaostalosťou, globálnym zaostávaním v psychomotorickom vývine a absenciou vývinu reči, u ktorého sme potvrdili KCNQ3-asociovanú neurovývinovú poruchu s patogénnym variantom c.689G>A p.(Arg230His) v géne KCNQ3 v heterozygotnom stave de novo pôvodu. V nasledujúcej kazuistike je naším pacientom 6-mesačný chlapec so závažným zaostávaním v psychomotorickom vývine, hypotóniou, oneskorenou myelinizáciou bielej hmoty a centrálnou hypotyreózou, u ktorého bol celoxómovým sekvenovaním pot-

vrdený de novo patogénny variant c.940C>T p.(Arg314) v géne SLC16A2 spojený s Allan-Herndon-Dudleyho syndrómom. V piatej kazuistike popisujeme 7-ročné dievča s nízkym vzrastom, stredne závažnou duševnou zaostalosťou a globálnym zaostávaním v psychomotorickom vývoji s X-viazanou dominantnou syndrómovou poruchou vývinu intelektu s patogénnym variantom c.9209G>A p.(Arg307His) v géne HUWE1 v heterozygotnom stave de novo pôvodu. Neurovývinové poruchy sa vyznačujú obrovskou genetickou heterogenitou a na ich diagnostiku je často nutné vyšetrenie širokých NGS panelov alebo celoxómové sekvenovanie. Poznanie etiológie môže mať veľký prínos pre manažment pacienta, efektivitu liečby, prognózu a genetickú konzultáciu so stanovením rizika opätovného výskytu ochorenia v rodine pacienta.

#### Abstrakt č. 21

## ZAJÍMAVÉ PŘÍPADY ETNICKY SPECIFIKÝCH VARIANT IDENTIFIKOVANÝCH POMOCÍ EXOMOVÉHO/ GENOMOVÉHO SEKVENOVÁNÍ.

**Mgr. Lenka. NOSKOVÁ, PhD.<sup>1</sup> M. ZIKÁNOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Viktor STRÁNECKÝ, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Mária GIERTLOVÁ, PhD.<sup>2</sup>, MUDr. Zuzana MAŽERIKOVÁ<sup>2</sup>, MUDr. Petra DRENČÁKOVÁ<sup>2</sup>, J. ŠALIGOVÁ<sup>3</sup>, L. POTOČŇÁKOVÁ<sup>3</sup>, prof. Ing. Stanislav KMOCH, CSc.<sup>1</sup>**

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

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

3 Ambulancia lekárskej genetiky, Unilabs Slovensko s.r.o., Košice

4 Detská fakultná nemocnica a LF UPJŠ v Košiciach

**Úvod:** Nezanedbateľnou časťou pacientov so vzácnymi ochoreniami, u ktorých v našej laboratórii provádime genomické analýzy, tvoria pacienti romského etnika. Analýzy sú komplikované predovšetkým nedostatkom informácií

o genetickej variabilite tejto izolovanej a relatívne homogénnej menšinovej populácie

**Metody:** Pro studium ochorenia neznámej etiologie využívame ako metódu prvej voľby exomové sekvenovanie, ktoré môže byť ná-

sledováno celogenomovým sekvenováním či analýzou transkriptomu

**Výsledky:** V rámci genomických analýz jsme během posledních deseti let identifikovali několik etnicky specifických kauzálních variant u pacientů romského etnika v genech ADAM22, BBOX1, LBOX1, PDHX, EXOSC3, GPD1, SERPINC1. V příspěvku bude prezentován nálezh vzácné etnicky specifické varianty v genu ITGA8 u novorozence s vícečetnými vývojovými vadami a bilaterální renální agenezí asociované s Potterovou sekvencí v rodině s historií opakovaných eliminací těhotenství. Druhým prezentovaným projektem bude studium genetické podstaty onemocnění u více rodin s myopatickým syndromem a nízkým vzrůstem

sdílejícím stejnou homozygotní oblast o velikosti cca 3Mb na chromozomu 17. U těchto rodin proběhlo celogenomové sekvenování s cílem zmapovat varianty ve sdílené oblasti, v návaznosti budou probíhat transkriptomické a imunohistochemické analýzy pro funkční charakterizaci nalezených kandidátních variant.

**Závěr:** Při analýzách genomických dat je velmi důležitá znalost etnické příslušnosti pacientů pro personalizovanější interpretaci nalezených variant. Vzhledem k absenci referenční databáze romského etnika je nutné společnými silami pracovat na jejím budování a zpřístupnění pro lékařské i vědecké účel.

Grantová podpora: NU23-07-00281, LM2023067, LX22NP05107

*Abstrakt č. 22*

## NÁHODNÉ A ATYPICKÉ NÁLEZY V DIAGNOSTICE ZRIEDKAVÝCH CHORŮB VYUŽITÍM NGS

**Mgr. Romana VALEŇČÍKOVÁ, PhD.<sup>1</sup>, RNDr. Regína LOHAJOVÁ BEHULOVÁ, PhD.<sup>1</sup>,  
Mgr. Lenka DOLEŠOVÁ, PhD.<sup>1</sup>, Mgr. Eva KRASCENITSOVÁ, PhD.<sup>1</sup>, Lukáš ŠEBEST<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup> Onkologický ústav sv. Alžbety*

Technológia masívneho paralelného sekvenovania priniesla revolúciu v analýze nukleových kyselín a v liečbe a diagnostike zriedkavých chorôb. Najrozšírenejší prístup na detekciu kauzálnych variantov u pacientov s podozrením na dedičné zriedkavé ochorenie predstavuje analýza panelov génov, klinického exómu alebo celého genómu. Tieto multigénové vyšetrenia generujú aj náhodné alebo atypické nálezy, ktoré nesúvisia s primárnym cieľom analýzy. Môže ísť o kauzálné varianty v génoch asociovaných s ochorením, ktoré nebolo predmetom vyšetrenia alebo o nálezy v netypickom zastúpení

mutovanej alely. Tie môžu súvisieť s technologickými limitáciami masívneho paralelného sekvenovania, no môžu byť aj dôsledkom vysokej citlivosti metódy a ich pôvod môže byť somatický. Najčastejšími somatickými variantami, ktoré je možné zachytiť masívnym paralelným sekvenovaním sú klonálna hematopoéza, mozaicizmus alebo hematologická malignita. Rozlíšenie medzi jednotlivými náhodnými nálezi vyžaduje skúseného diagnostika, analýzu príbuzných ale aj vyšetrenie prítomnosti variantu v iných vstupných materiáloch.

## ZÁCHYT PATOGENNÍCH ALEL GENU CYP21A2 DATOVOU ANALÝZOU WES S NÁSLEDNOU KONFIRMACÍ POMOCÍ HYBRAMP PŘÍSTUPU

**RNDr. Markéta URBANOVÁ, Ph.D.<sup>1</sup>, F. ZEMBOL<sup>1</sup>, L. DOHNALOVÁ<sup>1</sup>, M. HRABÍKOVÁ<sup>2</sup>, I. SOLDÁTOVA<sup>1</sup>, M. BITTÓOVÁ<sup>1</sup>, M. KOUDOVÁ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> GENNET s.r.o.

Na pracovišti Gennet se provádí screeningové vyšetření bezpříznakových přenašečů recesivních chorob. Jednou z takových chorob je kongenitální adrenální hyperplázie způsobená souběhem dvou patogenních alel v genu CYP21A2. Diagnostika tohoto genu je extrémně komplikovaná z důvodu výskytu vysoce homologního pseudogenu a vysoké četnosti rekombinací v dané chromozomální oblasti.

Pro vylepšení tohoto screeningového vyšetření jsme se zaměřili na bioinformatické zpracování NGS, při kterém jsme využili data pokrytí cílové oblasti se zamaskovaným pseudogenem CYP21A1P. Vytípané jedince

j jsme potom vyšetřili pomocí nového nástroje HybrAmp, který spočívá v NGS analýze CYP21A2-specifického fragmentu. Při něm jsou dlouhé amplikony enzymaticky fragmentovány a k nim přidány technické sekvence tak, aby mohly být podrobeny NGS sekvenování na Illumina platformách.

Po úspěšné aplikaci tohoto postupu u referenčních vzorků, kde byly k dispozici jak klasické SNP patogenní varianty, tak chimerické vzorky, jsme se zaměřili na zatím nehodnocené vzorky WES. V našem příspěvku tak shrneme naše dosavadní zkušenosti.

Abstrakt č. 24

## METODA FISH JAKO STÁLE NEZASTUPITELNÁ METODA V CYTOGENETICKÉ LABORATOŘI – KAZUISTIKY

**RNDr. Kristýna MARKOVÁ<sup>1</sup>, Ing. VĚRA BEČVÁŘOVÁ<sup>1</sup>, Ing. Helena PEKOVÁ<sup>1</sup>, J. STÁRKOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. E. SVOBODOVÁ<sup>1</sup>, M. ŠPACÍROVÁ<sup>1</sup>, RNDr. M. TRKOVÁ<sup>1</sup>, Ph.D., RNDr. J. HORÁČEK<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> GNTIabs by GENNET, Praha 5, Pekařská 6, Česká republika

**Úvod:** I v dnešní době pokročilých metod typu optického genomového mapování je fluorescenční in situ hybridizace (FISH), zdánlivě zastaralá metoda, nezastupitelná, umožňující identifikaci a vizualizaci konkrétního genetického materiálu a to nikoli pouze sekvenčně specifického, ale rovněž např. oblastí heterochromatinových, které jsou jinými metodami nepokryté. Schopnost metody mapovat struktury jako jsou stopky akrocentrů, cent-

romerické a jiné heterochromatinové oblasti současně se subtelomerickými nebo jinými genově specifickými sekvencemi, umožňuje specifikovat nález jinými metodami neanalyzovatelný.

**Metody:** Vstupním materiálem v laboratořích GENNET jsou pro FISH analýzu zpracované kultivované buňky (lymfocyty, amniocyty či choriocyty). V rámci vyšetření FISH používáme směsi komerčně dostupných sond (pře-

vážně Cytocell, Vysis, Kreatech) s postupem optimalizovaným dle nejcitlivější z nich. Hodnocení probíhá ve fluorescenčním mikroskopu Olympus BX41 vybaveném sadou filtrů a software LUCIA Cytogenetics 2.5 a zpravidla jej předchází nebo následuje analýza karyotypu a SNP array (Global Screening array-24+ v3.0 (GSA\_CYTO) Illumina s hodnocením v NxClinical 6.2 a GenomeStudio 2.0).

**Výsledky:** Nezastupitelnou roli má FISH při identifikaci suspektních nálezů z karyotypu jako je norma 46,XX u probanda mužského pohlaví (případ 1) či běžnou míru přesahujících variant (případ 2), při potvrzení nejasných nálezů typu inverze v oblasti centromery akrocentrů (případ 3) nebo charakterizace markerů

(případ 4). Dále při dovyšetření nálezů metody SNP array nezachytitelných vyšetřením karyotypu jako v případě 16 Mb nebalancované aberace s následnou zdánlivou normou v karyotypu (případ 5) či karyotypově nehodnotitelné u rodičů předpokládané translokace dovyšetřované pro nebalancovaný nález u plodu (případ 6).

**Závěr:** Metoda FISH umožňuje rychlé vyšetření vzorku s důrazem na konkrétní oblast jak topologicky, tak i kvantitativně. Umožňuje analýzu kryptických balancovaných přestaveb, identifikaci marker chromosomů, mapování nadbytečného materiálu a zpřesnění výsledné diagnózy, tak jak neumožňuje žádná ze současně dostupných metod.

*Abstrakt č. 25*

## GERT – GENNET ENDOMETRIUM RECEPTIVITY TEST

**Mgr. Štěpán CHVOJKA, R. VLČKOVÁ, F. ZEMBOJ, A. LANGEROVÁ, M. KOUDOVÁ, M. BITTŮVÁ**

*GENNET s.r.o.*

Léčba metodou in vitro fertilizace je v dnešní době komplexní proces, který se díky novým poznatkům a vývoji technologií neustále rozšiřuje o další vyšetření s jedním společným cílem - zvýšit úspěšnost této léčby a umožnit tak páru narození zdravého dítěte. Jedním z nich je i vyšetření endometriální receptivity. Endometrium se standardně vyšetřuje pomocí ultrazvuku, kterým lze zhodnotit jeho výšku a strukturu. S vývojem metod sekvenování nové generace (NGS) je možné děložní sliznici posuzovat i z dalšího pohledu, toho molekulárně genetického. Endometrium se stává receptivním pro embryo pouze v krátkém časovém období menstruačního cyklu. NGS techniky v kombinaci s predikčními algoritmy umožňují toto období stanovit a určit tzv. „implantační okno“, tedy čas, kdy je endometrium nejv-

nímavější pro přenos embrya. To by u každé fertlní ženy mělo být optimálně mezi 19-21. dnem cyklu, nicméně dle publikovaných studií má až 30% žen implantační okno posunuté. Ve spolupráci s firmou Yikon jsme v naší laboratoři zavedli GERT (Gennet Endometrium Receptivity Test), který hodnotí celkem 175 genů podílejících se na receptivitě endometria. Vyšetření je indikováno u žen s opakovaným selháním implantace euploidního embrya (po PGT-A). Odběr vzorku endometria je realizován v cyklu, který předchází cyklu, v němž je plánován embryotransfer. Výsledkem testu je určení, zda se endometrium dané pacientky nachází v pre-, post- nebo receptivní fázi. Na základě výsledků je pak pacientkám doporučen optimální čas personalizovaného embryotransferu.

## ONKOGENETIKA

Abstrakt č. 26

## VRODENÁ PREDISPOZÍCIA K NÁDOROM PĽÚC

**MUDr. Natália GOCKÁ<sup>1</sup>, Dr. Med. Veronika URBÁN<sup>1</sup>, Mgr. Lenka DOLEŠOVÁ, PhD.<sup>1</sup>  
Mgr. Lukáš ŠEBEST<sup>1</sup>, PhD., Mgr. Tomáš SLAMKA<sup>1</sup>, Mgr. Romana VALENČÍKOVÁ, PhD.<sup>1</sup>,  
RNDr. Regína LOHAJOVÁ BEHULOVÁ, PhD.<sup>1</sup>**

*1 Onkologický Ústav Svätej Alžbety*

Nádory pľúc sú jedným z najčastejšie diagnostikovaných onkologických ochorení, majú nízku mieru prežívania a celosvetovo sú hlavnou príčinou úmrtnosti spojenej s onkologickými diagnózami. Väčšinou sú asociované s environmentálnymi faktormi, avšak viaceré štúdie potvrdili, že k rozvoju nádorových ochorení pľúc prispievajú aj genetické faktory. Familiárna agregácia býva častá. Riziko vzniku rakoviny pľúc u pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou medzi prvostupňovými príbuznými je zvýšené o približne 50% v porovnaní s pacientmi bez pozitívnej rodinnej anamnézy, bez ohľadu na pohlavie, etnicitu

a histológiu. V súčasnosti je identifikovaných niekoľko génov asociovaných so zvýšeným rizikom rozvoja nádoru pľúc. Niektoré z nich sú asociované so známymi hereditárnymi onkologickými syndrómami alebo inými geneticky podmienenými chorobami pľúc, iné boli identifikované na základe asociačných štúdií a riziko rozvoja niektorého podtypu nádoru pľúc zvyšujú len mierne. Genetické vyšetrenie má svoje miesto v multidisciplinárnom prístupe k manažmentu pacientov s nádormi pľúc a pribúdajúce štúdie potvrdzujú, že rozvoj tohto ochorenia je v nezanedbateľnej časti pacientov spôsobený dedičnou predispozíciou.

