

A stylized illustration of Gregor Johann Mendel, a man with glasses and a dark coat, looking down at a green ribbon he is holding. In the background, there are red and green DNA helixes and a green sprout.

XXXII. IZAKOVIČOV MEMORIÁL

Gregor Johann Mendel 1822 – 1884

200
VYROCIE

21. - 23. 9. 2022

Hotel Yasmín
Tyršovo nábrežie 1, Košice

Odborný program a abstrakty

XXXII. IZAKOVIČOV MEMORIÁL

21. - 23. 9. 2022

Hotel Yasmín

Tyršovo nábrežie 1, Košice

HLAVNÝ ORGANIZÁTOR:

Slovenská spoločnosť lekárskej genetiky SLS



ZÁŠTITA:

prof. RNDr. Pavol Sovák, PhD.
rektor Univerzity P. J. Šafárika v Košiciach



PROGRAMOVÝ VÝBOR:

RNDr. Michal Konečný, PhD.
predseda SSSLG

MUDr. Peter Križan, CSc.
Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**

RNDr. Dagmar Landlová
Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**

SPOLUORGANIZÁTOR:

MEDIREX GROUP ACADEMY n. o.



ODBORNÝ GARANT PODUJATIA:

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**

MEDIREX GROUP
člen
všetko pre vaše zdravie

RNDr. Renata Lukačková, PhD.
Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**

RNDr. Gabriel Minárik, PhD.
Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**

RNDr. Adriana Šprincová, PhD.
Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**

PRÍHOVOR

Tento rok vstal Mendel z mŕtvych. Keďže to nie je prvý raz, možno to ani teraz nie je definitívne. Ostal po ňom kláštorný majetok, o ktorý sa sporil s cisárom, ostali včely, medaily zo šľachtiteľských výstav. Napodiv sa zachoval aj záblesk myšlienky, že znaky nie sú výsledkom miešania, ale súperenia rodičovského vkladu (Anlage, vrod).

Nemohol tušiť, že choroby raz budú mendelovsky dedičné, nemohol predpokladať, že vôbec bude genetika. Keď sa vo chvílach voľna pohrával s hráškami, nevedel, že pre jeho jasnozrívý nápad zahynú v koncentrákoch a gulagoch tisíce vedcov a milióny Ukrajincov zomrú hladom.

Encyklopédie praktického lekára vychádzala po jednotlivých zošitoch viac ako dvadsať rokov, ale heslá boli radené podľa abecedy, dedičnosť v D-zošite pred genetikou v zošite G. Katastrofálne politické udalosti 50. rokov encyklopédii zmutovali. V zošite „D“ (Bohumil Krajník, Bohumil Sekla) z roku 1942 je 70 strán o takej dedičnosti, k akej sme sa o 20 rokov skoro bez reflexie a úplne bez hanby začali vraťať. Zošit „G“ (Milan Hašek) z roku 1953 má genetiku na necelú stranu, odsudzuje reakčnú koncepciu, ktorej nesprávne tézy vypracoval Mendel a spol. Všetkým lekárom v Československu predkladá na verenie vedecký prístup Mičurina a Lysenka. Mendelo-morganovský *wilde type* bol geneticky letálny, ale lysenkovskí mutanti riadili akadémiu, profesorovali fakultám a s ŠtB doložkou chodili na kongresy.

Izakovič s Jablonským už v roku 1958 diagnostikovali gonozómové aberácie na základe Barrovho znaku. Janko Koblík videl chromozómy v roku 1965 v rámci švočky v Prahe už rok pred Izakovičom. V tom istom roku dovolili v Brne medzinárodný kongres pri príležitosti 100. výročia Mendelovej publikácie. Miloš Černý vydal učebnicu Lékařská genetika v roku 1967. V historickej kapitole učebnice Úvod do klinické genetiky (1978) opísali Mendela ako *zatímní profesor a neúspešný kněz*. Zostavovateľka knihy Marie Kučerová vypustila túto charakteristiku na naliehanie Izakoviča, ktorý robil recenzenta.

V tomto roku sice enhansoval impakt zakladateľa mendelovskej genetiky, ale sotva tušíme, v akej atmosfére budeme (smieť) sláviť jeho 250. výročie. Kúsok bližšie máme Izoho sté výročie v roku 2025 a ešte bližšie XXXIII. Izakovičov memoriál.

V časoch, keď sme už skoro naozaj smeli mendelovskú genetiku, sme pomaly začínali smieť Mendela aj ako reholníka a kňaza. Z tejto doby je aj Jakubíškov film *Kristové roky* (1967). Názov odkazuje na Ježišov vek, keď ho umučili. Málokto z dnešných ten film videl, ale fráza *Kristové roky* zludovela a používa sa na narodeninových oslavách. Na filmovom plagáte je nenápadný podtitul *vek, v ktorom nejedna ilúzia stráca dych*.

Príbehy Mendela a Izakoviča nie sú pre nás ilúziou.

Vytrvajme a nestrácejme dych!



OBSAH

PRÍHOVOR	3
OBSAH	4
HISTÓRIA IZAKOVICOVHO MEMORIÁLU	5
ODBORNÝ PROGRAM	11
Streda 21. 9. 2022	11
Štvrtok 22. 9. 2022	12
Piatok 23. 9. 2022	13
ABSTRAKTY PREDNÁŠOK	15
ZOZNAM POSTEROV	42
POSTERY	45

HISTÓRIA IZAKOVIČOVHO MEMORIÁLU

2022

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORIÁLOVÁ PREDNÁŠKA

2021

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORIÁLOVÁ PREDNÁŠKA

IZAKOVIČOVA MEDAILA

2019

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORIÁLOVÁ PREDNÁŠKA
IZAKOVIČOVA MEDAILA

2018

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORIÁLOVÁ PREDNÁŠKA

XXXII.

Košice
Peter Križan
Boris Klempa
Varianty SARS-CoV-2 a ich úloha
v pandémii COVID-19

XXXI.

Starý Smokovec
Martin Mistrík
Ján Chandoga
Dedičné metabolické choroby v SR
– realita v OMICS ére
Ján Chandoga

XXX.

Belá
František Cisarik
Regina Lohajová Behúlová
DNA diagnostiky na Slovensku
Regina Lohajová Behúlová
Miloš Černý (*in memoriam*)

XXIX.

Bratislava
Iveta Milková
Daniel Böhmer
Výučba genetiky pre medikov v Bratislave –
minulosť, súčasnosť a budúcnosť

2017

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA
IZAKOVÍČOVA MEDAILA

2016

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA

2015

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA

IZAKOVÍČOVA MEDAILA

2014

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA
IZAKOVÍČOVA MEDAILA

2013

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA
IZAKOVÍČOVA MEDAILA

2012

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA
IZAKOVÍČOVA MEDAILA

XXVIII.

Nitra
Silvia Vogelová
Peter Celec
(Genomická) medicína založená na dôkazoch
Peter Celec

XXVII.

Bratislava
Peter Križan
Peter Špalek
Aktuálne trendy v diagnostike
neuromuskulárnych ochorení

XXVI.

Zemplínska šírava
Juraj Šimko
Milan Macek
Cost off illnes analysy u geneticky
podmínenných vzácných onemocnení
Milan Macek

XXV.

Trenčianske Teplice
Alica Valachová
Iveta Milková
Genetika kolorektálnej tumorigenézy
Iveta Milková
Ivan Jablonský (*in memoriam*)

XXIV.

Donovaly
Dana Kantarská
Renáta Gaillyová
Lékařská genetika a vzácná onemocnění
Renáta Gaillyová

XXIII.

Bratislava
Michal Konečný
Jozef Gécz
Genetics and Biology of Neurological Disorders
Jozef Gécz

2011

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA
IZAKOVÍČOVA MEDAILA

2010

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA
IZAKOVÍČOVA MEDAILA

2009

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA

IZAKOVÍČOVA MEDAILA

2008

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA
IZAKOVÍČOVA MEDAILA

2007

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA

IZAKOVÍČOVA MEDAILA

2006

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA

IZAKOVÍČOVA MEDAILA

XXII.

Čingov
Martin Mistrík
Juraj Melicherčík
Diagnóza a liečba primárnych kardiomyopatií
Eva Véghová

XXI.

Bratislava
Peter Križan
František Cisarik
Prenatálna diagnostika na Slovensku
František Cisarik

XX.

Štefanová - Boboty
František Cisarik
Peter Križan
GenEtika - genetika a etika,
Homage Viliam Izakovič
Peter Križan

XIX.

Podbanské
Nadežda Mišovicová
Darina Ďurovčíková
Genetická syndromológia
Darina Ďurovčíková

XVIII.

Košice
Eva Pálová
Jiří Šantavý
Fetální medicína v rámci managementu
geneticky podmíněných chorob a vad
Jiří Šantavý

XVII.

Bratislava
Edita Halászová
Ľudevit Kádaši
DNA diagnostika vybraných
monogénových ochoreni
Ľudevit Kádaši

2005

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA

IZAKOVÍČOVA MEDAILA

2004

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA
IZAKOVÍČOVA MEDAILA

2003

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA

IZAKOVÍČOVA MEDAILA

2002

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA

IZAKOVÍČOVA MEDAILA

2001

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA

IZAKOVÍČOVA MEDAILA

XVI.

Štrbské Pleso
Miroslav Vasil'
Nadežda Mišovicová
Downov syndróm od fenotypu
k molekulárnej podstate
Nadežda Mišovicová

XV.

Nitra
Jana Barošová
Ján Turňa
GMO organizmy – riziko alebo nádej?
Ján Koblík, Michal Ondrejčák

XIV.

Trenčianske Teplice
Alica Valachová
Ľubomír Lisý
Mozog ako objekt genetického sebapoznávania.
Súčasné možnosti spolupráce neurológov
a genetikov
Marta Kvasnicová

XIII.

Zemplínska šíra
Miroslav Vasil'
Peter Liese
Iniciatívy Európskeho parlamentu
k aktuálnym otázkam humánnej genetiky
Alica Baxová

XII.