Abstrakt č. 27

## MOLEKULÁRNA ANALÝZA K-RAS GÉNU U PACIENTOV S NEMALOBUNKOVÝM KARCINÓMOM PĽÚC

**RNDr. Anna FARKAŠOVÁ<sup>1</sup>, PhD<sup>1</sup>, MVDr. Karla SCHEEROVÁ<sup>1</sup>,  
MUDr. PhDr. Vladimír BARTOŠ PhD., MPH<sup>1</sup>, Prof. MUDr. Lukáč PLANK, CSc.<sup>1,2</sup>**

*1 Martinské bioptické centrum, s. r. o., Prieľožtek 1, Martin*

*2 Ústav patologickej anatómie JLF UK a UNM, Kolárova 2, Martin*

**Úvod:** K-RAS gén patrí do skupiny biomarkerov, ktorý alterácie na génovej alebo proteínovej úrovni zohrávajú dôležitú úlohu

pri proliferácii a prežívaní nádorových buniek. Identifikácia týchto alterácií je v súčasnej dobe významným prediktorom pre poskytnutie

nutie najvhodnejšej terapie pacientom s ne-malobunkovým karcinómom pľúc (ďalej NSCLC). V NSCLC sú podľa literárnych údajov K-RAS mutácie prítomné v takmer 30 – 35 % prípadov, pričom najčastejšou je mutácia G12C, ktorá je dnes kurabilná a preto je vhodné zaradiť jej identifikáciu do algoritmu vyšetrenia prípadov NSCLC.

**Metódy:** V období december 2021 – máj 2023 sme na základe žiadosti ošetrojúceho onkológa analyzovali vybrané bioptické vzorky pacientov s NSCLC pomocou kitu Idylla™ KRAS Mutation test na platforme Idylla (obe Biocartis), ktorý kvalitatívne deteguje špecifické mutácie v exóne 2 (kodóny 12 a 13), exóne 3 (kodóny 59 a 61) a exóne 4 (kodóny 117 a 146) K-RAS génu. Výsledky: Počas 6-tich mesiacov sme analyzovali vzorky 57 pacientov s NSCLC. Z hľadiska identifikácie mutačného stavu K-RAS génu, v 19/57 (33,3 %) bola identifikovaná mutácia v K-RAS géne, pričom mutáciu G12C sme identifikovali v 9 prípadoch (15,8 %).

**Závery:** NSCLC je heterogénne onkolog-

ické ochorenie, ktoré je tradične klasifikované histologicky a v súčasnej dobe už aj na základe molekulárnych tzv. prediktívnych (bio-) markerov. Na základe našich skúseností so zväčša kvantitatívne limitovaným bioptickým materiálom je použitie nami zvolenej metódy veľmi vhodné. Spracovanie vzorky až po výsledok je jednoduché a rýchle. S nami použitou metódou sme v tu uvedenej realizovanej pilotnej štúdií identifikovali prítomnosť G12C mutácie K-RAS génu v 15,8 % NSCLC bez iných definovaných genetických alterácií, čo je v zhode s dnes dostupnými údajmi o incidencii tejto mutácie v prípadoch NSCLC v kaukazskej populácii.

**Podakovanie:** Táto práca je súčasťou projektu s názvom: Integratívna stratégia v rozvoji personalizovanej medicíny vybraných zhubných nádorových ochorení a jej vplyv na kvalitu života, kód projektu v ITMS2014+: 313011V446.

## COMPREHENSIVE GENOMIC PROFILING (CGP) – CESTA PACIENTA K PERSONALIZOVANEJ MEDICÍNE

**Mgr. Tomáš SLAMKA<sup>1</sup>, Mgr. Lukáš ŠEBEST<sup>1</sup>, RNDr. Regína LOHAJOVÁ BEHULOVÁ, PhD.<sup>1</sup>**

*1 Oddelenie klinickej genetiky, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava*

Onkologické ochorenie je multifaktoriálne, polygénne, systémové ochorenie. Jednotlivé podtypy onkologických ochorení majú svoje jedinečné molekulárno-genomické charakteristiky. Detekcia driver mutácií v protoonkogénoch a tumor supresorových génoch je v súčasnosti základným diagnostickým postupom nevyhnutným pre nastavenie personalizovanej liečby onkologických pacientov. Detekcia molekulárnych biomarkerov s využitím single gene based assays je v súčasnosti nahradzaná multigénovou analýzou z nádorového tkaniva resp. ctDNA prístupom masívneho paralelného sekvenovania (MPS). Analýza nádorovej DNA a RNA pomocou MPS nám umožňuje vytvoriť komplexný genomický profil nádoru simultánnym vyšetrením desiatok až tisícov génov. Použitie komplexného panelu génov umožňuje detegovať súčasne SNV, inzercie a delécie (indel), copy number variations (CNV), fúzie génov na úrovni DNA alebo RNA, mikrosatelitovú intabilitu (MSI status) ako aj mutačnú nálož tumoru (TMB), ktorá má sľubné využitie v imunoterapii onkologických pacientov

V našej prezentácii sa zameriame na naše skúsenosti a výsledky získané využitím analýz pomocou SOPHiA DDM™ Solid Tu-

mor Solution a SOPHiA DDM™ RNAtarget Oncology Solution (SOPHiA GENETICS), TruSight Oncology 500 (Illumina), AVENIO Tumor Tissue CPG Kit (Roche). V celom procese je esenciálna klinická interpretácia dokázaných somatických variantov, preto na klasifikáciu variantov používame nielen ACMG kritériá, ale aj klinickú interpretáciu TIER. V našom súbore 400 pacientov s rôznymi onkologickými ochoreniami sme analyzovali mutačný profil na úrovni DNA ako aj RNA. Vo FFPE vzorkách z rôznorodých diagnóz sme identifikovali spektrum patogénnych variantov so silným klinickým významom v génoch KRAS, NRAS, BRAF, RET, EGFR, PIK3CA, IDH1, IDH2, KIT, TERT, TP53, CTNNB1, MET exón skipping a fúzie génov ETV6-NTRK3, NSD2-FGFR3, CCDC6-RET, STRN-ALK, KIF5B-RET. Identifikovali sme vzorky s MSI-H statusom a vysokým TMB skóre.

Molekulárny genomický profil nádoru umožnil na základe našich analýz nastaviť pacientom cieľenú personalizovanú terapiu a následnú zdravotnú starostlivosť prispôbenú individuálnym molekulárnym charakteristikám nádoru pacienta a je výrazným pokrokom v diagnostike a liečbe onkologických chorôb.

## VARIA

Abstrakt č. 29

**MONOGÉNOVÝ DIABETES: OD DNA DIAGNOSTIKY K FUNKČNÝM ŠTÚDIÁM A PRECÍZNEJ MEDICÍNE**

**RNDr. Daniela GAŠPERÍKOVÁ, DrSc.<sup>1</sup>, RNDr. Martina ŠKOPKOVÁ, PhD,  
Mgr. Terézia VALKOVIČOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Lucia VALENTÍNOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. Silvia Borecká, PhD.<sup>1</sup>,  
RNDr. Miroslava HUČKOVÁ<sup>1</sup>, Slovenská skupina pre štúdium monogénového diabetu,  
Prof. MUDr. Iwar KLIMEŠ, DrSc., MUDr. Juraj STANIČ, PhD.<sup>1,2</sup>**

*1* Laboratórium DIABGENE, Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava,  
*2* Detská klinika, Národný ústav detských chorôb a Lekárska fakulta UK, Bratislava

Monogénový diabetes je geneticky aj klinicky heterogénne ochorenie, pri ktorom výsledok DNA diagnostiky môže ovplyvniť manažment pacienta, pretože niektoré podtypy umožňujú alternatívnu liečbu k inzulínovej terapii. Laboratórium pre diagnostiku monogénových foriem diabetu DIABGENE prijalo od roku 2003 vzorky DNA od 1 519 jedincov s podozrením na monogénový diabetes (750 probandov a 769 príbuzných). Vykonalo sa celkovo viac ako 2 500 genetických analýz pomocou Sangerovho sekvenovania, MLPA alebo NGS prístupov (celoexómové a/alebo panelové sekvenovanie). Nové varianty alebo varianty s neznámou patogenitou boli funkčne charakterizované pomocou molekulárno-biologických prístupov a následne klasifikované podľa génovo špecifických pravidiel vypracovaných medzinárodným expertným panelom, ktorého je naše laboratórium súčasťou. Genetickú diagnózu sme stanovili u 233 zo 750 probandov (31 %). U 134 bol zistený kauzálny variant v géne GCK, 49 v HNF1A, 10 v HNF4A, 2 v ABC8, 7 v KCNJ11 a u 4 v géne INS. Následná analýza rodinných príslušníkov identifikovala ďalších 238 pa-

cientov. Nové metodické prístupy umožnili identifikovať u 19 jedincov kauzálnu variantu v génoch spôsobujúcich monogénový diabetes s extrapankreatickými príznakmi, a to: Mitchell-Rilley syndróm (RFX6), Wolframov syndróm (WFS1), INSR translokáciu, Mulibery nanizmus (TRIM37), Walcott-Rollison syndróm (EIF2AK3), MEHMO syndróm (EIF2S3), RCAD syndróm (HNF1B) a MIDD syndróm (m.3243A>G). Na potvrdenie patogenity sme funkčne testovali 24 variantov v génoch GCK, HNF4A, HNF1A, RFX6 a EIF2S3, ktoré boli novo opísané alebo klasifikované ako varianty neznámeho významu. U časti pacientov sa na základe genetickej analýzy vykonala zmena terapie (v prípade neonatálneho diabetu a HNF1A-MODY je to zmena z inzulino terapie na terapiu derivátmi sulfonylmočoviny). Hlavnou príčinou monogénového diabetu na Slovensku sú mutácie v GCK géne (65 % probandov), nasledované HNF1A (22 %). Evidujeme rastúci počet vzácných foriem syndrómového monogénového diabetu, ktorého štúdium môže prispieť k poznaniu nových patologických mechanizmov vzniku diabetu.

Podporené: VEGA 2/0131/21, APVV-21-0296, VEGA 1/0659/22, APVV-22-0257, APVV-21-0473



## GENETICKÉ RIZIKOVÉ SKÓRE PRE DIABETES MELLITUS 1. TYPU: NÁSTROJ PRE IDENTIFIKÁCIU PACIENTOV S MONOGÉNOVÝM DIABETOM

**RNDr. Zuzana DOBIAŠOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. Martina ŠKOPKOVÁ PhD.<sup>1</sup>, Ing. Miloslav KARHÁNEK<sup>1</sup>, MUDr. F. GREGUŠ<sup>1</sup>, MUDr. Denisa LOBOTKOVÁ PhD.<sup>2</sup> Jančová E2 MUDr. Ľubomír BARÁK<sup>2</sup>, doc. MUDr., Juraj Staník PhD.<sup>1,2</sup>, RNDr. Daniela GAŠPERÍKOVÁ DrSc.<sup>1</sup>**

*1 Diabgene a Oddelenie výskumu porúch metabolizmu, Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Bratislava*

*2 Detská klinika, Národný ústav detských chorôb a Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava*

Genetické rizikové skóre (GRS) pre diabetes mellitus 1. typu (DM1) je nástroj, ktorý môže pomôcť ako prídavný marker pri diagnostike diabetes mellitus, a to najmä pri rozlišovaní DM1 od iných typov cukrovky ako napríklad DM2 alebo monogénový diabetes. Cieľom tejto štúdie bolo stanoviť GRS pre DM1 u pacientov s novodiagnostikovaným diabetom a určiť diskriminačnú schopnosť testu GRS medzi DM1 a monogénovými formami diabetu v slovenskej populácii.

Do štúdie bolo zaradených 812 detí s klinickým podozrením na diabetes v rokoch 2008-2023 a 204 kontrolných subjektov (179 pacientov s monogénovou cukrovkou a 25 zdravých kontrol), ktorých DNA bola analyzovaná pomocou Infinium Global Screening Array MD v3 obsahujúceho ~725000 SNP. Chýbajúce genotypy boli určené pomocou KASP testu. Na základe genotypov sme vypočítali 30 SNP GRS pre DM1 vychádzajúce z 30 SNPs.

Na základe klinických údajov sme zo súboru vybrali 717 detí s klinicky potvrdeným diabetom. Táto skupina bola použitá na stano-

venie diskriminačnej sily testu pomocou ROC analýzy. Hodnoty mediánu 30 SNP GRS pre DM1 boli v kontrolnej skupine 13,0, zatiaľ čo v skupine detí s novozisteným diabetom bol medián 15,79 ( $p < 0.001$ ). Test mal najvyššiu diskriminačnú silu pri cut-off hodnote 14,47, kedy bola senzitivita testu 82,08% a špecificita 82,5%. Užitočnosť testu vyjadrená plochou pod krivkou (AUC) bola 0,886. Pre prax dostupnejšie je stanovovanie skóre s 10 SNP obsahujúce SNPs s najvyššou váhou pre DM1. V našom súbore mal 10 SNP GRS test AUC=0,881, senzitivitu 80,6% a špecificitu 82,2%. Jeho diskriminačná sila je porovnateľná s 30 SNP GRS pre DM1.

Zaviedli sme metodiku pre stanovenie skóre genetického rizika pre DM1 v slovenskej populácii, ktoré by mohlo byť popri v súčasnosti používaných klinických kritériách ďalším užitočným nástrojom pri diferenciálnej diagnostike diabetu mellitu 1. typu od monogénového diabetu. Podporené z grantov MZSR 2019/20-LFUK-8, VEGA 0131/21 a VEGA 1/0659/22

## SOUČASNÉ TRENDY V PREKONCEPČNÍM GENETICKÉM TESTOVÁNÍ A VIZE DO BUDOUCNA

**MUDr. Miroslav HORŇÁK, PhD.<sup>1</sup>, Rostislav NAVRÁTIL<sup>1</sup>, David KUBÍČEK<sup>2</sup>, Radim BROŽEK<sup>2</sup>, Kateřina VESELÁ<sup>1</sup>**

*1 Repromeda s.r.o. Studentská 812/6, 625 00 Brno*

**Úvod:** Podstatou prekoncepčního genetického testování je identifikace nosičství patogenních variant v genech, které mohou u potomků způsobit známá recesivní onemocnění. V případě takto zjištěného reprodukčního rizika lze následně pomocí PGT-M zamezit přenosu onemocnění na potomky. S aplikací rozšířených panelových testů zjišťujeme, že člověk může být nositelem až 7 patogenních variant, ovšem v doporučeních české SLG, které se však stále týká pouze IVF pacientů a dárců gamet, máme předepsáno prekoncepční vyšetření pouze několika populačně častých monogenních onemocnění. Tento přístup ovšem nemůže výrazně snižovat obecné reprodukční riziko.

**Metody :** Testována je celá kódující oblast 110 genů včetně  $\pm$  15bp intronových oblastí pomocí technologie Molecular Inversion Loop (MIP, PerkinElmer), sekvenování je prováděno na sekvenátorech Miseq/Nextseq (Illumina), 2x150bp, při pokrytí 97 % a hloubce čtení minimálně 30x. 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).

**Výsledky:** Naším rozšířeným panelovým testem 110 nejčastějších recesivních chorob Panda Carrier jsme od 05/2021 do 7/2023 vyšetřili 2006 pacientů (z toho 953 párů). Celkově bylo reportováno 2125 patogenních a pravděpodobně patogenních variant (dle ACMG). U 48 (5,0 %) párů bylo zjištěno reprodukční riziko v podobě nosičství mutace ve stejném genu a bylo indikováno PGT-M vyšetření. Z těchto indikací tvořily geny doporučené českou SLG pouze 25 %.

Nově byl do naší laboratoře implementován a validován také celo-exomový test Panda Exome. Ten byl vyvinut kustomizací testu Twist VCGS Exome přidáním populačně častých a z hlediska detekce technicky komplikovaných onemocnění, jako je SMA nebo CAH. Do 07/2023 bylo tímto testem zatím vyšetřeno pouze 6 pacientů (3 páry), u nichž bylo detekováno celkem 37 patogenních nebo pravděpodobně patogenních variant. U těchto párů nebylo zjištěno reprodukční riziko.

**Závěr:** Dosavadní výsledky nejen našeho rozšířeného panelového screeningu ukazují neoddiskutovatelný přínos prekoncepčního testování pro snížení rizika narození potomka s recesivně dědičným onemocněním.

## NOVÉ ZPŮSOBY VYUŽITÍ SNP ARRAY V PGT-M S DETEKČÍ ANEUPLOIDIÍ

**Ing. Ján VELEBNÝ<sup>1</sup>, Mgr. Jakub HORÁK<sup>1</sup>, D. MACHÁČKOVÁ<sup>1</sup>, E. RAČOCHOVÁ<sup>1</sup>, M. KOUDOVÁ<sup>1</sup>, D. STEJSKAL<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> GENNET s.r.o.

Preimplantační genetické testování monogenních chorob (PGT-M) je stále častější volbou pro páry s rizikem přenosu dědičného onemocnění na potomky. S pokrokem a dostupností diagnostiky na úrovni exomu je stále aktuální potřeba provádět detekci aneuploidií a genotypizaci libovolného lokusu univerzální metodou bez náročné přípravy. Takovou metodou je od roku 2014 karyomapping. Limitujícím faktorem pro širší rozšíření této metody zůstala vysoká cena HumanKaryomap SNP čipů a rezignace výrobce na vývoj dalších způsobů detekce aneuploidií u embryí. Vývoj

aplikace Omnia AneuScan umožňuje využití pokročilejších a levnějších SNP čipů v PGT-M s detekcí aneuploidií a otevírá pro karyomapping další perspektivu do budoucnosti. Nové čipy s využitím Omnia AneuScan byly zavedeny do klinické praxe v lednu 2023 a od té doby bylo PGT-M provedeno pro více než 100 párů s různým dědičným onemocněním. Pro vybrané mitotické chyby jako mozaiky a segmentální aneuploidie bylo provedeno srovnání citlivosti detekce nezávislou metodou detekce aneuploidií pomocí NGS.

## SÚČASNÉ MOŽNOSTI VYUŽITIA CIRKULUJÚCEJ NÁDOROVEJ DNA V KLINICKEJ DIAGNOSTICKEJ PRAXI

**Mgr. Lukáš ŠEBEST<sup>1</sup>, Mgr. Romana VALENČÍKOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. Katarína ZÁVODNÁ, PhD.<sup>1</sup>, RNDr. Regína LOHAJOVÁ BEHULOVÁ, PhD.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Oddelenie lekárskej genetiky, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Cirkulujúca nádorová DNA (ctDNA) je súbor krátkych cirkulujúcich fragmentov extracelulárnej DNA (cfDNA), ktoré sú do krvného obehu alebo iných telesných tekutín uvoľňované predovšetkým z apoptických a nekrotických nádorových buniek. Identifikácia a analýza ctDNA je pomerne náročný proces, pretože: 1. v rámci celého objemu cfDNA je v závislosti od stavu pacienta ctD-

NA prítomná v rôznych koncentráciách (od 50-90% u pacientov v neskorších štádiách ochorenia, po menej ako 1% či pod hranicou detegovateľnosti u pacientov v skorých štádiách ochorenia); 2. od ostatnej cfDNA je ctDNA možné rozlíšiť len na základe prítomnosti nádorovo-špecifickej zmeny (mutácie, CNV, metylačný vzor).

Napriek týmto obmedzeniam sa ctDNA javí

ako účinný nástroj personalizovanej medicíny onkologických pacientov s rôznym typom karcinómov, kde je možné analýzu ctDNA využiť na včasnú diagnostiku ochorenia, detekciu mutácií rezistencie na liečbu, monitorovanie odpovede na nastavenú liečbu, monitorovanie minimálnej reziduálnej choroby (MRD), molekulárne profilovanie nádoru, stanovenie prognózy ochorenia, stanovenie veľkosti, „staging-u“ a pôvodu nádorov. Okrem toho sa odber biologického materiálu na analýzu ctDNA vyznačuje minimálnou invazívnosťou, ktorá výrazne znižuje riziko ďalších zdravotných komplikácií. V posledných rokoch je trendom vytvorenie ctDNA skriningových testov (resp. testov včasnej diagnostiky) využiteľných pre čo najširšie spektrum nádorových ochorení. V súčasnosti už existujú viaceré typy ctDNA

testov s relatívne vysokou mierou špecificity a senzitivity, pričom najperspektívnejšie sa z nich javí test CancerSEEK založený detekcii DNA mutácií, CNV a proteínových biomarkerov; testy GRAIL a PanSeer založené na celogenómovej bisulfidovej sekvenačnej analýze metylačných vzorov; a test DELFI využívajúci celogenómové sekvenovanie a umelú inteligenciu na detekciu rakovínovo špecifických vzorov DNA fragmentácie. Zavedenie takýchto testov do rutinných skriningových vyšetrení umožní detegovať skoré štádia ochorenia, kedy je ešte možné nádor chirurgicky odstrániť a zároveň lokalizovať jeho pozíciu v tele, nastaviť najvhodnejšiu liečbu či minimalizovať počet invazívnych endoskopických vyšetrení, čo bude v konečnom dôsledku viesť k výraznému zlepšeniu kvality života onkologických pacientov.

*Abstrakt č. 34*

## POTENCIÁL TEKUTEJ BIOPSIE V ÉRE PRECÍZNEJ MEDICÍNY

**RNDr. Ondrej PÖS, PhD.<sup>1,2</sup>, Mgr. Jakub STYK, PhD.<sup>1,2,4</sup>, Ing. Zuzana WLACHOVSKÁ<sup>2</sup>, Ing. Zuzana HANZLÍKOVÁ<sup>2,4</sup>, Mgr. Werner KRAMPL<sup>1,2,5</sup>, Bc. Matej HRNČIAR<sup>2,3</sup>, Mgr. Silvia BOKOROVÁ<sup>1,2</sup>, Mgr. Tatiana SEDLÁČKOVÁ, PhD.<sup>1,2</sup>  
Mgr. Jaroslav BUDIŠ, PhD.<sup>1,2,6</sup>, RNDr. Tomáš SZEMES, PhD.<sup>1,2,5</sup>**

1 Vedecký park Univerzity Komenského, Bratislava, Slovensko

2 Geneton s.r.o., Bratislava, Slovensko

3 Fakulta informatiky a informačných technológií Slovenskej technickej univerzity, Bratislava, Slovensko

4 Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Slovensko

5 Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Slovensko

6 Centrum vedecko-technických informácií Slovenskej republiky, Bratislava, Slovensko

Mnohé závažné patológie vrátane rakoviny, sa v skorých štádiách prejavujú s minimálnym až, nulovým fenotypom. Včasná detekcia umožňujúca efektívnu liečbu ochorenia preto ostáva výzvou pre súčasnú medicínu.

Pri identifikácii mutácií, ktoré by mohli reprezentovať skoré neoplastické zmeny preukázala potenciál analýza cirkulujúcej extracelulárnej DNA. V tejto práci predstavujeme koncept testu na báze tekutej biopsie s cieľom iden-

tifikovať alterácie na úrovni genómu jedinca s vysokým potenciálom v biomedicínskych aplikáciách. Diskutujeme výstupy nadobudnuté aplikovaním výkonných genomických technológií a bioinformatických prístupov pre analýzu vzoriek plazmy pacientov s rôznymi typmi malignít. Poukazujeme na vysoký diagnostický potenciál agregátneho hodnotenia väčšieho počtu sekvenčných metrík a genomických atribútov prostredníctvom moderných metód strojového učenia. Naše

výsledky tak posúvajú využitie tekutej biopsie vo sfére modernej personalizovanej medicíny na úroveň sľubného neinvazívneho skríningu nádorových ochorení.

**PodĎakovanie:** Práca vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekty ITMS: 313011V578 (PreveLynch), ITMS: NFP313010Q927 (GenoScan LBquant) a ITMS: 313021BUZ3 (US-CCCORD) spolufinancované zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

*Abstrakt č. 35*

## POTENCIÁL VYUŽITIA CIRKULUJÚCICH MARKEROV Z PLAZMY NA DIAGNOSTIKU OCHORENIA COVID-19

**RNDr. Tatiana SEDLÁČKOVÁ, PhD.<sup>1,2</sup>, Diana Rusňáková<sup>1,2,3</sup>, Mgr. Werner KRAMPL<sup>1,2,3</sup>, Mgr. Miroslav BÖHMER, PhD.<sup>1,2</sup>, Mgr. Jaroslav BUDIŠ, PhD.<sup>1,2,4</sup>, doc. MUDr. Mgr. Július HODOSY PhD.<sup>2,5,6</sup>, RNDr Tomáš SZEMES, PhD.<sup>1,2,3</sup>**

*1 Vedecký park UK, Bratislava, Slovensko*

*2 Geneton s.r.o., Bratislava, Slovensko*

*3 Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava, Slovensko*

*4 Centrum vedecko-technických informácií SR, Bratislava, Slovensko*

*5 Urgentný príjem Ružinov, Univerzitná nemocnica Bratislava, Bratislava, Slovensko*

*6 Fyziologický ústav, Lekárska fakulta UK, Bratislava, Slovensko*

**Úvod a cieľ:** Počas infekcie COVID-19 dochádza k významným zmenám v zložení a množstve cirkulujúcej DNA (cfDNA), predovšetkým v dôsledku mechanizmov bunkovej smrti, ako je apoptóza, nekróza, NETóza a v procese aktívneho uvoľňovania DNA. Sledovanie množstva cfDNA môže poskytnúť pohľad na závažnosť ochorenia a jeho vplyv na rôzne orgány. Cieľom našej štúdie bolo zistiť, či môže cfDNA potenciálne slúžiť ako neinvazívny biomarker v diagnostike ochorenia COVID-19.

**Materiál a metódy:** Zo vzoriek plaziem pochádzajúcich od pacientov s ochorením COVID-19 odoberaných počas troch kovi-

dových vln – Alfa, Delta a Omikron a od probandov kontrolnej skupiny bola izolovaná cfDNA, ktorá bola použitá na prípravu fragmentových DNA knižníc s použitím TruSeq Nano DNA kitu (Illumina). Následne bola realizovaná WGS analýza s nízkym pokrytím na platforme Illumina NextSeq500 s párovým čítaním 2x76 bp. Získané sekvenčné dáta boli ďalej využité na bioinformatickú analýzu. Všetky štatistické analýzy a rozdiely medzi skupinami vzoriek boli hodnotené pomocou Mann-Whitney U testu na hladine významnosti 0,05.

**Výsledky:** V analýze sme sa zamerali na vy-

hodnotenie dvoch základných parametrov – koncentrácie cfDNA po izolácii a dĺžkového profilu tejto DNA. Vo vzorkách pochádzajúcich od pacientov s COVID-19 sme pozorovali štatisticky významne vyššiu koncentráciu cfDNA v porovnaní s kontrolnou skupinou ( $p < 0,0001$ ), pričom priemerná koncentrácia v kontrolnej skupine bola  $0,076 \text{ ng}/\times l$  vs.  $3,179 \text{ ng}/\times l$  vo vzorkách pacientov. Podobne sme pozorovali štatisticky signifikantný rozdiel na úrovni  $p < 0,0001$  v dĺžkovom profile cfDNA medzi vyhodnocovanými skupinami, kde kontrolné vzorky mali v priemere o  $5,27 \text{ bp}$

dlhší vážený medián ako vzorky pacientov. **Záver:** Stále chýbajú komplexné štúdie zamierané na analýzu cfDNA fragmentov u pacientov s COVID-19, pričom by získané poznatky mohli mať značný prínos pre diagnostiku a monitorovanie ochorenia. Naše doterajšie výsledky ukazujú, že cfDNA má potenciál slúžiť ako biomarker v diagnostike ochorenia COVID-19 a veríme, že pokračujúce analýzy prinesú cenný pohľad na cfDNA ako prediktívny nástroj v manažmente COVID-19.

*Abstrakt č. 36*

## VÝZVY A LIMITY DNA TESTOVANIA OTCOVSTVA A INÝCH PRÍBUZENSKÝCH VZŤAHOV

**Mgr. Marian BALDOVIČ, PhD.<sup>1</sup>, Mgr. Gabriela BĽANDOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Vladimír ELIAŠ<sup>1</sup>,  
Mgr. Gabriela KRASŇANSKÁ<sup>1,4</sup>, RNDr. Lenka WACHSMANNOVÁ, PhD<sup>1</sup>,  
RNDr. Zdenko Červenák<sup>5</sup>, doc. RNDr. Vladimír Ferák, CSc.<sup>1</sup>, RNDr. Michal KONEČNÝ, PhD.<sup>1,4</sup>**

*1* Laboratórium genomickej medicíny, GHC GENETICS SK s.r.o.

*2* Katedra molekulárnej biológie PriF UK

*3* Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB

*4* Katedra Biológie FPV UCM

*5* V. interná klinika LF UK

DNA testy otcovstva sa v posledných rokoch stali dostupnejšími pre širokú verejnosť. Dôvodom je najmä pokrok v technológii, ktorý viedol k nižším nákladom a zjednodušeniu súvisiacich procesov. Aj keď z odborného pohľadu ide o pomerne triviálnu genetickú záležitosť, s narastajúcim počtom prípadov sa aj tu objavujú fenomény, ktoré vyžadujú bližšiu pozornosť. Dochádza aj k posunom v zmysle riešených príbuzenských vzťahov, rozširujúceho sa počtu využívaných markerov a s tým súvisiacej štatistickej sily, ktorá umožňuje spoľahlivé vyhodnotenie tes-

tovej aj pri výrazne štruktúrovanej variabilite v populácii. Stanovenie iných príbuzenských vzťahov či už za účelom identifikácie pozostatkov pri hromadných nešťastiach alebo kriminálnych prípadoch, ale aj ako nepriame testovanie otcovstva v občianskych sporoch predstavuje stále pomerne náročné úlohy pre forenznú genetiku. S cieľom zlepšiť silu diskriminácie a informatívnosti DNA testov rôznych stupňov príbuznosti sa tak venuje čoraz väčšia pozornosť jednak rozširovaniu súboru používaných genetických markerov, ale aj potenciálu finančne a procesne nákladnejších technológií MPS, zatiaľ používaných prevažne

len pri prenatalnom testovaní otcovstva analýzou fetálnej DNA.