Nové Zámky
Eduard Havlas
Eva Mitrová
Genetické aspekty priónových
ochorení a unikátnie zvýšený výskyt
genetickej formy CJch v SR
Margita Lukáčová

2000

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORIÁLOVÁ PREDNÁŠKA

IZAKOVÍČOVA MEDAILA

1999

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORIÁLOVÁ PREDNÁŠKA

IZAKOVÍČOVA MEDAILA

1998

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORIÁLOVÁ PREDNÁŠKA

1997

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORIÁLOVÁ PREDNÁŠKA

1996

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORIÁLOVÁ PREDNÁŠKA

1995

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORIÁLOVÁ PREDNÁŠKA

XI.

Banská Bystrica
Marta Kvasnicová
Marie Jarošová
Cytogenetika a molekulárna cytogenetika leukémií a lymfomů na prahu nového tisícletí
Vladimír Ferák

X.

Rajecké Teplice
František Cisarik
Vladimír Ferák
Od genetického izolátu k izolácii génu primárny kongenitálny glaukóm u Rómov
Jozef Černay, Ján Dejmek, Štefan Sršeň, Soňa Šterbová, Milan Vrba, Jan Žižka

IX.

Spišská Nová Ves
Ján Koblík
Peter Hnilica
Genetické aspekty ochorení štítnej žlazy

VIII.

Bratislava
Michal Ondrejčák
Iveta Černáková
Chromozómové aberácie v etiológii reprodukčných strát

VII.

Martin
Nadežda Mišovicová
Štefan Sršeň
Výskum alkaptonúrie na prahu 21. storočia

VI.

Prešov
Mária Puschauerová
Jan Žižka
Syndromológia v klinickej genetike

1994

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA

1993

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA

1992

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA

1991

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA

1990

MIESTO KONANIA
ORGANIZÁTOR
PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA

PREDNÁŠAJÚCI
MEMORÁLOVÁ PREDNÁŠKA

V.

Košice
Kornélia Kilarská
Peter Križan
Využitie genetických metód pri hemoblastózach
(diagnóza, prognóza, monitor liečby)

IV.

Nitra
Jana Barošová
Jaroslav Daniška
K odkazu doc. MUDr. V. Izakoviča, CSc.

III.

Myjava - Dubník
Marián Patrik
Ivan Jablonský
Spomienka na doc. MUDr. V. Izakoviča, CSc.

II.

Zemplínska šíra
Miroslav Vasil'ík
Alica Baxová
Skeletálna dysplázia z pohľadu klinického genetika

I.

Štefanová - Boboty
František Cisarik
Margita Lukáčová
Osobnosť doc. MUDr. V. Izakoviča, CSc.,
v histórii klinickej genetiky na Slovensku
Peter Križan
Cytogenetické diagnostické kritériá
Fanconiho anémie

ODBORNÝ PROGRAM

STREDA 21. 9. 2022

13.00 – 14.00 Zasadnutie Výboru SSLG SLS

13.00 – 15.00 Registrácia účastníkov

15.00 – 15.15 **SLÁVNOSTNÉ OTVORENIE MEMORIÁLU**

I. BLOK: SLÁVNOSTNÁ PREDNÁŠKA

15.15 – 15.55 Objevování Gregora Mendela, historické a aktuální souvislosti
Křížová, B., Hanuš, J.

40 min

COFFEE BREAK

15 min

II. BLOK: PRENATÁLNA DIAGNOSTIKA

16.10 – 16.25 Štatistika ako nástroj hodnotenia a zlepšovania procesov v NIPT
Gnip, A.

15 min

16.25 – 16.40 Maternálne nálezy ako súčasť NIPT
Hýblová, M.

15 min

16.40 – 16.55 Potenciál cfDNA testu v prenatálním screeningu aneuploidii
Nguyen Thi Ngoc B. L.

15 min

16.55 – 17.10 Využití vysoce presného PGT-A v klinické praxi u IVF pacientů
Horák, J.

15 min

ŠTVRTOK 22. 9. 2022

III. BLOK: COVID-19

9.00 – 9.30	MEMORIÁLOVÁ PREDNÁŠKA: Varianty SARS-CoV-2 a ich úloha v pandémii COVID-19 <i>Klempa, B.</i>	30 min
9.30 – 9.50	Štúdium asociácie variability mitochondriálnej DNA a rizika ochorenia COVID-19 v slovenskej populácii <i>Blandová, G.</i>	20 min
9.50 – 10.10	Dynamika hladín anti S1/S2 SARS-CoV-2 IgG protílátok v súvislosti s očkovaním <i>Miková, E.</i>	20 min
10.10 – 10.30	Národné sekvenovanie COVID- 19 <i>Szemes, T.</i>	20 min
COFFEE BREAK		10 min

IV. BLOK: VARIA

10.40 – 11.00	Jednomolekulové biofyzikálne experimenty s DNA. Načo sú dobré? <i>Cifra, P.</i>	20 min
11.00 – 11.20	Celoživotní dopad extrémního stresu na lidský mozek: trígenerační studie přeživších holokaust <i>Rektor, I.</i>	20 min
11.20 – 11.40	Od populačnej genetiky k archeológii alebo prečo archeológia začínajú robiť genetici a prečo ju čím ďalej, tým viac robia bioinformatici <i>Baldovič, M.</i>	20 min

OBED **11.40 – 12.40 hod**

V. BLOK: POSTERY

12.40 – 14.00	Moderovaná diskusia pri 3 elektronických paneloch	1 hod 20 min
---------------	---	--------------

VI. BLOK: KLINICKÁ DIAGNOSTIKA I.

14.00 – 14.30	Od hľadania príčin k cílené diagnostike a lečbe vzácných nemocí Kmoch, S.	30 min
14.30 – 14.40	Po stopách genetických príčin hereditárnych tubulointersticiálnych nefropatií Živná, M.	10 min
14.40 – 14.50	Od mozaiky k delécii – fenotypové spektrum pacientov s mutáciou v PAX6 Godava, M.	10 min
14.50 – 15.00	Masívne paralelné sekvenovanie u pacientov s primárnymi imunodeficienciami: porovnanie prístupov CES a WES Krasňanská, G.	10 min
15.00 – 15.10	Varianty vo vybraných génoch, ktorých klasifikácia nám nedá pokojne spať Krascsenitsová, E.	10 min
15.10 – 15.20	Analýza a interpretácia veľkých dat – od žiadanky k reportu Šatrová, M.	10 min

PIATOK 23. 9. 2022

VII. BLOK: ONKOGENETIKA

9.00 – 9.10	Klinický význam rozsahu del(5q) u nemocných s myelodysplastickými syndromy (MDS) Zemanová, Z.	10 min
9.10 – 9.20	NGS – štandardná starostlivosť pri diagnostike MPN Hatalová, A.	10 min
9.20 – 9.30	Molekulárna genetika, súčasné genetické prístupy k diagnostike myeloproliferatívnych neoplázií Lukačková, R.	10 min
9.30 – 9.40	Analýza expresie ALK/ROS1 proteínov vs. prestavba ALK/ROS1 génov – porovnanie metodických prístupov Farkašová, A.	10 min
9.40 – 9.50	Kazuistiky rodín s HBOPC syndrómom Gocká, N.	10 min
9.50 – 10.00	Vývoj nádorových klonov u pacientov s recidivujúcimi gliomami Lizcová, L.	10 min
COFFEE BREAK		10 min

VIII. BLOK: KLINICKÁ DIAGNOSTIKA II.

10.10 - 10.20	Čo nás čaká v súvislosti s IVD-R legislatívou? Minárik, G.	10 min
10.20 - 10.30	Odporúčania Slovenskej spoločnosti lekárskej genetiky (SSLG) SLS pre implementáciu masívneho paralelného sekvenovania do molekulárno-diagnostickej praxe v rámci identifikácie zárodočných DNA variantov Radvánszky, J.	10 min
10.30 - 10.40	Kompletní řešení pro celoexomové sekvenování Klempit, P.	10 min
10.40 - 10.50	Molekulárna diagnostika myotonických dystrofii z celogenómových sekvenačných dát Lojová, I.	10 min
10.50 - 11.00	Xeroderma pigmentosum s dominujúcim neurologickým postihnutím Godava, M.	10 min
11.00 - 11.10	Fenotyp bežnej variabilnej imunodeficiencie so zaujímavým výsledkom molekulárno-genetického vyšetrenia Markocsy, A.	10 min
11.10 - 11.20	Úskalia molekulárno-genetickej diagnostiky spinálnej svalovej atrofie Giertlová, M.	10 min
11.20 - 11.30	Vzácná kongenitální myopatie v dôsledku homozygotní mutace v KY genu u prvňího českého pacienta Mészárosová Uhrová, A.	10 min
11.30 - 11.40	Využitie klinického exómu ako diagnostického nástroja u pacientky s muskulárnom dystrofiou Dolešová, L.	10 min
11.40 - 11.50	Geneticky podmienená hypofosfatázia – kazuistika dvoch súrodencov s prejavmi poruchy metabolismu minerálov Drenčáková, P.	10 min
11.50 - 12.00	Ako prispieva včasná genetická diagnostika k multidisciplinárnej starostlivosti o dieťa s neurovývinovou poruchou? Švekušová, M.	10 min

UKONČENIE MEMORIÁLU

ABSTRAKTY PREDNÁŠOK

I. BLOK: Slávnostrná prednáška

Objevování Gregora Mendela, historické a aktuální souvislosti

Křížová B.¹, Hanuš J.²

¹Mendelovo muzeum MUNI Brno

²Masarykova univerzita Brno

Johann Mendel se narodil 20. července 1822 do německy mluvící rodiny v Hynčicích. Už od dětství byl velmi nadaný, proto byl z vesnické školy doporučen do piaristické školy v Lipníku nad Bečvou. Ve dvanácti letech přešel na gymnázium v Opavě, v roce 1840 nastoupil ke studiu Filosofického ústavu v Olomouci. V roce 1843 vstoupil Johann Mendel do augustiniánského řádu v klášteře na Starém Brně a přijal řeholní jméno Gregor (Řehoř). Díky tehdejšímu opatu Cyrilu F. Nappovi se dostal na studia do Vídni, která byla klíčová pro pozdější pokusy s hrachem setým a dalšími rostlinami. V rámci studia matematiky a fyziky se naučil staticky vyhodnocovat, plánovat experimenty. Pokusům se věnoval devět let. Ze závěrů jeho bádání vznikly tři principy, dnes známé jako Mendelovy zákony. V roce 1865 odpřednášel výsledky svých pokusů, ohlas na jeho práci byl však minimální. Uznání se dočkal až v roce 1900, kdy byly jeho objevy potvrzeny a Gregor Mendel byl nazván „otcem genetiky“. V roce 1868 stanul v čele augustiniánského opatství a na své pokusy již neměl mnoho času. Věnoval se však svým dvěma zálibám – včelaření a meteorologii. V zahrádě opatství si nechal podle svého návrhu postavit včelín i s malou pracovnou a třikrát denně prováděl meteorologická měření. Gregor Johann Mendel zemřel 6. ledna 1884 a je pochřben v augustiniánské hrobce na Ústředním hřbitově v Brně.