V našom sledovanom súbore vyše 6000 prípadov sme retrospektívne zhodnotili vývoj týchto genetických testov v našom laboratóriu v posledných rokoch. Zamerali sme sa predovšetkým na odsledovanie problematiky mutácii ako aj komplexného stanovovania iných príbuzenských vzťahov, v neposlednom rade aj medicínsky zaujímavé prípady a „sociologický“ kontext DNA testovania otcovstva. Okrem toho cieľom nášho príspevku je načrtnúť vývoj v tejto oblasti na najbližšie roky v slovenských podmienkach so zameraním sa

na udržanie nákladovo efektívneho testovania otcovstva s dostatočnou výpovednou silou pri reflektovaní najnovších prístupov publikovaných v odbornej literatúre.

Významnosť tejto oblasti genetiky podčiarkuje fakt, že spoľahlivosť a presnosť testovania DNA z neho robí cenný nástroj na stanovenie alebo vyvrátenie biologických vzťahov a je tak široko používané v právnom a forenznom kontexte. Zohráva kľúčovú úlohu v prípadoch týkajúcich sa starostlivosti o deti, prisťahovalectva, dedičských sporov a vyšetrovania trestných činov.

## POSTEROVÁ SEKCIA

Abstrakt č. 37

**DVE STRANY TEJ ISTEJ MINCE – SKELETÁLNE A DYSMORFNÉ PREJAVY MIKRODELÉCIE A MIKRODUPLIKÁCIE 17q21.32-q23.2**

**MUDr. Anna BOLČEKOVÁ, PhD., MVDr. Eugénia KOVÁČOVÁ, MUDr. Peter VEREŠ,  
RNDr. Renáta ZEMJAROVÁ-MEZENSKÁ, RNDr. Michaela MATÚŠOVÁ,  
RNDr. Vladimíra VALLOVÁ PhD.**

1 Oddelenie lekárskej genetiky FNŠP Žilina

2 Oddelenie detskej ortopédie FNŠP Žilina

3 Laboratórium lekárskej genetiky, Unilabs, Bratislava

Vysoký podiel CNV súvisiacich s ochoreniami je lokalizovaných na chromozóme 17. Rozsiahle genomické štúdie nám umožňujú nahliadnuť do komplexnej genomickej štruktúry tohto chromozómu. Nachádzajú sa tu dobre známe lokusy 17q21.31, 17q11.2 a 17q12, ktoré sú spojené s mikrolečnými a mikroduplikačnými syndrómami. Doposiaľ bolo opísaných len málo syndrómov, ktoré sa spájajú s lokusom 17q21.32-q23.2. Uvádzame klinické, cytogenetické a molekulárne vyšetrenia dvoch chlapcov, so zaostávaním psychomotorického

vývoja, rôznym rozsahom faciálnej dysmorfie a skeletálnymi dyspláziami, z ktorých jeden má de novo mikrodélcie 17q21.33 o veľkosti cca 1,4Mb a druhý mikroduplikáciu 17q21.32q22 veľkosti 11,8 Mb. Prezentujeme prehľad súčasných poznatkov o týchto zriedkavých genetických syndrómoch, ktoré spája lokus 17q21.33. Nakoľko sú veľmi zriedkavé veríme, že nové nálezy u našich pacientov prispievajú k vymedzeniu týchto málo známych syndrómov a k zlepšeniu genetického poradenstva.

Abstrakt č. 38

**PREHĽAD VÝSLEDKOV GENETICKEJ DIAGNOSTIKY MYOTONICKEJ DYSTROFIE NA SLOVENSKU**

**RNDr. Eva Tóthová TAROVÁ, PhD.<sup>1,2</sup>, RNDr. Zuzana PÖS, PhD.<sup>1</sup>, Mgr. Ingrid LOJOVÁ<sup>1,3,4</sup>,  
Mgr. Andrea ZAŤKOVÁ PhD.<sup>1</sup>, Mgr. Jaroslav BUDIŠ, PhD.,<sup>4,5</sup> doc. MUDr. Peter ŠPALEK,  
PhD.<sup>6</sup>, prof. RNDr. Ľudevít KÁDAŠI, DrSc.<sup>1,3,7</sup>, RNDr. Ján RADVÁNSZKY, PhD.<sup>1,3,4</sup>**

1 Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

2 Katedra biológie, Pedagogická fakulta, Univerzita Jána Selyeho, Komárno

3 Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

4 Vedecký park Univerzity Komenského, Bratislava



5 Centrum vedecko-technických informácií, Bratislava

6 Centrum pre neuromuskulárne choroby, Univerzitná nemocnica Bratislava, Bratislava,

7 Genexpress s.r.o., Bratislava

Cieľ: Myotonická dystrofia (MD) je geneticky podmienené progresívne multiorgánové ochorenie. MD rozdeľujeme na dve formy, MD1 je zapríčinená expanziou CTG trinukleotidového repetitívneho motívu v géne DMPK, MD2 je spôsobená expanziou CCTG tetranukleotidového motívu v géne CNBP. Okrem postihnutia svalov sa vyskytujú u pacientov aj iné komplikácie, napr. postihnutie očí, srdca, gonád, endokrinných žliaz a mozgu, pričom tieto príznaky sa prelínajú pri oboch typoch. Cieľom práce bolo zsumarizovať súbor slovenských MD pacientov za posledných 30 rokov molekulárnej diagnostiky, vzhľadom na pohlavie, vek a klinickú manifestáciu v čase diagnostiky. Materiál a metódy: Súbor MD suspektných slovenských pacientov pozostával zo 783 jedincov pochádzajúcich zo 607 rodín. Na analýzu DNA vzoriek sme využili klasickú PCR amplifikáciu a „repeat-primed PCR“, ktoré sa používali súběžne pre všetky vzorky kvôli zvyšovaniu spoľahlivosti testu. Na základe týchto výsledkov sme pacientov rozdelili do troch skupín: MD1, MD2 a pacienti bez nájdených expanzií. Následne bola hodnotená symptomatológia vo všetkých troch skupinách.

Výsledky: MD1 bola potvrdená v 79 rodinách (107 pacientov), MD2 v 109 rodinách (151 pacientov). Bez potvrdených expanzií sme mali 419 rodín (525 pacientov). Priemerný vek pacientov pri molekulárnej diagnóze bol o desaťročie vyšší v skupine MD2 pacientov (52,39 rokov) ako v skupine MD1 (41,42 rokov). Pomer pohlaví u MD1 pacientov bol rovnaký, kým u MD2 sme zaznamenali vyše dvojnásobok žien. Medzi najčastejšie zaznamenané symptómy pri diagnóze patrili: svalová slabosť, myogénny nález na elektromyografii (EMG), zvýšená hladina kreatínkinázy v krvi, myalgia, svalová slabosť dolných končatín, myotónia, stuhnutosť svalov a šedý zákal.

Záver: Podľa našich údajov MD2 má v SR vyššiu prevalenciu, než MD1. Nebol však identifikovaný jediný symptóm alebo kombinácia symptómov, ktoré by boli charakteristické pre jednotlivé skupiny pacientov. Diferenciálna diagnostika len na základe klinických symptómov je teda výrazne problematická, kvôli prekrývajúcej sa symptomatológii nielen medzi MD 1 a 2 pacientmi, ale aj inými fenotypovo podobnými ochoreniami.

Granty:VEGA\_2/0146/23, ITMS kód2014+: 313021BUZ3

*Abstrakt č. 39*

## IMPLEMENTÁCIA CHARAKTERIZÁCIE TANDEMŮVÝCH OPAKOVANÍ DO RUTINNÝCH LABORATÓRNYCH TESTOVACÍCH PROCESOV ZALOŽENÝCH NA MASÍVNE PARALELNOM SEKVENOVANÍ

**Mgr. Ingrid LOJOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Marcel KUCHARÍK, Dr. techn.,<sup>2,4</sup>, RNDr. Eva Tóthová TAROVÁ, PhD.<sup>1,5</sup>; Bc. Matej HRNČIAR<sup>6</sup>, RNDr. Zuzana PÖS, PhD.<sup>1,2,4</sup>, Mgr. Andrea ZAŤKOVÁ PhD.<sup>1,4</sup>, Mgr. Jaroslav BUDIŠ, PhD.<sup>2,4,6</sup>, doc. RNDr. Tomáš Szemesš, PhD.<sup>2,3,4</sup>, RNDr. Ján RADVÁNSZKY, PhD.<sup>1,2,3,4</sup>**

1 Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

2 Vedecký park Univerzity Komenského, Bratislava

3 Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

4 Geneton s.r.o., Bratislava

5 Katedra biológie, Pedagogická fakulta, Univerzita Jána Selyeho, Komárno

6 Centrum vedecko-technických informácií, Bratislava

Cieľ: Zavedenie metód masívneho paralelného sekvenovania (MPS) iniciovalo rýchly rozvoj metód na genotypizáciu sekvenčných variantov na genomickú úroveň. Hodnotenie tandemových opakovaní (TR) sa stalo možným až s určitým oneskorením, v porovnaní napr. s bodovými zmenami, najmä kvôli ich vysokej variabilite a komplexite. Cieľom práce je poukázať na špecifické aspekty implementácie TR analýz do genomických aplikácií, najmä z hľadiska špecifických ukazovateľov kvality výsledkov.

Materiál a metódy: Celogenómové sekvenčné dáta boli získané pre 62 jedincov. Na charakterizáciu približne 50 klinicky relevantných TR lokusov sme použili modifikovanú verziu nástroja Dante.

Výsledky: Pre efektívnu a spoľahlivú diagnostiku pomocou MPS existujú určité aspekty manažmentu kvality, ktoré sú v súčasnosti najprepracovanejšie najmä pre varianty typu bodových zmien (SNVs) a malých inzercii/delécií. TR motívy sa však v niektorých para-

metroch líšia od týchto zmien, preto môžu byť odlišné pri ich hodnotení aj kvalitatívne a kvantitatívne parametre. Medzi najdôležitejšie parametre patria: 1) jednoduchosť definície lokusu a nomenklatúry (sú zložitejšie a komplexnejšie ako pre SNVs); 2) dostatočná hĺbka pokrytia lokusu (typicky vyššia ako u SNVs); 3) možnosť vizuálneho overenia (vyhradené nástroje so zložitejšími funkciami); a 4) laboratórne overenie príslušných zistení (v určitých špecifických prípadoch môže byť stále potrebné použiť alternatívne metódy na overovanie). Záver: MPS je v súčasnosti pokročilá metóda, ktorá bola v prípade SNVs zdokonalená a zavedená do klinickej praxe. Avšak charakterizácia a hodnotenie TR predstavuje viacero výziev pri sekundárnej aj terciárnej bioinformatickej analýze údajov, čo znamená, že oficiálne usmernenia, ktoré v súčasnosti platia pre SNVs, by bolo vhodné rozšíriť o aspekty špecifické pre interpretáciu a hodnotenie TR motívov.

Granty: VEGA\_2/0146/23, ITMS kód2014+: 313021BUZ3

*Abstrakt č. 40*

## CONGENITAL MIRROR MOVEMENT DISORDER (CMM) ASOCIOVANÁ S GÉNOM DLL1

**MUDr. Paula Stretavská<sup>1</sup>, MUDr. Mária GIERTLOVÁ, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Petra DRENČÁKOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. Renáta ZEMJAROVÁ MEZENSKÁ<sup>2</sup>, Matej Škorvánek<sup>3</sup>, Michael Zech<sup>4</sup>**

1 Ambulancia lekárskej genetiky, Unilabs Slovensko s.r.o., Košice

2 Laboratórium lekárskej genetiky, Unilabs Slovensko s.r.o., Bratislava

3 Neurologická klinika Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach; Neurologická klinika UNLP, Košice

4 Institute of Neurogenomics, Helmholtz Zentrum München, Germany; Institute of Human Genetics, School of Medicine, Technical University of Munich, Germany

**Úvod:** Prezentujeme unikátnu kazuistiku dospelého pacienta s marfanoidným habitom, zaostávaním v psychomotorickom vývoji so zrkadlovými pohybmi a cervikálnou dystóniou, u ktorého bola identifikovaná raritná genetická príčina – heterozygotná delécia v chromozómovej oblasti 6q27 veľkosti 329 kb zahŕňajúca gén DLL1.

**Fenotyp:** 32-ročný muž, anamnesticky v detstve so zaostávaním vertikalizácie, centrálnou tonusovou poruchou, mikrocefáliou a ľahkou mozgovou dysfunkciou (intelekt vo veku 4 roky hodnotený v pásme normy). V dospelosti udávaná inkontinencia stolice, nauzea, dyspepsia a gastroezofageálny reflux. Prítomné úzkostné prejavy po prekonaní COVID-19. V objektívnom náleze vo veku 32 rokov bola u pacienta prítomná mikrocefália (1. percentil) a dystrofizácia (hmotnosť -2,87 SDS, BMI -4,0 SDS), pectus excavatum, chabé držanie tela, arachnodaktýlia a tvárová stigmatizácia. V neurologickom náleze cervikálna dystónia a zrkadlové pohyby dolných aj horných končatín od detstva. Vyšetrením mozgu magnetickou rezonanciou boli zistené priestran-

nejšie postranné komory s ľahkou asymetriou.

**Molekulovo-genetická analýza:** Trio-exómovým sekvenovaním bola u probanda identifikovaná de novo heterozygotná delécia v chromozómovej oblasti 6q27 (approx. chr6:170563434-170892835) zahŕňajúca gén DLL1, hodnotená ako patogénna. Gén DLL1 je asociovaný s dg. Neurovývinová porucha s nešpecifickými abnormalitami mozgu s alebo bez epilepsie (NEDBAS) s AD dedičnosťou (OMIM #618709). U pacienta bola indikovaná konfirmačná microarray analýza.

**Záver:** DLL proteíny patria medzi kľúčové komponenty intracelulárnej Notch signálnej kaskády – spolu s JAG proteínmi tvoria ligand pre Notch receptor. Proteín DLL1 sa podieľa na neurogenéze. Naša kazuistika poukazuje na to, že variabilná neurologická symptomatológia je súčasťou neurovývinových porúch, najčastejšie je to hypotónia, epilepsia, spasticita, menej často ataxia, dystónia. Zrkadlové pohyby sú extrémne vzácne a ide o veľmi raritný fenotyp. Zároveň potvrdzujeme nevyhnutnosť komplexného hodnotenia fenotypu u každého pacienta

*Abstrakt č. 41*

## PRENATÁLNÍ ZÁCHYT SYNDROMU ANTLEY-BIXLER NA PODKLADĎ ULTRAZVUKOVÉHO NÁLEZU

**MUDr. Jana LAŠTŮVKOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Vlasta ČEJNOVÁ<sup>1</sup>, Ing. Lucie LIŠKOVÁ<sup>1</sup>, MUDr. Anna PEČKOVÁ<sup>1</sup>, MUDr. Miroslav BŘEŠŤÁK<sup>2</sup>, RNDr. Petra PELDOVÁ, PhD.<sup>3</sup>, Mgr. Pavel VOTÝPKA<sup>3</sup>**

*1 Oddělení lékařské genetiky, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a.s., Česká republika*

*2 Screeningové centrum Praha, ProfiG2, Česká republika*

*3 Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK Praha a FN Motol, Česká republika*

Prezentujeme prípad prenatálneho záchyty Antley-Bixler syndromu (ABS) typu 2 na podkladě sonografického nálezu.

ABS je veľmi vzácne syndromové onemocnění

charakterizované kraniosostenosou, malformáciami končatín a širokým spektrom ďalších vrozených anomálií. ABS typu 2 má autosomálne recesívny typ dedičnosti - je spôsoben biallelíc-

kými patogenními variantami genu POR. Ke genetickému vyšetření byla odeslána pacientka ve 21. týdnu gravidity pro UZ nález atypického tvaru hlavy plodu. Kombinovaný screening 1.trimestru byl negativní, hladina PAPP-A však byla extrémně vysoká - 4,112 MoM. Konziliární UZ vyšetření prokázalo turicefalií, deformity mozkových hemisfér, hypertelorismus, nízko posazené uši a pes equinovarus. Nález byl suspektní pro kranios-tenosu. Rodiče se rozhodli pro ukončení gravidity. Sekční nález u plodu potvrdil turicefalií, agenesi frontálních kostí, hypertelorismus, proptosu, nízko posazené uši, chybění palců a arachnodaktylii druhých prstů na obou dolních končetinách. aCGH profil byl normální. NGS vyšetření panelu genů asociovaných s kranios-tenosami u plodu prokázalo přítomnost 2 klinicky relevantních variant v genu POR - c.1898+1del a c.450>A p.(Asp150Glu). Varianta c.1898+1del ovlivňuje sestřihové mís-

to, což je u tohoto genu známý mechanismus rozvoje onemocnění. Varianta se nevyskytuje v populaci zdravých kontrol (gnomAD) ani databázi ClinVar. Druhá detekovaná varianta c.450>A p.(Asp150Glu) se rovněž nevyskytuje v populaci zdravých kontrol ani v databázi ClinVar a predikční in-silico mechanismy variantu převážně hodnotí jako mající vliv na strukturu/funkci proteinu. Každý z rodičů je heterozygot pro jednu z nalezených variant, varianty u plodu jsou ve vazebné fázi trans. Vzhledem ke korelaci genotypu s fenotypem jsou detekované varianty genu POR pravděpodobnou příčinou fenotypu plodu. Jedná se pravděpodobně o první případ prenatálního záchyty ABS v České republice. Při plánování další gravidity rodiče podstoupili asistovanou reprodukci s cílenou preimplantační genetickou diagnostikou a z další gravidity mají zdravou dceru.

*Abstrakt č. 42*

## FENOTYP SPOJENÝ S GÉNOM RYR2 - KAZUISTIKA

**MUDr. Martin MISTRÍK<sup>1</sup>, Mgr. Anita VASKÁ, PhD<sup>2</sup>**

*1 Ambulancia lekárskej genetiky, Unilabs, Spišská Nová Ves*

*2 Laboratórium lekárskej genetiky, Unilabs, Bratislava*

31-ročná pacientka bola odoslaná na genetické vyšetrenie pre podozrenie na Williamsov syndróm. Realizované vyšetrenia túto diagnózu nepotvrdili, ale v rámci ďalšej diferenciálnej diagnostiky bol u pacientky zistený patogénny

variant v géne RYR2. V rámci ďalšej analýzy bol tento nález spojený aj s menej typickými klinickými príznakmi, ktoré nie sú bežne asociované s génom RYR2.

## IMUNOGLOBULÍN – POSLEDNÝ KAMIENOK DO MOZAIKY - KAZUISTIKA

**RNDr. Radoslava TOMÁŠOVÁ<sup>1</sup>, MUDr. Ivana PAUČINOVÁ<sup>2</sup>, Mgr. Erika TOMKOVÁ<sup>2</sup>, MUDr. František CISARIK, CSc.<sup>1</sup>**

*1 Oddelenie lekárskej genetiky, FNŠP Žilina,*

*2 Medirex, a.s., Bratislava*

Mozaiková forma trizómiu chromozómu 14 je zriedkavé ochorenie s variabilným fenotypom, ktorý zahŕňa rastovú a vývojovú retardáciu, mentálny deficit, telesnú asymetriu/hypotóniu, vrodené srdcové chyby, urogenitálne anomálie, abnormálnu hyperpigmentáciu kože a karaniofaciálnu dysmorfiu.

Prezentujeme pacientku primárne odoslanú neurológom na naše pracovisko vo veku 2,5 roka pre hypotonický syndrómom s nerovnomerným PM vývojom. V tom čase bolo indikované len cytogenetické vyšetrenie s nálezom

normálneho ženského karyotypu. Kontrolné vyšetrenie dieťaťa bolo realizované až po 9 rokoch, kedy pribudli nové klinické príznaky, na základe ktorých sme indikovali vyšetrenie aCGH a následne FISH analýzu.

**Materiál a metódy:** Klasická cytogenetika- G-band analýza chromozómov Array CGH - PB-Array CGH GenomeScreen FISH - Lokusovo špecifická sonda IGH (14q32) Klinický obraz, výsledky laboratórnych a zobrazovacích metód a priebeh ochorenia budú opísané v kazuistike.

## ŠTRUKTÚROVÉ ABERÁCIE CHROMOZÓMU X A ICH FENOTYPOVÉ PREJAVY

**Mgr. Zuzana KOVALČÍKOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Eva POLLAČEKOVÁ<sup>1</sup>, MUDr. Dana KANTARSKÁ MBA<sup>1</sup>, Doc., MUDr. J. CHANDOGA CSc.<sup>2</sup>, MUDr. Peter KRIŽAN, CSc.<sup>3</sup>**

*1 Oddelenie lekárskej genetiky, fakultná nemocnica s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica*

*2 UNB, Mickiewiczova 13, Bratislava*

*3 Medirex a.s., Galvaniho 17/C, Bratislava*

**Úvod:** Štrukturálne abnormality X chromozómu majú veľmi variabilný fenotyp, ten varíruje od normálneho fenotypu až po plne vyjadrený Turnerov syndróm. Turnerov syndróm (TS) je definovaný ako kongenitálne ochorenie. Spája sa s kvantitatívnymi alebo štrukturálnymi aberáciami jedného z dvoch

X chromozómov, často v mozaike. Najčastejšou anomáliou býva monozómia chromozómu X. Ojedinele sú pozorované rôzne typy štrukturálnych abnormalít chromozómu X, napríklad izochromómy, ring chromozómy, delécie (dlhého alebo krátkeho ramena) a iné. Ich fenotyp je variabilný, závisí od rozsahu

štrukturálnych zmien, miesta danej aberácie a v prípade mozaiky od percenta patologickej línie a jej distribúcie v bunkách.

**Metódy:** Kultivovali sme periférnu krv a stanovili karyotyp cytogenetickou analýzou. Následne sme vzorky odoslali na analýzu Y špecifických sekvencií, vyšetrenie pomocou arrayCGH a celogenómové sekvenovanie Genome Screen.

**Výsledky:** Prezentyujeme koreláciu medzi zriedkavými štrukturálnymi zmenami a fenotypovou manifestáciou u troch pacientiek z našej laboratórnej a klinickej praxe v poslednom roku. Prvá pacientka bola odoslaná pe-

diatrickým endokrinológom pre nízky vzrast, skrátene predlaktia a svalovú hypertrofiu vo veku 10 rokov. Druhá pacientka bola odoslaná z gynekologickej ambulancie pre deti a dorast kvôli MR nálezu so záverom agensis uteri vo veku 9 rokov. Tretia pacientka bola odoslaná z gynekologickej ambulancie pre aborty plodov vo veku 37 rokov. U všetkých boli potvrdené zriedkavé patogénne varianty chromozómu X na cytogenetickej a molekulárnej úrovni.

**Záver:** Viaceré diagnostické metódy a ich kombinácie umožňujú presnejšie stanoviť vzťah medzi štrukturálnymi zmenami na chromozóme X a fenotypom pacienta.

*Abstrakt č. 45*

## ČASNÁ MANIFESTACE HEREDITÁRNÍ SPASTICKÉ PARAPARÉZY SPG4 U DĚTSKÉHO PACIENTA

**MUDr. Anna PECKOVÁ<sup>1</sup>, MUDr. Jana LAŠŤŮVKOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. V. ČEJNOVÁ, RNDr. A. UHROVÁ MĚSZÁROSOVÁ<sup>2</sup>, Mgr. D. ŠTANCLOVÁ<sup>2</sup>, RNDr. J. JENČÍK<sup>2</sup>, Ing. J. KREJČÍKOVÁ<sup>2</sup>, doc. MUDr. D. ŠAFKA BROŽKOVÁ, Ph.D.<sup>2</sup>**

*1 Oddělení lékařské genetiky, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a.s., Česká Republika*

*2 Neurogenetická laboratoř Klinika dětské neurologie 2, LF UK a FN Motol, Praha, Česká Republika*

Hereditární spastické paraparézy (HSP) jsou skupinou geneticky heterogenních onemocnění. Nejčastějším typem HSP je SPG 4 s AD typem dědičnosti. Počátek obtíží i jejich závažnost bývá u SPG4 různá (nejčastěji mezi 20.-50.rokem života). SPG4 se vyznačuje pomalu progredující svalovou slabostí a spasticitou v dolní polovině těla.

Genetické vyšetření bylo u dětského pacienta doporučeno pro v.s. centrální spastickou diparesu. Jednalo se o 2 letého chlapce (2020) s opožděnou vertikalizací a s negativní rodin-

nou anamnézou stran neurologických onemocnění (matka 1997, otec 1992).

Chlapec byl od 3 měsíců sledován pro opožděný motorický vývoj. RHB byla 4měs, poté ukončena pro úpravu stavu. V 1,5roce popisována línější lokomoce a anxieta. Ve 2 letech hospitalizace pro celkovou alteraci chůze. Neurologem byla diagnostikována centrální spastická diparesa a opoždění vertikalisace na IV. trimenon. MRI CNS bez příčinné patologie. Provedeno genetické vyšetření - vyhodnocením dat z exomového sekvenování pro

HSP byla zachycena varianta c.131C>T, p.(Ser44Leu) v genu SPAST (NM\_014946.4) v homozygotním stavu. Tato varianta je v současnosti popisována v literatuře jako modifikátor fenotypu a pokud je přítomna v pozici trans spolu s další patogenní variantou v genu SPAST, vede k nástupu onemocnění v mladším věku. Pomocí CNV analýzy exomových dat byla zachycena možná delece několika exonů genu SPAST. Metodou MLPA pak byla potvrzena heterozygotní delece všech 17 kódujících exonů genu SPAST. Velikost delece je minimálně v rozsahu Chr2(GRCh38):g.32063421-32156397 (c-

-411-c.\*1901 dle NM\_014946.3). U matky byla pomocí MLPA prokázána stejná heterozygotní delece všech kódujících exonů genu SPAST (exony 1-17, NM\_014946.3), která byla nalezena u syna. Matka je zatím bez neurologických potíží.

Varianta c.131C>T, p.(Ser44Leu) byla zjištěna v heterozygotním stavu u otce. Závěr: Průkaz SPG4 u dětského pacienta, přičemž velmi časný nástup onemocnění může být způsoben přítomností varianty c.131C>T, která je popisována právě jako modifikátor fenotypu.

Abstrakt č. 46

## “OČI SÚ ZRKADLOM NIELEN DO DUŠE..”

**MUDr. Ivana PAUČINOVÁ<sup>1</sup>, MUDr. Anna MAURSKÁ<sup>2</sup>, RNDr. Hana ZELINKOVÁ, PhD.<sup>3</sup>, RNDr. Renáta ZEMJAROVÁ MEZENSKÁ<sup>3</sup>**

*1 Oddelenie lekárskej genetiky FNŠP Žilina,*

*2 oftalmologické oddelenie FNŠP Žilina*

*3 Unilabs Slovensko sro.*

**Úvod:** Na genetické vyšetrenie bol odoslaný 2-ročný chlapec pre zaostávanie vo vývoji, axiálny hypotonus a shuddering atacs. Pri prvotnom vyšetrení bola prítomná mierna faciálna dysmorfia, zaostávanie vo vývoji a veľmi pekné oči. Chlapec bol u nás sledovaný 2 roky, počas ktorých sa jeho klinický stav vyvíjal do obrazu ataxie.

**Metódy:** Postupne sme realizovali vyšetrenie karyotypu, arrayCGH, metabolické vyšetrenia- všetky s normálnym nálezom. Indikovali sme vyšetrenie panelu génov asociovaných s ataxiami, kde bol zistený variant nejasného klinického významu c.7622T>C

v géne ITPR1 v heterozygotnom stave. Patogénne varianty v toto géne sú asociované so spinocerebelárnou ataxiou typu 15 a 29 a s tzv.Gillespie syndrómom. Vzhľadom na zaujímavý oči sme chlapca odoslali na očné ambulanciu, kde bol prítomný nález asociovaný s Gillespie syndrómom.

**Výsledky:** U rodičov sme variant v géne ITPR1 nepotvrdili, ide teda o de novo mutáciu. Vzhľadom na uvedené (de novo variant, evidentný očný nález a extraokulárne príznaky) je na zvážení preklasifikovanie variantu na pravdepodobne patogénny.

## VYŠETŘENÍ UPD POMOCI MULTIPLEXNÍ PCR

**Mgr. Inna SOLDATOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. R. VLČKOVÁ<sup>1</sup>, Ing. M. NĚMEC<sup>1</sup>, Mgr. M. SEKOWSKÁ<sup>1</sup>,  
Mgr. M. BITTŮOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. K. MARKOVÁ<sup>1</sup>, MUDr. M. KOUDOVÁ<sup>1</sup>**

*1 GENNET s.r.o.*

**Úvod:** Uniparentální dizomie (UPD) je definována jako přítomnost dvou homologních chromozomů (nebo jejich částí), které pocházejí pouze od jednoho rodiče. Je možná buď přítomnost obou homologních chromozomů od jednoho rodiče (heterodizomie), nebo dvou kopií jednoho homologního chromozomu od jednoho rodiče (izodizomie) anebo směs obou, což odráží počet a lokalizaci meiotických rekombinací.

V naší laboratoři používáme jako jednu z možností detekce UPD analýzu STR markerů pomocí multiplexní PCR reakce. K dispozici máme přes 100 PCR multiplexů na autozomy i gonozomy, a to včetně pseudoautozomálních oblastí.

**Materiál a metoda:** Vstupním biologickým materiálem je DNA izolovaná ze vzorku periferní krve, plodové vody, choriových klků nebo kultivovaných buněk. UPD stanovujeme pomocí PCR amplifikace sekvencí STR markerů, které jsou vhodné pro haplotypizaci. Srovnáním získaných DNA profilů vyšetřovaných členů rodiny (trio: matka, otec, dítě), které jsou informativní v dostatečném množství

markerů, můžeme přesně rozlišit maternální a paternální chromozomy a jejich distribuci ve vyšetřovaném vzorku.

**Výsledky:** Od r. 2016 bylo v naší laboratoři vyšetřeno 161 pacientů v rámci 100 případů. V 10 případech byla potvrzena některá z forem UPD. Nejčastěji šlo o ztrátu celého chromozomu z trizomické zygoty mechanismem tzv. trisomic rescue a následný vznik heterodizomie, popřípadě kombinaci heterodizomie a izodizomie. Jako kazuistiku uvádíme případ záchytu mozaiky trizomie 21 s UPD maternálního původu (heterodizomie) při vyšetření plodové vody po aminocentéze metodou QF-PCR. SNP Array prokázala 30% mozaiku trizomie chromozomu při normálním karyotypu plodu 46,XY. Pacientka se rozhodla v těhotenství pokračovat.