Tento stručný životopis může být východiskem pro mnoho úvah, a to z hlediska různých vědních oborů. Historik se může ptát na úlohu starobrněnského kláštera a jeho představitele v době, kdy byla Morava na cestě k občanské společnosti. Historik vědy se může zajímat o způsob, jakým Mendel pracoval, jaká je podstata jeho objevů a proč představují východisko pro rozvoj moderní genetiky. Psycholog může pátrat po příčinách dilčích Mendelových neúspěchů v jeho kariéře i po kořenech jeho talentu vědeckého i organizačního. Filozofům a teologům jistě nedá spát pozoruhodný soulad mezi vědou a vírou v klášterním prostředí za éry augustiniánských opatů. Sociologové se mohou zamýšlet nad životním příběhem, který je dokladem možného sociálního vzestupu talentovaných mladých mužů v předminulém století. Antropology i archeology zaujalo – zvláště v posledním roce – zkoumání Mendelových pozůstatků, rádové hrobky i předmětů, které se dochovaly v augustiniánském klášteře. Muzeologové a muzejní pracovníci se mohou předhánět v tom, jakým způsobem zpřítomnit



a aktualizovat Mendelovu práci a jak ji přiblížit mladým lidem, žákům i studentům, případně široké veřejnosti. Nedostí na tom: Mendel se dnes stává i inspirací pro řadu výtvarníků a hudebníků (Vendula Chalánková, Miloš Štědroň) a symbolů, s nímž pracuje řada institucí, zejména brněnských. Také Masarykova univerzita k nim patří: do mnohohlasu těchto institucí může přispět především vědeckým výzkumem, v němž hraje prim genetika a její speciální obory, ale také prezentací rozsáhlého opatova díla prostřednictvím Mendelova muzea MU, které je umístěno v klášterních prostorách.

Mgr. Blanka Křížová * 1978

ředitelka

Mendelovo muzeum MUNI

Mendlovo náměstí 1a

603 00 Brno

e-mail:krizova@mendelmuseum.muni.cz; info@mendelmuseum.muni.cz

Pochází z Hukvald, absolvovala Obecnou teorii a dějiny umění a kultury, obor Hudební věda na Filozofické fakultě Masarykovy univerzity MU). Po studiu působila jako koordinátor mezinárodní konference Evropské asociace univerzit na Oddělení vnějších vztahů a Marketingu MU, poté se věnovala rodině a malým dětem. V letech 2016 až 2019 vedla Muzeum města Tišnova a od roku 2020 je ředitelkou Mendelova muzea MU.

prof. PhDr. Jiří Hanuš, Ph.D. * 1963

prorektor pro personální a akademické záležitosti

Masarykova univerzita

Žerotínovo náměstí 617/9

601 77 Brno

e-mail:hanus@rect.muni.cz

www.muni.cz

Narozen v Brně, absolvent Masarykovy univerzity (MU). Působí jako profesor v Historickém ústavu MU, jeho zájmem jsou dějiny 19. a 20. století, především kulturní a náboženské. Je členem redakční rady časopisu Kontexty. V současnosti zastává funkci prorektora MU.

II. BLOK: Prenatálna diagnostika

A1.

Štatistika ako nástroj hodnotenia a zlepšovania procesov v NIPT

Gnjp A.¹, Hýblová M.^{1,2}, Gazdarica J.³, Kucharík M.³, Budiš J.³, Minárik G.^{1,2}

¹Medirex, a. s., Bratislava

²Trisomy test, s. r. o., Nitra

³Geneton, s. r. o.

Neinvazívne prenatálne testovanie (NIPT) sa stalo neoddeliteľnou súčasťou prenatálneho genetického skríningu. Princípialne je založené na skutočnosti, že medzi volnou DNA v krvnom obehu tehotnej sa nachádza aj DNA pochádzajúca z placenty, ktorá vo veľkej mieri korešponduje s DNA plodu. Percento tejto DNA, známe aj ako fetálna frakcia, ovplyvňuje spoľahlivosť neinvazívneho testu rovnako ako jeho možnosti. S ohľadom na hodnotu fetálnej frakcie zistenej vo vzorke počas jej analýzy možno stanoviť presnejšie senzitivitu, špecifiku, pozitívnu a negatívnu prediktívnu hodnotu, ako aj rozlišovaciu schopnosť takéhoto testovania. Zároveň je hodnota fetálnej frakcie rozhodujúca aj pre tzv. neinformativnosť realizovanej analýzy a potrebu opakovania odberu novej krvnej vzorky. Akou mierou možno na základe štatistikých analýz a s ohľadom na biologické a technické limitácie testovania nielen retrospektívne hodnotiť klúčové parametre testovania, ale zároveň toto hodnotenie preniesť do úpravy hodnotiacich algoritmov a implementovať ich do prospektívnej analýzy vzoriek, bude prezentované na konkrétnych prípadoch, vychádzajúc z analýz realizovaných v Trisomy test® laboratóriách.

A2.

Maternálne nálezy na podklade NIPT

Hýblová M., Gnjp A., Kucharík M., Sekelská M., Minárik G.

MEDIREX, a. s.

Od roku 2013 sa neinvazívny prenatalny skríning (NIPT) posunul od detekcie bežných trizómií na subchromozómovú úroveň alebo dokonca v prípadoch niektorých genetických ochorení až na nukleotidovú úroveň. Keďže prevažná väčšina vyšetrovanej DNA pri NIPT reprezentuje materský genóm, najčastejšie používaná metóda založená na celogenómovom sekvenovaní s nízkym pokrytím odhaluje materské subchromozómové aberácie (CNV, duplikácie/delécie) s diagnosticky relevantným rozlíšením ako náhodný nález pri NIPT analýze. Preto napriek tomu, že je NIPT zameraný primárne na detekciu chromozómových porúch plodu, v konečnom dôsledku predstavuje tekutú biopsiu matky na diagnostickej úrovni. Hoci by sa väčšina rekurentných materských CNV dala považovať podľa pravidiel ACMG alebo iných *in silico* predikčných nástrojov za benigne alebo neznámeho významu, môžu nám v budúcnosti poskytnúť ďalší pohľad na mechanizmus multifaktoriálnych ochorení alebo špecifických vlastností.

organizmu. Celosvetové databázy NIPT tak môžu slúžiť ako GWAS databázy (genome-wide association studies; celogenómové asociačné štúdie) pre rozsiahle epidemiologické štúdie. Benígne CNV patria medzi hlavné faktory zodpovedné za ľudskú rozmanitosť. Hoci sú mnohé bez génového obsahu, dokážu ovplyvňovať transkripčnú aktivitu a translaciu susedných génov, ich efekt a teda ani potenciál však nie sú dosťatočne známe a opísané. Na druhej strane existujú varianty, ktoré sú pomerne časté, ale ich neškodnosť je otázna a ich interpretácia je konfliktná. Z veľkého množstva častých maternálnych variantov vyberáme 20 najčastejších, ktoré viaceré z nich nefigurujú v populačných databázach alebo sa ich frekvencia v databá- zach signifikantne odlišuje.

A3.

Potenciál cfDNA testu v prenatálním screeningu aneuploidii

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

Dohnalová H., Vávrová J., Bittóová M., Koudová M.

GENNET, s. r. o.

Neinvazívni prenatálni testování (NIPT) relativní četnosti chromozom specifických volných fragmentů fetální DNA (cffDNA) v mateřské plasmě je senzitívni screeningová metoda detekce častých aneuploidii (trizomie č. 13, 18 a 21) a pohlaví plodu. Od roku 2015 je cfDNA test součástí prenatálního screeningového programu v Centru genetiky a reprodukční medicíny GENNET. Vyšetření je primárně indikováno těhotným pacientkám s rizikem z kombinovaného testu v I. trimestrii v rozmezí 1/101 - 1/500 a při negativním ultrazvukovém nálezu. Od roku 2021 jsme z technologie polovodičového sekvenování na IonProton přešli na sekvenční platformu Illumina a vyšetřili 1 670 vzorků. Používáme celogenomové sekvenování s nízkým pokrytím (Low-Pass WGS) a vlastní bioinformatickou analýzu s výpočtem individuálního rizika častých aneuploidii. Získaná data pacientů hodnotíme programem Wisecondor X (Ghent University) a Nexus copy number 10 analyzující celogenomové varianty počtu kopií (CNV). Fetální frakci odhadujeme porovnáním výsledku tří metod: Defrag, SeqFF a ComboFF. Významné riziko T21 bylo zjištěno a potvrzeno u 16 vzorků. V jednom případě byl výsledek falešně negativní pro T21: šlo o translokační T21 t21/21 de novo. Významné riziko T18 bylo zjištěno a potvrzeno u 6 vzorků a pro T13 u 4 vzorků. V Gennetu vyšetřujeme i vzorky zamklých těhotenství v případě matérské kontaminace tkáně konceptu. Implementace NIPT snížila počet provedených invazivních testů a v současné době je alternativní metodou ke genetickému testování plodu v indikovaných případech hraničního rizika častých aneuploidii bez ultrazvukového nálezu.

A4.

Využití vysoce přesného PGT-A v klinické praxi u IVF pacientů

Horák J., Macháčková D., Koudová M., Stejskal D.