**Závěr:** Detekce UPD pomocí multiplexní PCR je prozatím nejodstupnější metoda pro dosažení rychlého výsledku. K vyšetření UPD se používá také metoda SNP Array, která umožňuje přehled všech chromozomů zároveň. Na základě indikací a požadavků lékařů se u nás v laboratoři provádějí rutinně obě tato vyšetření

## IDENTIFIKACE KAUZÁLNÍCH VARIANT U PACIENTŮ S HEREDITÁRNÍM KARCINOMEM PANKREATU

**doc. RNDr. Radek VRTĚL, PhD<sup>1</sup>, M. JANÍKOVÁ<sup>1</sup>, K. KOLAŘÍKOVÁ<sup>1</sup>, R. KRATOCHVÍLOVÁ<sup>1</sup>,  
V. BITNEROVÁ<sup>1</sup>, P. VANĚK<sup>2</sup>, V. ZOUNDJIEKPON<sup>2</sup>, H. ŠVĚBIŠOVÁ<sup>3</sup>, R. SLAVKOVSKÝ<sup>4</sup>,  
M. PROCHÁZKA<sup>1</sup>**



1 Ústav lékařské genetiky LF UP a FN Olomouc

2 II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc

3 Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

4 Ústav molekulární a translační medicíny LF UP a FN Olomouc

**Úvod:** Karcinom pankreatu (PC) je třetí nejčastější příčinou úmrtí pacientů s onkologickou diagnózou. Jednou z hlavních příčin je jeho diagnostika v pozdějších stádiích (III a IV), kdy již není aplikovatelná jediná známá účinná terapie, kterou je chirurgická resekce. Proto je kromě hledání personalizovaných terapeutických přístupů značná snaha věnována diagnostice raných stádií nádoru. Klinické projevy se dostávají až při progresi onemocnění, a tak se naděje upírá na screening. Tento by měl být určen pro jedince, u kterých je celoživotní riziko rozvoje PC vysoké (nad 5 %). V běžné populaci se ho nedoporučuje provádět z důvodu relativně nízkého celoživotního rizika PC (asi 1,5 %) vzhledem k ekonomické náročnosti a riziku poranění.

**Cíl:** Tato práce je zaměřena na genotypizaci pacientů s PC, a také jedinců s rodinnou anamnézou PC, pomocí dostupných molekulárně-biologických technik.

**Metody:** Byly použity jak sekvenační technologie (sekvenování nové generace – NGS, Sangerovo sekvenování), tak i metody pro detekci větších přestavb (MLPA a digiMLPA).

**Výsledky:** Identifikovali jsme patogenní varianty u 12 pacientů z 26 trpících PC (46 %) a u 23 pacientů ze 104 (22 %), u kterých byl PC diagnostikován u rodinných příslušníků.

**Závěr:** Výsledky této práce ukazují zvýšený záchyt patogenních variant v genech asociovaných s PC u vybraných skupin rizikových jedinců, což by mohlo být nápomocné při včasné diagnostice, případně pro hledání účinné cílené terapie.

*Abstrakt č. 49*

## HETEROGENNÍ GENETICKÉ POZADÍ PARKINSONISMU U IZOLOVANÉ POPULACE V OBLASTI JIHOVÝCHODNÍ MORAVY

**Mgr. Kristýna KOLAŘÍKOVÁ, PhD.<sup>1</sup>, Radek VODIČKA<sup>1</sup>, Radek VRTĚL<sup>1</sup>, Kateřina MENŠÍKOVÁ<sup>2</sup>, Martin PROCHÁZKA<sup>1</sup> a Petr KAŇOVSKÝ<sup>2</sup>**

1 Ústav lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

2 Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

**Úvod:** Parkinsonismus patří mezi častá neurodegenerativní onemocnění. Na základě naší předchozí epidemiologické studie jsme popsali vyšší prevalenci tohoto onemocnění na Horňácku (oblast jihovýchodní Moravy).

**Cíle studie:**

- 1) vybrat vhodná a dostupná tria v rámci podrodin velkého rodokmenu
- 2) provést celoxomové sekvenování u daných jednotlivců v každém triu
- 3) vyhodnotit nalezené genetické varianty

**Metodika:** Celoxomové sekvenovanie (platforma IonTorrent) bolo provedeno u päti trií (1-5). Každé vybrané trio zahŕňovalo dva pacienty a jedného zdravého jedinca (kontrola). Nalezené varianty boli filtrované s ohľadom na ich frekvenciu v populácii <1% (MAF-frekvence minoritní alely), na vliv varianty na výsledný proteín (na základe in silico predikčných nástrojů) a ďalej s ohľadom na fenotyp (geny asociované s parkinsonismem). Nakoniec boli varianty v každom triu posuzované dle jejich přítomnosti pouze u pacientů.

**Výsledky:** V rámci této studie nebyla nalezena žádná kauzální varianta. Nicméně bylo nalezeno několik sdílených variant u pacientů, nikoli u kontrol, mezi jednotlivými trii. Pacienti z tria 1 sdílí dvě stejné varianty s těmi z tria 2 MC1R:NM\_002386.3:c.322G>A (p.A108T) a MTCL1:NM\_015210.3:c.1445C>T (p.A482V),

z tria 3 sdílí dvě varianty s pacienty z tria 5 DNAJC6:NM\_001256864.1:c.1817A>C (p.H606P) a HIVEP3:NM\_0245034:c.3856C>A (p.R1286W). U pacientů z tria 4 a 5 byly nalezeny dvě různé varianty v genu CSMD1:NM\_033225.5:c.3335A>G (p.E1112G) a c.4071C>G (p.I1357M). Za nejvíce potenciálně patogenní považujeme nesdílenou variantu SLC18A2:c.583G>A (p.G195S) v genu kódujícím transporter monoaminů.

**Závěr:** Výsledky studie genetického pozadí parkinsonismu u izolované populace naznačují, že rizikovým faktorem by mohla být kumulace více rizikových genetických faktorů. Pro ověření vlivu variant by bylo vhodné provést rozsáhlejší populační studii a funkční analýzu. Tato práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892)

*Abstrakt č. 50*

## GENETICKÉ DETERMINANTY SOCIÁLNEHO SPRÁVANIA U DETÍ S PORUCHOU AUTISTICKÉHO SPEKTRA

**RNDr. Silvia LAKATOŠOVÁ, PhD.<sup>1</sup>, Mgr. Gabriela REPISKÁ, PhD.<sup>1</sup>,  
RNDr. Lenka WACHSMANNOVÁ, PhD.<sup>2</sup>, Mgr. Gabriela KRASŇANSKÁ<sup>2</sup>,  
Mgr. Mária KOPČÍKOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Barbara RAŠKOVÁ<sup>1</sup>, MUDr. Petra KEMÉNYOVÁ, PhD.<sup>1</sup>,  
RNDr. Michal KONEČNÝ, PhD.<sup>2</sup>, Mgr. Barbara RAŠKOVÁ.<sup>1</sup>**

*1 Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, Fyziologický ústav, Akademické centrum výskumu autizmu, Sasinkova 2, 81372 Bratislava,*

*2 GHC GENETICS SK, s.r.o., Laboratórium genomickej medicíny, Ilkovičova 8, 841 04 Bratislava*

Poruchy autistického spektra (PAS) sa vyznačujú deficitmi v sociálnej interakcii, komunikácii a prítomnosťou repetitívnych vzorcov správania. Sociálne správanie je evolučný fenomén, ktorý má genetický podklad. Cieľom štúdie bolo identifikovať genetické varianty v génoch ovplyvňujúcich sociálne správanie u detí s PAS.

Do štúdie bolo zapojených 12 detí, ktoré boli

vyšetrené v Akademickom Centre Výskumu Autizmu, diagnóza PAS bola potvrdená pomocou ADOS-2 a ADI-R diagnostických nástrojov. Deti boli rozdelené do dvoch skupín, prvá (n=6) sa vyznačovala vyššou mierou sociálnych deficitov a druhá skupina (n=6) tvorili deti len s miernymi sociálnymi deficitmi. Masívne paralelné sekvenovanie s prístupom celoxomového sekvenovania a následná bio-

informatická analýza boli uskutočnené prostredníctvom prístupu od SophiaGENETICS. Filtrácia identifikovaných variantov bola uskutočnená na základe technických parametrov a frekvencií v populácii a v komunite užívateľov prístupu SophiaGENETICS. Použili sme fenotypový filter databázy HPO pre determináciu sociálneho správania, ktorú obsahoval 194 génov. Do analýzy boli vybrané varianty triedy 5,4,3 podľa ACMG štandardov. Zastúpenie získaných variantov bolo porovnané medzi oboma skupinami.

V skupine detí s vyššou mierou sociálnych deficitov sme identifikovali dva varianty s pravdepodobne patogénnym efektom, ktoré sa nachádzali súčasne aspoň u dvoch probandov (gény FOXRED1,TBL2) a sedem variantov s neznámym klinickým efektom, ktoré sa nachádzali aspoň u dvoch probandov v tejto skupine

(gény MFF,NDUFS1, PSEN1, ABCA7, AP4B1,IQSEC2,RTL1). V skupine detí s miernymi sociálnymi deficitmi sme identifikovali päť variantov s neznámym klinickým efektom, ktoré sa nachádzali aspoň u dvoch probandov tejto skupiny (gény ABCC8,NCF1,NDUFC2,SYT1,PIGH). V tejto skupine sme nezaznamenali žiadne varianty s pravdepodobne patogénnym efektom, ktoré by sa nachádzali súčasne u viacerých probandov, našli sme však tri pravdepodobne patogénne varianty, ktorých distribúcia bola rovnomerná medzi skupinami (gény FOXRED1,PPIL1,AP3B2). Genetická variabilita u detí s PAS by mohla vysvetliť fentypovú variabilitu závažnosti symptómov ako sú sociálne deficity, vyžaduje to však väčšiu vzorku probandov s presne definovaným fenotypom a komplexnú štatistickú analýzu.

Táto práca vznikla vďaka podpore grantov APVV-20-0070,APVV-20-0139 a VEGA 1/0068/21.

*Abstrakt č. 51*

## **MOZAICIZMUS POHLAVNÝCH CHROMOZÓMOV U PACIENTOV SLEDOVANÝCH V GENETICKEJ AMBULANCIÍ PRE NEPLODNOŠŤ**

**Mgr. Martin SABOL<sup>1</sup>, Mgr. Alexandra JACKOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Mária KIKTAVÁ<sup>1</sup>, RNDr. Dagmar LANDLOVÁ<sup>2</sup>, RNDr. Rentáta LUKAČKOVÁ, PhD.<sup>2</sup>**

*1 Oddelenie genetiky, Medirex, a.s., Magnezitárska 2/C, 04013 Košice*

*2 Oddelenie genetiky, Medirex, a.s., Galvaniho 17/C, 82016 Bratislava*

Mozaicizmus pohlavných chromozómov označuje genetický jav, keď má jedinec v tele dve alebo viac odlišných bunkových línií, ktoré sa líšia zložením a zastúpením pohlavných chromozómov. Mozaicizmus sa môže vyskytnúť v dôsledku genetických mutácií alebo chýb, ku ktorým došlo počas skorého embryonálneho vývoja. V prípade gonozomového mozaicizmu mutácia alebo chyba

ovplyvňuje pohlavné chromozómy buniek, čo vedie k rozdielnemu genetickému zloženiu v rôznych populáciách buniek. Jedná sa o pomerne vzácny stav, ktorého incidencia je približne 1,5 až 1,7 na 10 000 prípadov. Mozaicizmus môže mať rôzne následky v závislosti od konkrétnej genetickej zmeny a postihnutých tkanív alebo orgánov. Ak mozaicizmus postihuje gonády (vaječníky alebo

semenníky), môže mať dôsledky na plodnosť a reprodukčné zdravie. Napríklad v niektorých prípadoch mozaicizmu gonozómov môžu mať jedinci rôzne podiely buniek s abnormálnou konfiguráciou pohlavných chromozómov, čo vedie k rozdielom v potenciáli plodnosti. Rozsah príznakov a ich závažnosť sa môžu veľmi líšiť. Niektorí jedinci s gonozomovým mozaicizmom môžu mať relatívne mierne alebo nenápadné účinky, zatiaľ čo u iných sa

môžu vyskytnúť výraznejšie vývojové alebo zdravotné problémy.

Na nasledujúcom postere prezentujeme štatistiku výskytu mozaicizmu pohlavných chromozómov v rokoch 2017 – 2022 u pacientov sledovaných v genetickej ambulancii GYN CARE Košice pre neplodnosť.

**Kľúčové slová:** mozaicizmus, pohlavné chromozómy, neplodnosť

*Abstrakt č. 52*

## DETEKCIA MUTÁCIÍ V GÉNE PRE KALRETIKULÍN (CALR) U PACIENTOV S MYELOPROLIFERATÍVNymi NEOPLÁZIAMI

**Dominika JANITOROVÁ<sup>1</sup>, Jozef IVAN<sup>2</sup>, Adriana ŠPRINCOVÁ<sup>1</sup>,  
RNDr. Rentáta LUKAČKOVÁ, PhD<sup>1</sup>.**

*1 Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex a.s.*

**Úvod:** Kalretikulín (CALR) je proteín endoplazmatického retikula (ER), ktorý sa podieľa na množstve bunkových procesov. V zdravých bunkách funguje CALR ako chaperónový proteín a viaže Ca<sup>2+</sup>, čo napomáha správne mu foldingu proteínov v ER. Mutácie v géne pre kalretikulín (frameshift mutácie) boli identifikované v roku 2013 u pacientov s myeloproliferatívnymi neopláziami (MPN), konkrétne esenciálnej trombocytémii (ET) a primárnej myelofibróze (PMF), a ich následkom dochádza k vytvoreniu alternatívneho čítacieho rámca. Predpokladá sa, že zohrávajú kľúčovú úlohu vo vývoji MPN aktiváciou MPL cez JAK/STAT signálnu dráhu. V súčasnosti poznáme dve hlavné skupiny CALR mutácií označené ako Typ1 (del 52 bp) a Typ2 (ins 5 bp). Okrem toho bolo identifikovaných približne 50 ďalších typov mutácií, ktoré však tvoria menšinu. V našej práci prinášame prehľad týchto „minoritných“ mutácií identifikovaných na oddelení lekárskej genetiky Medirex a. s.,

metódami molekulovej genetiky.

**Metódy:** Mutácie CALR sme identifikovali v prvom kroku izoláciou genomickej DNA, ktorú sme použili ako templát HRM reakcie (High Resolution Melt). Prostredníctvom HRM profilov sme vyseletovali suspektne vzorky, ktoré sme v ďalšom kroku sekvenovali podľa Sangeru. Získané sekvenencie sme podrobili analýze použitím dostupných databáz (Ensemble, COSMIC).

**Výsledky:** Výberový súbor tvorili pacienti, u ktorých bola vykonaná molekulová diagnostika CALR mutácií za obdobie rokov 2020 – 2023. Identifikovali sme viaceré varianty, pričom hlavnú časť tvorili pacienti s mutáciami Typu1 a Typu2. Zvyšné varianty uvádzame v našej práci.

**Záver:** Stanovenie typu mutácií v géne CALR je dôležité pri určovaní prognostického skóre pre ET a PMF a môžu byť taktiež významné pri voľbe terapie a celkovom manažmente spojenom s uvedenými diagnózami.

## VARIANTY C.434A>C A C.3887\_389DEL V GÉNE KIF7 SVEDČIA PRE JOUBERTOV SYNDROM 12 ?

**MUDr. Miroslav VASIL<sup>1</sup>, RNDr. Renáta ZEMJAROVÁ MEZENSKÁ<sup>1</sup>, J. ZEMANOVÁ<sup>1</sup>, K. ČOKAŠOVÁ<sup>1</sup>, Z.ZBOŇÁKOVÁ<sup>1</sup>, J. ČIŽMÁR<sup>2</sup>, E. SEDLÁKOVÁ<sup>2</sup>, E. ZAVADILIKOVÁ<sup>2</sup>, M. FEDORČÁKOVÁ<sup>3</sup>,**

*1 Unilabs Slovensko s.r.o.;*

*2 Detská fakultná nemocnica; Košice 2,*

*3 Detská nerologická ambulancia, Humenné 3*

Autori popisujú nález u osem mesačného chlapčeka, u ktorého sa podľa kritérií publikovaných Coutersom a kol (1997) a OMIM (# 20990) môže uvažovať o Joubertovom syndróme 12. Joubertov syndróm-12 (JBTS12) a Acrocallosal syndróm (ACLS), 2 podobné poruchy, môžu byť spôsobené homozygotnou mutáciou v géne KIF7 (OMIM, 611254) na chromozóme 15q26. Acrocallosal syndróm je autozomálne recesívny mentálny retardačný syndróm s abnormalitami mozgu, ako je agenéza corpus callosum a/alebo Dandy-Walkerova malformácia, ako aj dysmorfické znaky, postaxiálna polydaktýlia rúk a preaxiálna polydaktýlia nôh (Schinzel a Schmid, 1980). Joubertov syndróm-12 je porucha s prekrývajúcim sa fenotypom charakterizovaná nálezom znaku „molar tooth sign (MTS)“ na MRI mozgu...(OMIM,# 200990). U nášho pacienta je corpus callosum v norme, ale je prítomná dysplázia vermis cerebelli, parciálne vyjadrený „molar tooth sign“, hypertelorizmus, psychomotorická retardácia a hypotónia. Polydaktília je prítomná na jednej hornej a jednej dolnej končatine.

Nález dopĺňa vyšetrenie panelu (150) génov z oblasti mentálnej retardácie pomocou NGS.

Zistila sa prítomnosť dvoch pravdepodobne patogénnych variantov, ktoré vytvárajú predpoklady pre zdôvodnenie zdravotných ťažkostí. V géne KIF7 boli zistené varianty: variant c.434A>C a variant c.3887\_389del. Varianty boli detegované v zloženom heterozygotnom stave u probanda so zdravotnými ťažkosťami. Následne boli v rámci segregáčnej analýzy varianty zistené jednotlivo v heterozygotnom stave u zdravých rodičov probanda. Pri vyjadrení o patogenite uvedených variantov sa snažíme vychádzať z dostupných podkladov. Podľa ACMG kritérií (PM2,PP5,PP3) je variant c.434A>C v géne KIF7 klasifikovaný ako pravdepodobne patogénny. V databáze ClinVar je uvedený 1x patogénny, 1x pravdepodobne patogénny, 1x nejasná signifikancia. Druhý variant c.3887\_389del v géne KIF7 je podľa ACMG kritérií (PVS1, PM2) klasifikovaný ako pravdepodobne patogénny. Druhý variant sme dostupných databázach (napr.ClinVar) nenašli.

Autori predpokladajú, že uvedené varianty súvisia so symptomatológiou Joubertovho syndrómu 12 a majú pravdepodobne patogénny charakter. Vhodné je ďalšie sledovanie pacienta.

## GENY SPOJENÉ S ROZVOJEM AUTOZOMÁLNĚ DOMINANTNÍ POLYCYSTÓZY LEDVIN

**Mgr. Jana INDRÁKOVÁ<sup>1</sup>, Ing. Petra CIBULKOVÁ, MBA<sup>1</sup>**

*1 FN Ostrava, UKMPLG, Oddělení lékařské genetiky*

Genetická analýza je založena na stanovení familiární varianty, jejíž znalost umožňuje následný screening rodinných příslušníků a záchyt i asymptomatických pacientů. Umožňuje včasnou diagnostiku a léčbu, která může snížit riziko závažných komplikací. V současné době sice neexistuje přímá léčba polycystózy ledvin, hlavním cílem terapie je zpomalit a oddálit progres. Zahrnuje tedy léčbu některých symptomů a komplikací v raných stádiích. Na našem pracovišti provádíme analýzu genů

spojených s rozvojem ADPKD metodou NGS (Next Generation Sequencing) na přístroji NextSeq (Illumina), vyhodnocujeme SNV i CNV varianty.

Při genetické analýze jsou primárně sledovány dva hlavní geny spojené s rozvojem ADPKD PKD1 a PKD2. V případech negativního výsledku jsou podrobeny analýze další geny kódující proteiny, které hrají důležitou roli v rozvoji ADPKD.

## POTENCIÁLNÍ MOLEKULÁRNÍ MARKERY U VELKOBUNĚČNÉHO NEUROENDOKRINNÍHO KARCINOMU PLIC

**Mgr. Aneta BRISUDOVOVÁ<sup>1</sup>, doc. MUDr. MVDr. Jozef ŠKARDA, PhD.<sup>1</sup>**

*1 Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, Lékařská fakulta, Ostravská Univerzita*

**ÚVOD:** Karcinom plic je heterogenní onemocnění, které patří celosvětově k jednomu z nejčastějších příčin smrti na zhoubný novotvar. Zahrnuje dva hlavní typy, první je malobuněčný karcinom plic (SCLC) a ke druhému typu se řadí ostatní karcinomy plic nazvané jako nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC). My jsme se zaměřili především na velkobuněčný neuroendokrinní karcinom (LCNEC), který patří mezi NSCLC spolu s adenokarcinomem, spinocelulárním karcinomem a dalšími nezařazenými karcinomy plic. Přesto, že LCNEC často sdílí fenotyp s SCLC a časté jsou také genové mutace v genech RB1 a TP53, stejně

jako u SCLC, existuje několik molekulárních alterací, které jsou typické jak pro NSCLC tak i LCNEC, například mutace EGFR, ALK a KRAS. U pacientů s LCNEC je obtížné včas stanovit diagnózu co nejpřesněji. Je známo, že různé karcinomy mají specifickou molekulární charakteristiku, která je odlišuje od zdravých jedinců. Nyní, kvůli nedostatku informací týkajících se LCNEC a kvůli jejich heterogenním vlastnostem, vyvstává potřeba definice nových klinických biomarkerů, snadno stanovitelných dostupnými metodami v nejkratším možném časovém úseku.

**MATERIÁL:** Tkáňové parafínové řezy pacientů s LCNEC fixované formalíнем.

**METODY:** Detekce amplifikace genu MET a zlomů v genu RET pomocí fluorescenční „in situ“ hybridizace.

**VÝSLEDKY:** U 15 pacientů s neuroendokrinním karcinomem plic byla provedena detekce mutací v genech RET a MET u kterých se předpokládaly změny uspořádání sekvence DNA. U všech analyzovaných vzorků bylo pomocí metody FISH potvrzeno, že u pacientů

s LCNEC nedochází k amplifikaci genu MET a přestavbám v genu RET.

**ZÁVĚR:** V současné době není zcela známý genetický profil pacientů s LCNEC a ke stanovení správné diagnózy přispívá analýza molekulárních markerů, zejména těch, které jsou často asociovány s přítomností ostatních malignit, již známých onkogenů a tumor supresorových genů.

Tato práce byla podpořena grantem LF\_2023\_003

*Abstrakt č. 56*

## DICENTRICKÝ CHROMOZÓM Y A JEHO DETEKCIA V KLINICKEJ PRAXI

**Mgr. Michaela PAPPOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. Vladimíra VERCHOVODKOVÁ<sup>1</sup>, T. FURIELOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. Dagmar. LANDLOVÁ<sup>1</sup>, MUDr. Peter. KRÍŽAN, CSc.<sup>1</sup>, Mgr. Alena ŽÁKOVIČOVÁ<sup>1</sup>, K. TÓTHOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Erika TOMKOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. Ľubica MAJEROVÁ, PhD.<sup>1</sup>, RNDr. Renáta LUKÁČKOVÁ, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Gabriela HRČKOVÁ<sup>2</sup>.**

*1 Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex,a.s.*

*2 NÚDCH, Bratislava*

Najčastejšia fenotypovo významná aberácia chromozómu Y je dicentrický Y v rôznych cytogeneticky opísateľných variáciách.

Dicentrický chromozóm Y, dic(Y), je výsledok štruktúrovej prestavby. Vzniká spojením/duplikáciou dvoch neidentických ramien chromozómu Y a má dve centroméry. Izodicentrický chromozóm Y, idic(Y), pozostáva z dvoch identických ramien s osou symetrie medzi dvomi centromérmi.

Jedna z dvoch centromér je inaktivovaná, čím vznikajú funkčne monocentrické chromozómy, ktoré počas bunkového delenia segregujú prevažne nefyziologicky. Nestabilita dicentrických chromozómov Y počas bunkového delenia ma za následok vznik rôznych bunkových línií (najčastejšie 45,X). Prípady

s mozaikou 45,X/46,X,idic(Y) alebo s dicentrickým chromozómom v čistej línii majú zvyčajne veľmi široký a variabilný fenotyp: najčastejšie nejednoznačný genitál, nízky vzrast (asociovaný s Turnerovým syndrómom) a po puberte poruchy reprodukcie. Identifikáciu dicentrických chromozómov nemožno uskutočniť pomocou jednej metódy, je to diagnosticky náročný, viacstupňový proces. Prezentujeme päť kazuistik pacientov s dicentrickými chromozómami Y v čistej línii a v mozaikovej forme. Indikáciu k prenatálnej diagnostike boli pozitívny výsledok NIPTu (monozómia X) a pozitívny biochemický skrining (T18, T21 a SLOS). V rámci postnatálnej diagnostiky boli indikáciou nízky vzrast a podozrenie na monozómiu X. Laboratórna diagnostika

dicentrických chromozómov vyžaduje súhrn molekulovo-genetických a cytogenetických laboratórnych metód. Samotné molekulovo-genetické vyšetrenia nepostačujú, niektoré môžu imitovať falošne negatívny výsledok (QF-PCR, AZF). Metóda Genome Screen identifikuje delécie a duplikácie na chromozóme,

avšak štruktúru dicentrických chromozómov nám umožňuje odhaliť len konvenčné cytogenetické vyšetrenie väčšieho počtu metafáz a/alebo jadier, C-pruhovaním a FISH analýzou.

**Kľúčové slová:** dicentrický chromozóm Y, izodicentrický chromozóm Y

*Abstrakt č. 57*

## DETEKCIA BODOVEJ MUTÁCIE L265P V GÉNE MYD88 A MUTÁCIÍ V GÉNE CXCR4 Z FRAKCIE SEPAROVANÝCH CD19+ BUNIEK PRI WALDENSTRÖMOVEJ MAKROGLOBULINÉMII

**Mgr. Anna Mária KRÁLIKOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. Lucia TATAYOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Silvia MEŠINOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. Ľubica MAJEROVÁ PhD.<sup>1</sup>, RNDr. Renáta LUKAČKOVÁ PhD.<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup> Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex a.s.*

Waldenströmova makroglobulinémia (WM) je nevyliciteľná B-bunková neoplázia charakterizovaná prítomnosťou sérového monoklonálneho imunoglobulínu M (IgM) a klonálnych lymfoplazmocytových buniek, infiltrujúcich kostnú dreň.

Bodová mutácia v géne MYD88 L265P sa vyskytuje u viac ako 90% prípadov WM. Zároveň prítomnosť mutácie u pacientov s IgM monoklonálnou gamapatiou nejasného významu (IgM-MGUS) predstavuje zvýšené riziko progresie do WM, čo naznačuje, že mutácia zohráva kľúčovú úlohu pri malígnej transformácii. Frekvencia mutácie MYD88 L265P je nižšia u iných indolentných B-bunkových lymfómov, ako je B-bunkový lymfóm marginálnej zóny sleziny, chronická lymfocytová leukémia a mnohopočetný myelóm. Preto táto mutácia slúži ako vhodný diagnostický marker na odlišenie WM od iných B-bunkových ochorení.

Doposiaľ bolo popísaných viac ako 40 rôznych mutácií vyskytujúcich sa v kódujúcej oblasti génu CXCR4, pričom boli identifikované non-sense aj frameshift mutácie. Tieto mutácie zasahujú C-terminálnu oblasť génu CXCR4 a sú prítomné približne u 40% pacientov. Prítomnosť mutácií v géne CXCR4 je asociovaná s nižšou mierou odpovede a kratším časom prežitia bez progresie pri liečbe ibrutinibom.

Jedným z povrchových markerov exprimovaným B-bunkami pri WM je antigén CD19+. Magnetickou separáciou pomocou protilátok anti-CD19 je možné získať zo vzorky kostnej drene, prípadne periférnej krvi, frakciu CD19+ buniek. Následná izolácia DNA umožňuje jej použitie na detekciu mutácií v génoch MYD88 (L265P) a CXCR4 molekulárnymi metódami. Využitie DNA izolovanej zo separovaných CD19+ buniek zvyšuje citlivosť detekcie bodovej mutácie v géne MYD88, ako aj mutácií v géne CXCR4 a umožňuje tak potvrdiť diagnózu a odlišiť WM od iných lymfoproliferatívnych ochorení.



## IDENTIFIKÁCIA KANDIDÁTNYCH GENETICKÝCH VARIANTOV ASOCIOVANÝCH S PORUCHAMI AUTISTICKÉHO SPEKTRA S VYUŽITÍM CELOEXÓMOVÉHO SEKVENOVANIA

**Mgr. Gabriela REPISKÁ, PhD.<sup>1</sup>, RNDr. Silvia LAKATOŠOVÁ, PhD.<sup>1</sup>, RNDr. Lenka WACHSMANNOVÁ, PhD.<sup>2</sup>, RNDr. Michal KONEČNÝ, PhD.<sup>2</sup> Mgr. Gabriela KRASŇANSKÁ<sup>2</sup>, H. CELUŠÁKOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Mária KOPČÍKOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Barbara RAŠKOVÁ<sup>1</sup>,**

*1 Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, Fyziologický ústav, Akademické centrum výskumu autizmu, Sasinkova 2, 81372 Bratislava,*

*2 GHC GENETICS SK, s.r.o., Laboratórium genomickej medicíny, Ilkovičova 8, 841 04 Bratislava*

Poruchy autistického spektra (PAS) sú neurovývinovými poruchami, ktoré zasahujú do oblasti sociálnej interakcie a komunikácie a správania s prítomnosťou obmedzených stereotypných vzorcov správania, záujmov alebo aktivít. Autizmus je veľmi heterogénna porucha s rôznymi prejavmi a rôznym stupňom poškodenia. Zároveň je to multifaktoriálne ochorenie s podielom viacerých faktorov súčasne. Pričom genetické faktory zohrávajú významnú úlohu pri vzniku PAS. V našej štúdii sme sa zamerali na identifikáciu genetických variantov potenciálne zapojených do vzniku PAS.

Jedinci s PAS diagnostikovaní prostredníctvom štandardných diagnostických postupov (ADOS-2, ADI-R) v Akademickom centre výskumu autizmu, LF UK boli zaradení do štúdie na základe veku, pohlavia, komunikačných a kognitívnych schopností (N=24). Masívne paralelné sekvenovanie s prístupom celoexómového sekvenovania a následná bioinformatická analýza boli uskutočnené prostredníctvom prístupu od Sophia GENETICS.