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

Preimplantační genetické testování aneuploidii (PGT-A) je nejdůležitějším typem vyšetření, které může genetická laboratoř nabídnout IVF klinice v rámci volby nejfektivnější strategie asistované reprodukce u neplodného páru. PGT-A je indikováno ve všech případech, kdy je zvýšené riziko výskytu aneuploidii u embryí. Četnost aneuploidii roste především s věkem ženy, a proto většina embryí testovaných na aneuploidie pochází od žen z věkové kategorie 35 - 39 let. V této věkové kategorii může až polovina embryí nést aneuploidii neslučitelnou s implantací embrya, normálním průběhem těhotenství a narozením zdravého dítěte. Typická pacientka v této věkové kategorii má přibližně 4 embrya vhodná k vyšetření, takže provedení PGT-A má v této věkové kategorii největší přínos. Mladší pacientky mohou volit PGT-A k eliminaci reziduálního rizika aneuploidie v důsledku špatné zkušenosti s opakovaným selháním léčby, nebo komplikacemi spojenými s potracením plodu v důsledku aneuploidie. U skupiny žen starších 40 let je sice riziko aneuploidie největší, ale v důsledku nízké ovarální rezervy není přínos PGT-A provedeného u 1 - 2 embryí pro pacientku jednoznačný a stává se předmětem odborných diskusí mezi IVF specialisty. Pokud pacientka nad 40 let nemá více než 3 embrya vhodná k vyšetření, může být časně provedené neinvazivní prenatální vyšetření aneuploidii z krve těhotné vhodnou alternativou.

III. BLOK: Memoriálová prednáška a COVID-19

A5.

Varianty SARS-CoV-2 a ich úloha v pandémii COVID-19

Klempa B.^{1,2}

¹Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Virologický ústav, Bratislava

²Katedra mikrobiológie a virológie, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Ochorenie COVID-19 (coronavirus disease 2019), spôsobené vírusom SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) sa objavilo na prelome rokov 2019 a 2020. Vírus sa následne začal masívne šíriť a spôsobil celosvetovú pandémiu. Koronavírusy (čeľad Coronaviridae) majú pomerne veľký a komplexný genóm (asi 26 – 32 kb) tvorený jednovláknou molekulou RNA s pozitívou polaritou kódujúci 4 štruktúrne a minimálne 16 neštruktúrnych proteínov. Jedným z nich je aj exonukleáza (ExoN, Nsp14) zabezpečujúca opravu chýb, a teda znižujúca mieru mutácií. Koronavírusy sú preto v rámci RNA vírusov považované za jedny z najstabilnejších a najpomalšie mutujúcich vírusov. Variabilita genómu SARS-CoV-2 preto v počiatocných fázach pandémie nebola vnímaná ako významný problém. Neustávajúce masívne šírenie vírusu medzi ľudmi spojené so stúpajúcim selekčným tlakom vyvolaným nastajúcou imunitou v ľudskej populácii však viedlo k postupnej akumulácii funkčne dôležitých mutácií najmä v géne pre povrchový Spike proteín a k vzniku nových variantov vírusu. Kontinuálne systematické celosvetové sekvenovanie vírusu priamo v klinických vzorkách v doteraz bezprecedentnom rozsahu sa preto stalo veľmi významnou súčasťou boja ľudstva s pandémiou COVID-19. Zapojilo sa doň aj Slovensko, kde je sekvenovanie zabezpečované vďaka spolupráci Úradu verejného zdravotníctva, diagnostických laboratórií a akademických pracovisk. Epidemiologicky najvýznamnejšie varianty, ktoré zásadne ovplyvňujú priebeh pandémie, sú zo strany Svetovej zdravotníckej organizácie definované ako „variants of concern“ (VOC). Ich spoločnou črtou je okrem zvýšenej infekčnosti predovšetkým schopnosť vyhýbať sa protilátikovej imunitnej odpovedi vytvorenej predchádzajúcimi variantmi, a teda schopnosť reinfekcií a infekcií očkovaných osôb. Na Slovensku boli postupne potvrdené všetky VOC (alfa, beta, delta, omikron) s výnimkou gama variantu. Rovnako ako vo svete v súčasnosti u nás kompletnie dominujú subvarianty omikronu, predovšetkým BA.5 a jeho ďalšie deriváty. Celosvetovo z hľadiska akcelerácie šírenia vyvoláva pozornosť aj subvariant BA.2.75. Dá sa predpokladať, že príchod ďalších variantov schopných unikať imunitnej odpovedi bude nadalej komplikovať vývoj vakcín a boj s vírusom, čo len zdôrazňuje potrebu ich pokračujúceho monitorovania.

A6.

Štúdium asociácie variability mitochondriálnej DNA a rizika ochorenia COVID-19 v slovenskej populácii

Blandová G.¹, Patlevičová A.^{2,4}, Kozáčiková R.², Eliaš V.⁴, Krasňanská G.^{2,4}, Hodosy J.⁵, Wachsmannová L.⁴, Konečný M.^{2,4}, Repiská V¹, Baldovič M.^{3,4}

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

²Katedra biológie FPV UCM

³Katedra molekulárnej biológie PriF UK

⁴GHC GENETICS SK, Vedecký park UK

⁵Ústav molekulárnej biomedicíny LF UK

Len nedávno publikované štúdie ukázali, že mitochondrie zohrávajú úlohu aj počas infekcie SARS-CoV-2. Interagujú s oxidačným stresom a so zápalom, ktorý nastáva pri infekcii. Je známe, že niektoré polymorfizmy mitochondriálnej DNA, definujúce tzv. haploskupiny, majú vplyv na výkonnosť oxidačnej fosforylácie, ale stále nie je objasnené, do akej miery sú spojené s rizikom ochorenia COVID-19. V štúdii sme analyzovali variabilitu mitochondriálnej DNA u 446 slovenských pacientov s ťažkým priebehom ochorenia COVID-19, príčom kontrolnú skupinu tvorilo 1 874 jedincov, ktorí nám poskytli reprezentatívny súbor údajov o distribúcii haploskupín na Slovensku. U všetkých jedincov sme identifikovali varianty mitochondriálnej DNA v HVRI oblasti, stanovili sme ich haplotypy, ktoré sme zaradili do haploskupín v štyroch úrovniach fylogenetického rozlíšenia. Na posúdenie významnosti zistených rozdielov v distribúcii frekvencii medzi kohortami pacientov a kontrolami na každej úrovni bol využitý Fisherov exaktný test a chí-kvadrátový test nezávislosti. Metódy binárnej logistickej regresie hodnôtomerov šancí (OR) sa použili na posúdenie rizika ťažkého priebehu ochorenia COVID-19. Zistilo sa, že haploskupina J1 a bežný variant mtDNA 16189 T>C môžu prispieť k odolnosti jednotlivca proti rozvoju ťažkého priebehu ochorenia COVID-19, zatiaľ čo haploskupiny T1, H11, K, K1a, U5b a varianty 16256 C>T, 16265 A>C, 16293 A>G, 16311 T>C a 16399 A>C môžu signifikantne zvýšiť toto riziko.

A7.

Dynamika hladín anti-S1/S2 SARS-CoV-2 IgG protilátok v súvislosti s očkováním

Miková E.¹, Tibenská E.^{1,2}

¹Medirex, a. s., Bratislava

²Medirex group academy, Nitra

Ciele: V sledovanom súbore sme analyzovali dynamiku hladín protilátok po podaní vakcíny. Zároveň sme analyzovali vplyv vybraných faktorov na hladinu protilátok.

Metódy: Merania boli vykonané u 250 probandov očkovaných vakcínou Comirnaty od firmy BioNTech Manufacturing GmbH. Kvantitatívne stanovenie IgG protilátok proti S1/S2 pro-

teínu SARS-CoV-2 bolo realizované na prístroji LIASON® XL chemiluminiscenčnou analýzou. Analyzovali sme vplyv pohlavia, veku, BMI, pridružených ochorení a nežiaducich účinkov po vakcinácii na hladinu protílátok. Vplyv jednotlivých faktorov sme porovnávali na 5 odberoch v rozmedzí od 2 týždňov od podania 1. dávky po 36 týždňov od podania 2. dávky. Následne sa súbor rozdelil na dve skupiny. Časť probandov sa nechala boostrovať 3. dávkou, kontrolná skupina sa neboostrovala. Šiesty odber sme vykonali v skupine boostrovanej 3. dávkou 2 týždne po podaní 3. dávky a v kontrolnej skupine bez boostra v 11. mesiaci od podania 2. dávky. Medzi 8. až 10. mesiacom od podania 2. dávky sme vykonali test bunkovej imunity.

Výsledky a záver: Potvrdili sme pretrvávanie hladín protílátok do 36. týždňa u 99,6 % účastníkov a vplyv pohlavia, veku a vybraných nežiaducich účinkov na hladinu protílátok. V kontrolnnej skupine pretrvávala protílátková odpoveď aj v 11. mesiaci. Reaktívne špecifické T-lymfocyty boli prítomné u 65,6 % testovaných medzi 8. až 10. mesiacom, avšak koreláciu medzi celulárnu a humorálnou imunitou sa nepodarilo dokázať.

Táto prednáška vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Výskum progresívnych metód diagnostiky COVID-19 a biomarkerov umožňujúcich skorú detekciu jedincov so zvýšeným rizikom ľahkého priebehu ochorenia, kód ITMS: 313011ATA2, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

IV. BLOK: VARIA

A9.

Jednomolekulové biofyzikálne experimenty s DNA. Načo sú dobré?

Cifra P.

Ústav polymérov SAV, Bratislava

Prístupy analyzujúce jednotlivé molekuly radikálne menia spôsob plánovania, uskutočnenia a vyhodnotenia experimentov v biologickom výskume. Reprezentujú absolútnu miniaturizáciu a v porovnaní s tradičnými postupmi sú priame a rýchle. S tým súvisia výzvy v oblasti technológie a inštrumentácie v oblasti jednomolekulového rozlíšenia. Navrhujú sa mikro- a nanofluidné zariadenia či platformy na molekulové rozlíšenie, označované aj ako lab-on-chip. Optimalizácia návrhu týchto zariadení však závisí od porozumenia správania biopolymérov ako DNA v podmienkach nanokanálov a podobných molekulových obmedzení.

A10.

Celoživotní dopad extrémního stresu na lidský mozek: třígenerační studie přeživších holokaust

Rektor I., Fhrašková M., Říha P., Preiss M., Nečasová M.

Masarykova univerzita, Středoevropský technologický institut - CEITEC, Centrum neurověd; 1. Neurologická klinika LF MU a FNUSA, Brno

Zkoumali jsme celoživotní dopad extrémního stresu na osoby přežívší holokaust (PH) a jejich potomky. Výzkum se zaměřil na psychologický a neurobiologický dopad extrémního trau-matu v dětství nebo mladé dospělosti na současný život po více než 70 letech.

Čtyřicet čtyři PH (věk 71 - 95; medián 81,5 let; 29 žen, 15 mužů) a 31 srovnatelných kontrolních subjektů (věk 73 - 90, medián 80 let; 17 žen, 14 mužů) bez osobní či rodinné anamnézy holokaustu podstoupilo psychologické testy. U 26 PH (medián věku 81; rozmezí 74 - 95 let; 16 žen, 10 mužů) a 21 kontrolních subjektů (medián věku 80; rozmezí 73 - 86 let; 11 žen, 10 mužů) bylo provedeno strukturální MR vyšetření na skeneru 3 T Siemens Prisma.

Osoby přežívší holokaust trpí signifikantně vyšší úroveň příznaků chronického stresu (testy TSC-40 a PCL-C) a častějšími deprezivními příznaky (test GDS) než kontrolní skupina (KS). Test SOS-10 svědčí o nižší míře pocitu životní pohody u PH. MR voxel-based morfometrie vyzkoušel snížení objemu šedé hmoty mozkové u OPH v oblastech funkčně spojených s regulací emocí, se stresem, strachem a s poruchami nálad, autobiografickou pamětí, se sebeuvědoměním, sociální kognicí, s chováním (dorzální a ventrální inzula, ventrální a rostrální přední cingulární kůra, ventromediální prefrontální kůra včetně subgenuálního cingula a orbitofrontální kůry, temporální pól, dorzolaterální prefrontální a mediální precentrální kůra, angulární gyrus a horní frontální gyrus). Podobné výsledky včetně ztenčení mozkové kůry v MRI jsme pozorovali u dalších 15 PH (věk 74 - 95; medián 81,5 let; 10 žen, 5 mužů).

rovali i u OH, které zažívali holokaust jako děti a většinou si nebyli vědomi bezprostředního ohrožení života.

PH ukázaly překvapivě dobrou schopnost.

Závěr: Celoživotní psychologické důsledky a změny struktury mozku u osob, které přežily holokaust, bylo možné identifikovat po více než 70 letech od konce druhé světové války. Skupina PH je charakterizovaná zvláštním vzorcem kombinujícím strukturní mozkové a psychologické následky extrémního stresu s pozoruhodnou odolností, což vedlo k pozitivnímu hodnocení poválečného života. Extrémní stres v dětství a mládí má celoživotní dopad na strukturu mozku.

Celkem jsme vyšetřili 378 osob (S – stresová skupina, C – kontrolní skupina): 1. G: 75 (S – 44, C – 31); 2. G: 148 (S – 86, C – 62); 3. G: 152 (S – 88, C – 64).

Ve výzkumu pokračujeme analýzou dat získaných u druhé a třetí generace potomků přeživších holokaust. Předběžné výsledky ukazují vyšší úroveň stresu a post-stresové poruchy u potomků přeživších v 2. i 3. generaci. Připravujeme také analýzu tzv. prenatálního stresu, tj. dopadu stresu těhotných matek na potomky – vyšetřili jsme celkem 11 osob narozených v letech 1940 – 1945. Ukazuje se, že celoživotní dopad prenatálního stresu je výrazný i 70-75 let po válce. Úroveň stresu v některých testech je vyšší, než u přeživších holokaust narozených před rokem 1939, také struktury tzv. limbického systému v mozku (souvisí zejména s emocemi), jsou výrazněji redukované u osob s prenatálním stresem.

A11.

Od populačnej genetiky k archeológii alebo prečo archeológiu začínajú robiť genetici a prečo ju čím ďalej, tým viac robia bioinformatici

Baldovič M.

Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta UK

GHC GENETICS SK, s. r. o.

Rozvoj molekulárnej genetiky v posledných desaťročiach viedol k prudkému nárustu objavov a poznatkov využiteľných zdaleka nielen v medicíne a príbuzných oblastiach výskumu a poznania, ale aj v paleoantropológii a archeológii, resp. historii. Výsledky, ktoré priniesla analýza DNA príslušníkov rôznych populácií sveta v mnohom doplnili, ale aj zmenili naše predstavy a vedomosti o pôvode nášho druhu, o postupnom osídľovaní kontinentov a ich regiónov. S rozvojom metód analýzy tejto molekuly aj z archeologických materiálov sa DNA definitívne stala ďalším, veľmi významným a v budúcnosti možno jedným z najdôležitejších „historických prameňov“, pomocou ktorého sa možno pozrieť na široké spektrum otázok archeológie a historie, ako napríklad naše príbuzenské vzťahy s inými druhmi hominínov, neolitickej revolúciu, migračné udalosti formujúce etnické skupiny, domestikáciu zvierat, epidémie infekčných chorôb v histórii, osudy šlachtických rodov a mnohé iné alebo aj na prvy pohľad nesúvisiacu otázku – kedy sme sa začali obliekať? Okrem toho sa pozrieme na to, čo by ste mali alebo, naopak, nemali robiť, ak sa chcete v budúcnosti stať zaujímavým archeologickým nálezom :-).

VI. BLOK: Klinická diagnostika I.

A12.

Od hledání příčin k cílené diagnostice a léčbě vzácných nemocí

Kmoch S.^{1,2}

¹Laboratoř pro studium vzácných nemocí, Klinika pediatrie a dědičných metabolických poruch; 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

²Národní centrum lékařské genomiky

Základní biologické mechanismy a funkce jsou obecně studovány na případech samovolně nebo cíleně vyvolaných změn biologického systému. Ve vztahu k pochopení biologie člověka je použitelnost cíleně vyvolaných změn omezena. Jedinečné možnosti tak nabízí výzkum nemocí, které jsou způsobeny funkčně závažnými mutacemi v jednom nebo několika málo genech. Tyto nemoci jsou ze své povahy jednotlivě vzácné a populačně specifické, avšak jako skupina relativně časté; ~8 % populace trpí geneticky podmíněnou nemocí.

Určení příčin vzácných nemocí objasňuje funkce lidských genů, odhaluje patofyziologické procesy v lidských buňkách a tkáních a definuje geny a biologické procesy účastníci se rozvoje komplexních onemocnění. Znalost biologických příčin nemocí je předpokladem pro vývoj nových diagnostických a terapeutických postupů.

S ohledem na výše uvedené propojujeme postupy lékařské genomiky, bioinformatiky, molekulární biologie a biochemie s podrobným klinicko-patologickým hodnocením a snažíme se systematicky definovat a charakterizovat klinicky relevantní geny a jejich varianty v širokém spektru lékařských oborů.

Výsledkem našich aktivit je charakterizace nových geneticky podmíněných nemocí, ~50 % úspěšnost v určení genetické příčiny studovaných nemocí a v několika případech i definice vhodných terapeutických cílů a zavedení nového způsobu léčby. Součástí těchto aktivit je též vývoj nových diagnostických postupů, které umožnily určit příčinu vzácné nemoci u > 1 000 rodin z celého světa.

A13.

Po stopách genetických příčin hereditárních tubulointersticiálních nefropatií

Živná M.¹, Hodaňová K.¹, Kendrah Kidd^{1,2}, Anthony J. Bleyer^{1,2}, Kmoch S.^{1,2}

¹Laboratoř pro výzkum vzácných nemocí, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK, Praha

²Section on Nephrology, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA

Hereditární tubulointersticiální nefropatie (TKD) je pomalu progredující onemocnění vedoucí k renálnímu selhání vyžadujícímu dialýzu nebo transplantaci ledvin mezi 30. - 70. rokem života. V rámci mezinárodní spolupráce a více než 15 let probíhajícího výzkumu jsme

shromáždili soubor > 1 000 rodin s různými formami TKD. V 65 % případů jsme určili kauzální geny a mutace UMOD, MUC1, REN, HNF1B a SEC61A1. Zjistili jsme, že hlavním patogenetickým mechanismem TKD je hromadění mutovaných proteinů v buňkách ledvin, a nalezli jsme způsob, jak tento proces farmakologicky ovlivnit. Autosomálně dominantní TKD jsou přičinou 5 % monogenických forem CKD s významným zastoupením mutací UMOD a MUC1. V dalších případech jsme nalezli patogenní, případně kandidátní, varianty v genech HNF1B, PKD1, HPRT1, PRPS1, APRT, ABCG2, LAMA5, COL4A3, PRSAP1, SLC17A3, MT-TF, SLC5A8. Znalost genetických příčin onemocnění umožňuje klinickou charakterizaci, kvalifikované genetické poradenství a výběr vhodných dárců ledvin v postižených rodinách. Objasnění molekulárně biologických a patologických procesů onemocnění je východiskem pro vývoj nových diagnostických metod a specifických terapeutických postupů.

A14.