V štúdii sme sa zamerali na zriedkavé varianty v génoch zahrnutých v SFARI

datábáze. Minimálne jeden patogénny alebo pravdepodobne patogénny variant bol identifikovaný v 60% analyzovaných vzoriek, a to v génoch ITPR1, WDFY4, TCF4, ASAP2, PHIP, VPS13B, TTN, BCAS1, SYNE1, SYNGAP1, DHCR7, PAH, ANKRD11, EFR3A, PCDH19, FBN1, TM4SF19, FBRLS1, KCNJ10, PRODH, EP300, INTS1, LIN7B. Predpokladáme však, že vzhľadom na geneticky heterogénnu povahu PAS, je potrebné posúdiť aj prípadné zapojenie zriedkavých variantov s neznámym klinickým efektom identifikovaných vo vzorkách detí s PAS.

Po výslednej interpretácii potenciálneho klinického efektu identifikovaných DNA variantov budú varianty následne asociované s ďalšími biologickými a psychologicko-behaviorálnymi parametrami pre objasnenie genetického pozadia PAS v slovenskej populácii.

Táto práca vznikla vďaka podpore grantov APVV-20-0070, APVV-20-0139 a VEGA 1/0068/21.

Abstrakt č. 59

## ANALÝZA GENETICKÝCH VARIANT MYELOPROLIFERATÍVNYCH NEOPLÁZIÍ (MPN) POUŽITÍM INOVATÍVNEHO NGS PRÍSTUPU.

**RNDr. Ľubica MAJEROVÁ, PhD.<sup>1</sup>, RNDr. Lucia TATAYOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Miroslava DUROŠKOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. Renata LUKAČKOVÁ, PhD.<sup>1</sup>**

*1 Medirex, Oddelenie lekárskej genetiky, Bratislava*

Technológia sekvenovania novej generácie (NGS) môže potenciálne zlepšiť klinický manažment pacientov s MPN, tým, že umožní simultánny skrining viacerých génov spojených s ochorením. Spoločnosť Pillar Biosciences prichádza na trh s jednoduchým, efektívnym a presným riešením prípravy NGS knižnice. Tri vlastné technológie umožňujú testovanie NGS v akomkoľvek klinickom laboratóriu. 1. Technológia založená na umelej inteligencii, navrhuje a optimalizuje páry primerov. 2. Vytvorenie tzv. „stem loop“ umožňuje efektívnejšiu amplifikáciu požadovanej oblasti v jednej skúmavke. 3. Vlastný bioinformatický softvér. zlepšuje senzitivitu a sekundárnu analýzu a ponúka spoľahlivé a interpretovatelné výsledky sekvenovania.

V našom laboratóriu sme testovali kit oncoReveal™ Myeloid Panel. Výsledky sme porovnali s kitom TruSight Myeloid Sequencing Panel od f.Illumina.

Rýchla a spoľahlivá dostupnosť výsledkov zo sekvenovania prispieva k presnejšej diagnostike ako aj cieľovým terapeutickým rozhodnutiam. Vysoká presnosť analýzy NGS a identifikácia známych a nových variantov podporujú jej potenciálnu klinickú užitočnosť pri liečbe MPN. Je však potrebná ďalšia optimalizácia, aby sa predišlo falošným negatívam v oblastiach s nízkym pokrytím sekvenovania, najmä na detekciu variantov v génoch JAK2 a JAK3.

Abstrakt č. 60

## VÝZNAM CYTOGENETICKEJ ANALÝZY PRI TRANSPLANTÁCII KRVOTVORNÝCH KMEŇOVÝCH BUNIEK

**Mgr. Monika SZEIFOVÁ, Mgr. Martina KRAJČÍKOVÁ, RNDr. Andrea BLAHOVÁ, Mgr. Kristína LENGYELOVÁ, RNDr. Lucia TATAYOVÁ, Mgr. Alena ŽÁKOVIČOVÁ, RNDr. Renáta LUKAČKOVÁ**

*1 Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex a.s.*

Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (TKB) má významné postavenie v liečbe mnohých nádorových aj nenádorových ochorení. Alogénna TKB označuje transplantáciu medzi

imunologicky odlišnými jedincami. Medzi riziká tohto typu transplantácie patrí včasná/neskorá toxicita, reakcia štepu proti príjemcovi GvHD, zlyhanie štepu, infekcia či od darcu získaná leukémia (DDL).

DDL je zriedkavá komplikácia vyskytujúca sa po alogénnej TKB a prejavuje sa ako výsledok onkogénnej transformácie zjavne normálnych krvotvorných buniek darcu. Od roku 1971 bol v literatúre za posledných šesť desaťročí zaznamenaný rastúci počet prípadov, hoci kompletný zoznam týchto prípadov neexistuje. Incidencia sa odhaduje na približne 0,1% u recipientov. DDL je predmetom záujmu z dôvodu lepšieho pochopenia mechanizmov leukemogenézy. Predstavujeme prípady 3 pacientov so získanou aberáciou od darcu. V prvej kazuistike ide o 61 ročného pacienta, u ktorého bola diagnostikovaná akútna myeloblastová leukémia (AML). Mesiac po druhej TKB cytogenetická analýza odhalila prítomnosť derivovaného chromozómu der(14;22)(q10;q10) v 18 z 20 vyšetrených metafáz, hoci molekulovou analýzou bolo detegované <1% autológneho DNA markera.

V druhej kazuistike prezentujeme prípad 34 ročnej pacientky, rovnako s diagnózou AML. Vstupný cytogenetický nález bol t(11;17)(q23;q25). Po transplantácii bola v karyotype odhalená inverzia chromozómu 3 vo všetkých analyzovaných metafázach. Zároveň FISH (fluorescenčná in situ hybridizácia) aj molekulová analýza potvrdili prítomnosť kompletného chimérizmu. Posledný je príklad 73 ročnej ženy s diagnózou akútnej lymfoblastovej leukémie. Štyri roky po transplantácii bola cytogenetickou analýzou identifikovaná delécia (20)(q11) v populácii darcovských buniek. Našou prácou poukazujeme na dôležitosť zaradenia cytogenetického vyšetrenia kostnej drene u darcov pred TKB, čo by zabezpečilo prevenciu prenosu abnormálnych klonov recipientovi.

*Abstrakt č. 61*

## MOŽNOSTI PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY U PŘÍPADŮ S VVV MOZKU A STANOVENÍ RIZIK PRO DALŠÍ TĚHOTENSTVÍ.

**MUDr. Alena PUCHMAJEROVÁ<sup>1</sup>, MUDr. M. POKORNÁ<sup>1</sup>, MUDr. D. SMETANOVÁ<sup>1</sup>, MUDr. D.KILIJÁNOVÁ<sup>1</sup>, Ing. V. BEČVÁŘOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. K. MARKOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. R.MANSFELDOVÁ<sup>1</sup>, RNDr. J. HORÁČEK<sup>1</sup>, Ing. L. ČERNÁ<sup>1</sup>, MUDr. M. KOUDOVÁ<sup>1</sup>, MUDr. D. STEJSKAL<sup>1</sup>**

*1 Centrum lékařské genetiky a reprodukční medicíny GENNET, Kostelní 9, Praha, ČR*

Prezentujeme dvě kazuistiky, kdy se u plodů zjistila při UZ vyšetření anomálie středových struktur mozku, a byla později diagnostikována chromozomální aberace.

**První kazuistika:** VVV mozku byla zjištěna u doposud fyziologické gravidity, screening i UZ doposud v normě, ve 21.t.t. byla zjištěna kompletní egenese corpus callosum. Gravidita byla pro nalezenou VVV mozku ukončena. Vyšetřením array byla zjištěna heterozygotní

9q22.32 microdelece zahrnující PTCH1 gene. MLPA analýza PTCH1 genu potvrdila deléci 2-3 exonu tohoto genu. U rodičů tato mikrodelece nebyla nalezena.

**Druhá kazuistika:** Ve 13.t.t. gravidity byla u plodu UZ vyšetřením diagnostikována VVV mozku –holoprosencefalie, rozštěp rtu a patra, chybění nosní kůstky, pozitivní screening I. trimestru. Gravidita byla ukončena. Vyšetřením SNP-array byla zjištěna heterozygotní

7q36.1q36.3 microdelece zahrnujúci 56 OMIM genů včetně SHH genu, který je asociován s holoprosencefalií. Následné vyšetření karyotypu potvrdilo strukturální chromozomální

aberraci, 46, XX, del(7)(q36). Karyotyp obou rodičů je v normě.

V obou případech se jedná o de novo vzniklou mikrodeleci s nízkým rizikem rekurence.

*Abstrakt č. 62*

## **MPS AKO RUTINNÁ DIAGNOSTICKÁ METÓDA PRE SCREENING PACIENTOV S PODOZRENÍM NA HEMATOONKOLOGICKÉ OCHORENIE.**

**Mgr. Dominika VALLUŠOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Tomáš PÍŠ<sup>1</sup>, Mgr. Kristýna HANULÁKOVÁ<sup>1</sup>,  
Mgr. Tomáš TRNKA<sup>1</sup>, Mgr. Terézia HAŇOVÁ<sup>1</sup>, Mgr. Renáta MICHALOVSKÁ, PhD.<sup>1</sup>**

*1 GHC GENETICS, s.r.o., V Holešovičkách 1156/29, Praha 8 – Libeň, Česká Republika*

Myeloproliferatívne neoplazmy (MPN) patria medzi hematologické ochorenia, ktoré sú spôsobené somatickými mutáciami v hematopoietických kmeňových a progenitorových bunkách. Medzi nich patria mutácie v JAK2 (V617F, exón 12), CALR (exón 9) a MPL (W515L/K), ktoré sú zodpovedné za klonálnu expanziu a progresiu chronických MPN do myelodysplázie a akútnej leukémie. Rutinný postup v laboratóriách momentálne pozostáva z vyšetrenia týchto mutácií v samostatných analýzach. Na základe literatúry sme zostavili panel pre masívne paralelné sekvenovanie (MPS), ktorý obsahuje spomínané mutácie a zároveň 14 ďalších génov, podieľajúcich sa na vzniku hematookologických nádorov. MPS je vysoko výkonná metóda používaná na určenie časti nukleotidovej sekvencie, využívajúca technológie sekvenovania DNA, schopná paralelne spracovať viac sekvencií DNA.

Výsledky získané v rámci vyšetrení v našom

laboratóriu ukazujú, že sme boli schopní u pacientov zistiť kauzálne nálezy aj mimo vyšetrovaných génov. U pacientov indikovaných len na vyšetrenie jednej mutácie, sa nám podarilo detegovať patogénne mutácie aj na ďalšiu mutáciu v rámci skúmaných mutácií. Podľa predchádzajúcich postupov by bola diagnóza ukončená prvým pozitívnym výsledkom, avšak prítomnosť ďalšej mutácie môže znamenať pre pacienta záťaž a má vplyv na následnú liečbu.

Pomocou metódy MPS dokážeme analyzovať všetky gény v jednom experimente. Táto metóda zároveň predstavuje prínos pre lekára i pacienta, pretože predstavuje možnosť komplexného výsledku, ktorý je k dispozícii v kratšom časovom horizonte oproti vykonávaniu jednotlivých vyšetrení zvlášť. Z tohto dôvodu sa prikláňame k využitiu MPS ako rutínnej metódy pre screening pacientov s podozrením na hematookologické ochorenie.

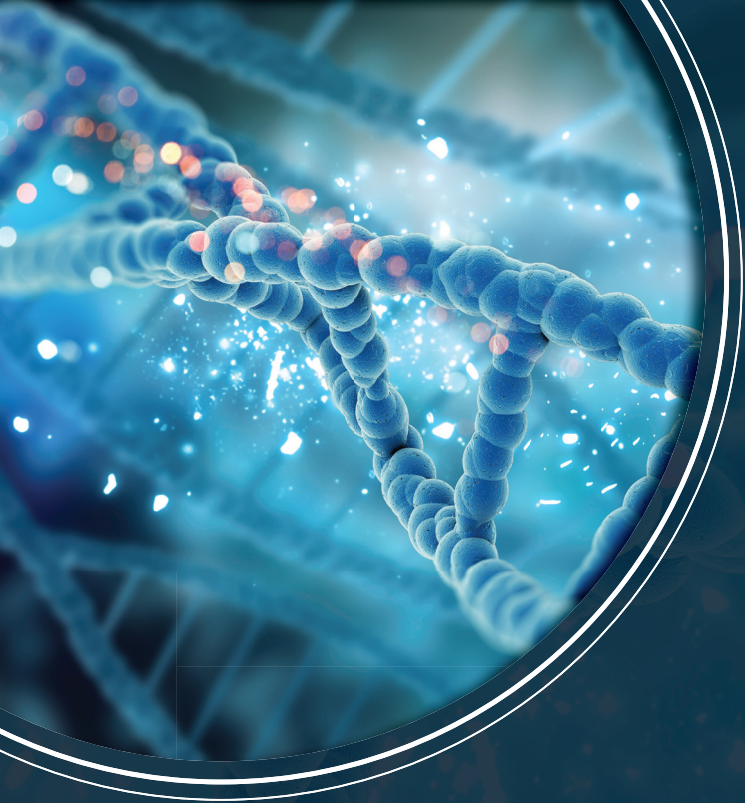
## TRENDY V PRENATÁLNEJ GENETICKEJ DIAGNOSTIKE NA SLOVENSKU V ROKOCH 2010 – 2022

**MUDr. František CISARIK, CSc.<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup> Oddelenie lekárskej genetiky FNŠP Žilina*

Slovenská spoločnosť lekárskej genetiky dlhodobou zostavuje a prezentuje štatistiky o prenatálnej genetickej diagnostike na Slovensku od roku 1991, keď sa masívnejšie rozbehla táto diagnostika. Spočiatku sme sa venovali rozvoju prenatálnej genetickej diagnostiky v regiónoch Slovenska – západ, stred a východ – a jej dostupnosti. Už v počiatočných štatistikách sme začali triediť hlásenia a výsledky podľa základných indikácií, ako je vek matky nad 35 rokov, pozitívny biochemický skríning, formálne genetické riziko (predovšetkým pre chromozómové anomálie), sonografický nález, psychologická obava a iné. V týchto indikáciách sme zisťovali ich výťažnosť detekcie chromozómových chýb. V tom čase sa rozširoval a skvalitňoval prenatálny biochemický skríning a ultrasonografické vyšetrenia plodu. V ostatných rokoch sa do prenatálnej genetickej diagnostiky premieta masívnejšie využívanie neinvazívneho prenatálneho testovania – NIPT (non-invasive prenatal testing), ktoré je ponúkané ako skríning, bez jednoznačných definovaných indikácií. Na strane

samotnej genetickej diagnostiky zaznamenávame rozšírenie možností detekcie chromozómových anomálií (CHA) metódami DNA analýz, napríklad komparatívnej genómovej hybridizácie, array CGH. Tieto metódy umožňujú detekciu submikroskopických chromozómových anomálií, mikrodélií a mikroduplikácií. Cieľom tejto práce je hľadanie informácií, ako sa prejavuje nesystematické používanie NIPT, ktoré je ponúkané ako skríning bez jednoznačných definovaných indikácií. Druhým cieľom je hľadanie informácií, ako sa prejavuje indikovanie metód array DNA techník na rozšírení detekcie chromozómových anomálií. Na získanie týchto informácií sme pred časom upravili dotazník. Do rozhodovania o využití skríningu NIPT vstupuje mnoho faktorov a preto nie je možné presne vymedziť prínos NIPT k zvýšeniu počtu detekovaných chromozómových chýb - nejaký efekt musíme pripustiť. Na druhej strane v súlade s literatúrou naše štatistiky dokazujú zvýšenie počtu diagnostikovaných CHA o 11-14% v dôsledku používania array DNA techník



[www.sslg.sk](http://www.sslg.sk)