Od mozaiky k delécii – fenotypové spektrum pacientov s mutáciou v PAX6

Godava M.^{1,2}, Šenkeříková M.³, Godavová L.⁴, Staňková D.⁵, Palata V.¹, Čopíková J.⁶, Kremlíková Pourová R.⁷, Balaščáková M.⁷, Slámová L.⁸, Kuběna T.⁹, Polendová D.¹⁰, Cibulková P.¹¹, Grečmalová D.¹¹

¹SPADIA LAB, a. s., N. Jičín

²FETMED, s. r. o. Olomouc

³Odd. lékařské genetiky, FN Hradec Králové

⁴Oční ambulance Neurojaro, s. r. o., Hranice na Moravě

⁵Laboratoře Agel, N. Jičín

⁶Synlab Genetics, s. r. o., Praha

⁷Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol

⁸Oddělení genetiky, Gennet, Praha

⁹Gemini oční klinika, a. s., Zlín

¹⁰Ústav lékařské genetiky FN Plzeň

¹¹Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava

Vrodená anirídia je pomerne vzácné ochorenie, uvádzaná incidencia je približne 1/65 000 - 96 000. I keď ide o charakteristický a často dominujúci rys ochorenia, tak postupne dochádza k postihnutiu aj ďalších štruktúr oka. Ide o panokulárne postihnutie s dominujúcou dysgenézou predného segmentu oka. Ochorenie je spôsobené poruchou vývoja v dôsledku mutácie v PAX6, dedičný prenos je autozómovo dominantný. Významnú variabilitu fenotypu prezentujeme v súbore 13 prípadov (sporadických aj familiárnych) s výskytom mutácií bodových, 1x v mozaike a 1x v dôsledku veľkej delécie.

A15.

Masívne paralelné sekvenovanie u pacientov s primárnymi imunodeficienciami: porovnanie prístupov CES a WES

Krasňanská G.^{1,2}, Wachsmannová L.², Baldovič M.^{1,3}, Eliáš V.¹, Kozáčiková R.²,
Blandová G.⁴, Mrkvová M.², Ostrý R.⁵, Andrejková M., Konečný M.^{1,2}

¹GHC GENETICS SK, s. r. o., Vedecký park UK

²Katedra biológie FPV UCM

³Katedra molekulárnej biológie PriF UK

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

⁵Pediatrická imunológia a alergiológia, Detská fakultná nemocnica Košice

⁶Lekárska genetika, Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice

Primárne imunodeficiencie sú heterogénnou skupinou vrodených geneticky podmienečných chýb imunity s rôznou manifestáciou, komplikáciami a závažnosťou. Klinické prejavy vykystujúce sa u detí aj dospelých sú veľmi variabilné, mnohé poruchy však zahŕňajú zvýšenú náchylnosť na infekciu. V súčasnosti bolo identifikovaných viac ako 420 typov PID, ktoré možno rozdeliť na základe poškodenia do viacerých fenotypových skupín. Napriek tomu, že ide o geneticky vzácné ochorenia, pri niektorých typoch PID existujú efektívne liečebné postupy, a preto včasná diagnostika ochorenia a návrh adekvátnej liečby sú pre pacienta zásadné.

Na identifikáciu genetických predispozícií u pacientov s PID sú využívané rôzne prístupy DNA sekvenovania, či už sekvenovania konkrétnych génov, alebo panelov génov tzv. klinického exómu (CES), alebo sekvenovania celého exómu (WES). Masívne paralelné sekvenovanie je všeobecne považované za najefektívnejší prístup diagnostiky PID, ktorý odporúčajú aj medzinárodné odborné autority.

Podľa dostupných odborných údajov by malo mať sekvenovanie celého exómu vyšší celkový diagnostický výtažok v porovnaní s testovaním pomocou panelov génov, hoci aj tie predstavujú nákladovo efektívny a rozumný počiatocný diagnostický krok.

V rámci našej prezentácie sa zameriame na využitie prístupu WES v diagnostike primárnych imunodeficiencií na súbore slovenských pacientov so suspektnými PID, na identifikáciu kauzálnych DNA variantov, presnejšiu molekulárnu diagnostiku niektorých komplexných prípadov a určenie frekvencie pozitívnych náleزو v slovenskej populácii.

A16.

Varianty vo vybraných génoch, ktorých klasifikácia nám nedá pokojne spať

Kracszenitsová E., Dolešová L., Valenčíková R., Šebest L., Behulová R.

Oddelenie lekárskej genetiky, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Masívne paralelné sekvenovanie predstavuje systém sekvenovania, ktorý umožňuje analýzu desiatok až tisícov génov alebo aj celého ľudského genómumu. Týmto prístupom je umožnené identifikovať množstvo zmien na úrovni DNA/RNA. Jednou z najdôležitejších častí diagnostiky je kategorizácia a klasifikácia získaných variantov. Na klasifikáciu variantov sa používajú rôz-

ne kritériá, pričom na našom pracovisku používame medzinárodne uznávané ACMG kritériá, odporúčajúce 5-stupňový systém klasifikácie germinatívnych variantov, od benigných až po patogénne varianty.

Interpretácia génových variantov sa v súčasnosti rýchlo vyvíja a s pribúdajúcimi informáciami sa jednotlivé varianty pravidelne reklassifikujú. Napriek striktnému dodržiavaniu ACMG kritérií sa stretávame s variantmi, ktoré nevieme jednoznačne klasifikovať ako patogénne, resp. ako pravdepodobne patogénne, napr. v dôsledku buď relatívne vysokej frekvencie v populácii, alebo nejednoznačnej segregácej analýzy. Na druhej strane variant klasifikovaný ako pravdepodobne benigny predstavuje pre niektorých pacientov rizikový faktor vzniku karcinómov.

V našej prezentácii sa budeme venovať rodinám, v ktorých boli dokázané problémové varianty s nejednoznačnou klasifikáciou.

A17.

Analýza a interpretace velkých dat - od žiadanky k reportu

Šatrová M.

GeneTiCA s.r.o.

Diagnostické laboratoře využívající NGS (Next Generation Sequencing) musejí po datové stránce řešit čtyři základní problémy: management ukládání dat, rychlosť analýzy, sledování toku dat a interpretaci výsledků. Zvládnutí těchto úloh se obzvlášť v oblasti exomového a genomového sekvenování neobejde bez moderních technologií, které vysoce komplexní datové analýzy přetvářejí v rutinní automatizovanou workflow, jenž začíná od hrubých dat a končí reportem diagnosticky relevantních variant.

Základním kamenem pro nalezení patogenních variant je kvalitně provedená sekundární analýza. DRAGEN Bio-IT Platform poskytuje vysoce přesné a ultra rychlé volání široké škály typů variant jak pro zárodečné tak i somatické aplikace. Mimo to obsahuje i specializované calery cílené na diagnosticky důležité geny jako jsou SMN1 a SMN2, CYP2D6, CYP2B6 nebo GBA.

Cloudové platformy ICA nebo Emedgene představují kompletní prostředí pro všechny datové potřeby v NGS. Zatímco Illumina Connected Analytics (ICA) je otevřená cloudová platforma, jenž umožňuje jak využívání hotových nástrojů pro analýzu dat (například DRAGEN), tak i vývoj vlastních nástrojů a databází v jednotném integrovaném cloudu, Emedgene je specializovanou platformou pro diagnostické laboratoře, jenž vyhledávají co nejvyšší míru automatizace analýzy a integraci s anotačními databázemi, které asistují při interpretaci a reportování variant. Tyto nástroje tak umožňují laboratořím bez vysokých vstupních investic do IT infrastruktury analyzovat a interpretovat velká data odkudkoliv a kdykoliv, s vysokou rychlosťí a s důvěrou v konečný výsledek.

VII. BLOK: Onkogenetika

A18.

Klinický význam rozsahu del(5q) u nemocných s myelodysplastickými syndromy (MDS)

Zemanová Z.¹, Šejgunovová N.¹, Svobodová K.¹, Lhotská H.¹, Vidláková D.¹,
Aghová T.¹, Lizcová L.¹, Izáková S.¹, Mendlíková I.², Ransdorfová Š.², Hodaňová L.¹,
Pavlíštová L.¹, Beličková M.², Březinová J.², Čermák J.², Stopka T.³, Jonášová A.³

1Centrum nádorové cytogenomiky, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, VFN
a 1. LF UK v Praze

2Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

31. interní klinika – klinika hematologie, VFN a 1. LF UK v Praze

Nejčastější chromosomovou aberací u nemocných s myelodysplastickými syndromy (MDS) je del(5q). Zatímco nález samostatné delece je spojen s dobrou prognózou, del(5q) zahrnutá v komplexních karyotypech (KK) znamená prognózu špatnou. Rozsah del(5q) je vysoko variabilní a není jasné, zda její velikost ovlivňuje přežití MDS nemocných. Cílem bylo posoudit vztah mezi rozsahem del(5q), komplexitou karyotypu a mutacemi genu TP53 a zhodnotit vliv velikosti delece na prognózu onemocnění.

Kombinací cytogenetických metod (FISH, mFISH/mBAND, aCGH/SNP, NGS) jsme vyšetřili 348 nově diagnostikovaných MDS pacientů s del(5q). U nemocných s izolovanou del(5q) (175/348) byla nejčastěji deletována oblast 5q14-5q33.3, nejmenší deleci jsme detekovali v pruzích 5q31.1-5q31.3 (18,527 Mb). Mutace TP53 jsme prokázali v 19,4 % případů. U pacientů s KK (173/348) jsme pozorovali větší rozsah delece, mutace/aberace TP53 jsme zjistili u 49 % z nich. Při zohlednění výskytu KK i rozsahu del(5q) měla signifikantní vliv na celkové přežití pacientů pouze komplexita karyotypu.

U nemocných s MDS jsou rozsáhlější delece spojeny s KK, vyšší frekvenci aberací/mutací TP53 a špatnou prognózou. Hlavním faktorem, který negativně ovlivňuje celkové přežití pacientů, je komplexita karyotypu, zatímco samotný rozsah delece přímý vliv na přežití nemá. Izolované del(5q) velkého rozsahu však mohou pro pacienty v budoucnu znamenat vyšší riziko klonálního vývoje a vzniku KK.

Podpořeno RVO-VFN64165.

A19.

NGS – štandardná starostlivosť pri diagnostike MPN

Hatalová A.¹, Sopko L.¹, Lukačková R.², Bátorová A.¹

¹KHAT, LF UK a SZU UNB

²Oddelenie klinickej genetiky, Medirex

Myeloproliferativne neoplázie (MPN) sú podskupinou chronických hematologických malignít, pre ktoré je charakteristická nadmerná proliferácia jedného alebo viacerých vývojových radov s výsledným klinickým fenotypom trombocytózy, leukocytózy a erytrocytózy. Medzi klasické Ph negatívne myeloproliferatívne neoplázie patrí polycytémia vera (PV), esenciálna trombocytémia (ET), primárna myelofibroza (PMF). MPN patria medzi zriedkavé hematologicke ochorenia, ktoré majú vo svojej povahе progresívny charakter s rizikom transformácie do sekundárnej myelofibrozy alebo hemoblastózy. Okrem histopatologických znakov kostnej drene sú somatické mutácie v génoch JAK2, CALR alebo MPL hlavnými diagnostickými markermi, určujú rozmanitosť klinického obrazu aj prognózu týchto chorôb. Testovanie genetických faktorov sa vo všeobecnosti robí postupne, ak je pacient JAK2 negatívny, vykonáva sa testovanie na CALR/MPL mutácie. Takéto postupné genetické diagnostikovanie a určenie podtypu MPN sa stáva zdľhavým a komplikovaným procesom, čo v praxi znamená, že pacient stráca čas na správnu liečbu. Tradičná technika detektie klasických hematologických mutácií, Sangerovo sekvenovanie, môže naraz analyzovať iba jeden fragment DNA, v porovnaní s tým sekvenovanie novej generácie (NGS) hodnotí viaceré gény, ktoré sú zapojené do myeloidnej klonálnej patológie. NGS je bezpochyby finančne efektívnejšia ako mesiace či roky sa tiahajúca séria testov s negatívnym výsledkom a rizikom prehliadnutia rozvoja MPN procesu. Na mutačnú analýzu získanú pomocou NGS postačuje periférna krv. Aj pre menej invazívnu povahu tohto testu je to nenahraditeľný skríningový nástroj. Počet mutácií rastie s vekom chorých a s dĺžkou trvania choroby. Cieľom NGS analýzy sú aj genetické markery epigenetické, prídavné mutácie (ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1/2), ktoré sa spájajú s progresiou ochorenia, korelujú so zniženým prežitím, ako aj s významne zvýšeným rizikom leukemickej transformácie. Markery ASXL1, SRSF2, EZH2 a IDH1/2 sú považované za vysokorizikové mutácie (HMR). Ich identifikácia pomocou NGS nám umožňuje poskytovať personalizovanú terapiu, uľahčuje výber kandidátov na transplantáciu krvotvorných buniek. Mutácie HMR sú zahrnuté v najnovších prognostických hodnoteniach. NGS pri identifikácii mutácií v génoch pri MPN prispela k nášmu pochopeniu patogenézy, vývoja ochorenia a pomáha pri určení prognózy a výbere terapie. Na niektorých svetových pravoviskách je NGS nadalej výskumným nástrojom. V našich slovenských podmienkach je už súčasťou štandardnej starostlivosti o pacienta s MPN. Vďaka NGS majú naši hematológovia najkomplexnejšie a najpresnejšie nástroje na prognostiku a liečbu pacientov.

A20.

Molekulárna genetika, súčasné genetické prístupy k diagnostike myeloproliferatívnych neoplázií

Lukačková R.¹, Tatayová L.¹, Majerová L.¹, Hatalová A.²

¹Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, a. s.

²Klinika hematológie a transfúziológie LFUK, SZU a UNB, Bratislava

Myeloproliferatívne neoplázie (MPN) sú získané klonové nádorové ochorenia krvotvorby, vznikajúce na úrovni hematopoetických kmeňových buniek. Sú charakteristické prítomnosťou troch „driver“ mutácií JAK2 (exón 12 a 14), MPL (exón 10) a CALR (exón 9). Môžu sa objavíti aditívne mutácie (TP53, ASXL1, EZH2, IDH1/IDH2, SRSF2 a iné) prevažne regulujúce epigenetické modifikácie, zostrih RNA a gény signálnej dráhy. Tieto mutácie sú charakteristickým znakom diagnostického, prognostického a terapeutického hodnotenia pacientov s MPN. Sekvenovanie novej generácie (NGS Next generation sequencing) identifikovalo viaceré somatické mutácie v MPN a podstatne prispelo k pochopeniu patogenézy ochorenia a jeho klonovej evolúcie v progresii ochorenia. Na základe genomiky sa rozšírili možnosti zatriedenia pacientov do skórovacích prognostických systémov podľa prítomnosti mutácií génov s vysokým molekulárny rizikom. Zaradenie myeloidného NGS panelu (TruSight Myeloid, Illumina) medzi rutinné genetické vyšetrenia výrazne ovplyvnilo diagnostiku hematologických malignít. Metóda NGS poskytuje presnú a spolahlivú analýzu, pomocou ktorej je možná simultánna detekcia patogénnych variantov v desiatkach génov. Panel obsahuje okrem bežne vyšetrovaných génov JAK2, MPL a CALR aj exónové oblasti z ďalších 51 génov zapojených do rôznych epigenetických modifikácií. Od zavedenia NGS analýzy do rutinnej diagnostiky v roku 2018 bolo doteraz vyšetrených 871 pacientov s hematologickými malignitami. Pozitívny nález bol detegovaný v 71 % prípadov, pričom najfrekventovanejší výskyt mutácií bol zaznamenaný v géne JAK2: p.V617F (c.1849G>T) v 38 %. Najfrekventovanejšie boli nálezy patogénnych variantov v génoch CALR (12,8 %), ASXL1 (5,8 %), TET2 (5,4 %), SRSF2 (5,3 %) a DNMT3A (4,8 %). V predloženej práci dokumentujeme užitočnosť molekulových metód pre klinickú prax a NGS cielené panelové sekvenovanie vybratých génov má obrovský potenciál v rýchлом manažmente pacienta.

Klúčové slová: NGS, molekulová diagnostika, myeloidné neoplázie

A21.

Analýza expresie ALK/ROS1 proteínov vs prestavba ALK/ROS1 génov - porovnanie metodických prístupov

Farkašová A., Barthová M., Janáková L., Plank L.

Martinské bioptické centrum, s. r. o.

Úvod: Analýza expresie ALK/ROS1 proteínov, resp. analýza prestavby ALK/ROS1 génov zohráva klúčovú úlohu pri identifikácii pacientov s NSCLC, ktorí profitujú z cielenej liečby TKI inhibítormi. Za tzv. zlatý štandard v diagnostike ALK+/ROS1+ pacientov je stále považovaná *in situ* hybridizačná analýza, no pri využívaní imunohistochemickej detekcie expresie týchto

proteínov sa objavujú tzv. diskordantné prípady, pri ktorých sú ziskované rozdielne výsledky FISH vs IHC analýz. Odpoveď na otázku, či v prípade prestavby génu bez imunohistochemickej potvrdenej expresie proteínov alebo, naopak, v prípadoch, keď nie je dokázaná prestavba génu, no dochádza k expresii proteínu, skutočne vzniká aberantný proteín, ktorý je cieľom takejto terapie, by nám mohlo priniesť využitie analýz RNA.

Metódy: V období február 2022 – jún 2022 sme analyzovali biopatické vzorky pacientov s NSCLC pomocou imunohistochemickej analýzy expresie ALK a ROS1 proteínov (s využitím klonov D5F3 (Roche Molecular Diagnostics), resp. D4D6 (Cell Signalling Technology), fluorescenčnej *in situ* hybridizačnej analýzy ALK a ROS1 génov (s použitím SPEC ALK Dual Color Break Apart Probe a SPEC ROS1 Dual Color Break Apart Probe (obe Zytovision) a Idylla™ GeneFusion assay (Biocartis).

Výsledky: Počas 5 mesiacov sme analyzovali vzorky 130 pacientov s NSCLC. V tejto skupine sme identifikovali 3 prípady s diskordantnými výsledkami imunohistochemickej analýzy expresie ALK proteínu a FISH analýzy prestavby ALK génu. Konkrétnie v 2 prípadoch nebola detegovaná expresia ALK proteínu, no FISH metódou bola potvrdená prestavba ALK génu vo viac ako 15 % hodnotených nádorových buniek. Analýzou RNA sme nepotvrdili fúziu ALK génu ani v jednom z týchto prípadov. V 1 prípade nebola detegovaná expresia ALK proteínu, no FISH metódou bola potvrdená prestavba ALK génu vo viac ako 15 % hodnotených nádorových buniek. Analýzou RNA sme detegovali tzv. imbalanciu expresie ALK génu, ktorá indikuje prestavbu génu bez známeho fúzneho partnera. V ďalších 6 prípadoch s konkordantnými výsledkami IHC a FISH analýzy ALK proteínu/génu sme pri analýze RNA detegovali imbalanciu expresie, resp. fúziu ALK génu.

Závery: Táto pilotná štúdia umožňuje dospiť k záveru, že využitie analýz RNA pomôže v identifikácii tých pacientov, u ktorých napriek nedetegovanej prestavbe týchto génov a/alebo nedetegovanej expresii proteínov doteraz používanými metódami pravdepodobne dochádza k vzniku aberantného proteínu. Na zhodnotenie, či aj takto pacienti by profitovali z cieľenej terapie, je nutné uskutočniť klinické skúšania, resp. sledovať ich terapeutickú odpoved.

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

A22.

Kazuistiky rodín s HBOPC syndrómom

Gocká N., Milková I., Fialková E., Behulová R.
Onkologický ústav sv. Alžbety, s. r. o.

Hereditárne onkologicke syndromy tvoria 25 – 30 % prípadov zo všetkých nádorových ochoreni. Karcinóm prsníka predstavuje najčastejšie diagnostikované nádorové ochorenie a súčasne celosvetovo hlavnú príčinu úmrtia žien na maligne ochorenia. Ku koncu roka 2020 bolo na Slovensku evidovaných približne 3 000 pacientok s diagnózou karcinómu prsníka.

Takmer jedna tretina zo všetkých vyšetrovaných pacientov prichádza do ambulancie klinickej genetiky OÚSA s podozrením na HBOPC syndróm. Pre týchto pacientov genetická diagnostika predstavuje významnú súčasť pri nastavení správneho manažmentu pacienta a pri určovaní prognózy ochorenia.

V rámci nášho príspevku sa zameriame na prezentáciu vybraných rodín v slovenskej populácii s HBOPC syndrómom. Budeme prezentovať určité kauzálné varianty, vek nástupu ochorenia, typ nádoru či počet postihnutých príbuzných.

A23.

Vývoj nádorových klonů u pacientů s recidivujícími gliomy

Lizcová L.¹, Vidlaková D.¹, Lhotská H.¹, Slobodová K.¹, Hodaňová L.¹, Čechová H.², Aghová T.¹, Ransdorfová Š.², Pavlištová L.¹, Netuka D.³, Konečná D.³, Hrabal P.³, Kramář F.³, Zemanová Z.¹

¹Centrum nádorové cytogenomiky ÚLBLD VFN a 1.LF UK v Praze

²Ústav hematologie a krevní transfuze

³Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN v Praze

Difúzní gliomy jsou heterogenní skupina primárních mozkových nádorů vyznačující se velmi variabilním biologickým chováním a extra/intratumorovou heterogenitou. Během progrese onemocnění se u pacientů objevují recidivující léze s nově získanými genetickými a epigenetickými změnami. Mechanismus tohoto procesu spojeného se selháním léčby zatím není zcela objasněn.

Provedli jsme cytogenetickou analýzu nádorových buněk pěti pacientů s difúzními gliomy, kteří opakovaně podstoupili nejméně tři chirurgické resekce/biopsie. Vzorky jsme analyzovali metodami I-FISH (Abbott, MetaSystems), aCGH/SNP (Agilent), MLPA/ms-MLPA (MRC Holland) a cíleného NGS (ArcherDx).

Ve všech recidivujících tumorech jsme detekovali nově získané genetické a/nebo epigenetické změny. U 4/5 pacientů zároveň došlo k progresi onemocnění. Jako primární genetiku událost jsme identifikovali mutaci genu IDH1 (R132H). Naopak metylace promotoru MGMT a delece genu CDKN2A/2 B a RB1 byly spojeny s vyššími stupni nádoru. Kromě rekurentních změn jsme detekovali také aberace s nejasným nebo neznámým významem.

Rekurentní gliomy se geneticky/epigeneticky liší od primárních nádorů a jsou výsledkem evolučního procesu řízeného proliferací buněk s nově získanými aberacemi nebo klonální expanzí jednoho či více subklonů přítomných již v primárním nádoru. Komplexní cytogenetická analýza buněk recidivujících tumorů je důležitá nejen pro pochopení mechanismu zodpovědného za maligní transformaci difúzních gliomů, ale i pro efektivnější cílenou léčbu.

Podpořeno AZV NU21-04-00100, RVO-VFN64165 a GIP-22-NL-02-846.

VIII. BLOK: Klinická diagnostika II.

A24.

Čo nás čaká v súvislosti IVD-R legislatívou?

Minárik G.

Medirex, a. s., Bratislava

V súvislosti so škandálom, ktorý sa prevänil v roku 2010 a bol spojený s používaním si likónových implantátov s nedostatočnou kvalitou a ktorého výsledkom bol zvýšený výskyt závažných zdravotných komplikácií až úmrtí u ich nositeľov, vznikla iniciatíva s cieľom podobným prípadom do budúcnia zabrániť. Táto iniciatíva v rámci Európskej únie, resp. v krajinách európskeho priestoru voľného obchodu, viedla k požiadavke na prípravu legislatívneho rámca, ktorý bol schválený a prijatý pod názvom IVD-R (In Vitro Diagnostic Regulation) v máji 2017 a nadobudol účinnosť k 26. máju 2022. V nadváznosti na túto legislatívu je dôležité uvedomiť si, aký má dosah na realizáciu veľkého podielu laboratórnych vyšetrení rutinne využívaných v oblasti klinicko-genetického skriningového a diagnostického procesu a aké sú jednotlivé termíny spojené s nevyhnutným prechodom na IVD-R legislatívu.

A25.

Odporúčania Slovenskej spoločnosti lekárskej genetiky (SSLG) SLS pre implementáciu masívneho paralelného sekvenovania do molekulárno-diagnostickej praxe v rámci identifikácie zárodočných DNA variantov

Radvánszky J.

Genexpress, s. r. o.

Kedže masívne paralelné sekvenovanie (MPS) sa dostáva do každodennej klinickej praxe, výbor Slovenskej spoločnosti lekárskej genetiky (SSLG) sa rozhodol vymenovať pracovníku na vytvorenie odborných odporúčaní pre implementáciu MPS do molekulárno-diagnostickej praxe. Práca na prvej verzii týchto odporúčaní bola ukončená v lete 2022, pričom však bude neustále kontrolovaná a dopĺňovaná podľa potreby. Prvá verzia, ktorú plánujeme predstaviť odbornému publiku v rámci podujatia XXXII. Izakovičov memoriál, charakterizuje postupy používania MPS v rámci poskytovania zdravotnej starostlivosti v zdravotníckych zariadeniach. Odporúčania vychádzajú z medzinárodných odporúčaní odborných spoločností, ako napr. European Society of Human Genetics (ESHG), Eurogentest, Association for Clinical Genomic Science (ACGS) a American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), boli však vytvorené na základe odborných skúseností členov pracovnej skupiny a boli prispôsobené podmienkam používania MPS v SR. Zameraním odporúčaní je technologická a interpretačná stránka genetickej laboratórnej analýzy s využitím MPS postupov, konkrétnie pri sekvenovaní



a hodnotení zárodočných DNA variantov pomocou platform patriacich do tzv. druhej generácie sekvenčných metód, a s rozsahom analýz od malých génových panelov cez stredne veľké a veľké génové panely (ako klinické exómy a celé exómy), až po celogenómové sekvenovanie.

A26.

Kompletní řešení pro celoexomové sekvenování

Klempert P.

GeneTiCA s.r.o.

Cílená resekvenace lidského exomu (z angl. whole-exome-sequencing, zkr. WES) se stále častěji využívá pro rutinní klinickou diagnostiku jak monogenních, tak komplexních poruch a svoje uplatnění nalézá např. u carrier screeningu nebo u diagnostiky neurologických onemocnění. Jednoznačný benefit v množství analyzovaných regionů představuje nicméně řadu výzev z pohledu požadavku na komplexní zhodnocení získaných dat, speciálně pak v případě užití v klinické diagnostice (rychlosť, přesnost).

Základním předpokladem pro úspěšné zavedení analýzy WES pro klinické zhodnocení je samotný panel pro cílené obohacení regionů zájmu. Návrh panelu přitom musí reflektovat řadu parametrů potřebných pro záchyt spektra rozdílných variant (SNPs vs. InDel vs. CNV) v rozmanitých oblastech lidského genomu (specificita, obsah GC, velikost InDel). Současně takový moderní panel musí zohledňovat ekonomické hledisko, kdy s pomocí chytrého návrhu a minimálních ztrát výrazně snižuje nároky na sekvenační kapacitu a umožňuje tak širší pokrytí. Twist Bioscience přichází s evolucí takového panelu a svýj uznávaný panel Comprehensive Exome obohacuje o další oblasti, které byly definovány experty s cílem využití pro analýzy v rámci IVD. Přednáška se bude věnovat i možnosti návrhu vlastních panelů, jejich rozšíření a jejich optimalizace.

Kombinace panelu Twist s protokolem přípravy knihoven od Illumina zkracuje dobu přípravy knihovny a umožňuje unifikaci postupů v rámci jedné laboratoře. Spojení těchto řešení představuje robustní přístup, postavený na současné normalizaci a fragmentaci vzorku, které toleruje práci s různým vstupním množstvím DNA do protokolu i v jeho průběhu. Chtěli jste řešení pro rutinní analýzu?

A27.

Molekulárna diagnostika myotonických dystrofií z celogenómových sekvenčných dát

Lojová I.

BMC SAV

Hodnotenie tandemových repetícií (TR) z dát masívne paralelného sekvenovania (MPS) na genomickej úrovni sa v porovnaní s genotypizáciou bodových zmien alebo indelov stalo pre technické limitácie konvenčne používaných druhogeneračných sekvenčných platform

a bioinformatických nástrojov spracovávajúcich MPS dátu možným až s určitým oneskorením. Poukazujeme na špecifické aspekty detekcie a charakterizácie TR motívov prostredníctvom modelových ochorení myotonickej dystrofie typu 1 (DM1) a 2 (DM2). Celogenómové sekvenčné dátá (WGS) boli generované pre 52 jedincov, z toho 8 pacientov s DM1, 5 s DM2 a dvoch pacientov s DM1 aj s DM2 expanziami. Na charakterizáciu TR motívov sme použili upravenú verziu špecializovaného nástroja Dante. Validáciu výsledkov sme uskutočnili prostredníctvom konvenčnej PCR a repeat-primed PCR. Z WGS dát sme s vysokou presnosťou stanovili sekvenčné zloženie a veľkosť motívу pre bežné alely DM1 lokusu (pričíne do 30 CTG opakovanie), avšak charakterizovať celý komplexný motív DM2 lokusu z krátkych čítaní (150 bp) nebolo možné. Napriek tomu sme identifikovali prítomnosť všetkých DM1 aj DM2 expanzií a okrem toho sme detegovali aj premutačné alely DM1, ktoré obsahovali neočakávané sekvenčné prerušenia v rámci bežne neprerušeného motívu. Naše výsledky však preukázali aj limitácie, pre ktoré je potrebné vykonať ďalšie testovacie a validačné kroky.

A28.

Xeroderma pigmentosum s dominujúcim neurologickým postihnutím

Godava M.^{1,2}, Grečmalová D.³, Širůčková S.³, Palata V.², Gorgolová J.⁴, Kovalová E.⁵, Macejková M.⁶

¹FETMED, s. r. o., Olomouc

²SPADIA LAB, a. s., N. Jičín

³Oddelení lékařské genetiky, FN Ostrava

⁴Neuro Focus, s. r. o., Ostrava

⁵Neurologická klinika FN Ostrava

⁶Kožní ambulance, poliklinika Agel Ostrava

Prezentujeme 44-ročného neurologického pacienta, ktorý sa stáže na kŕče končatín, a to od ranej mladosti. V neurologickom náleze bola opisovaná neuromyotónia (uvažovalo sa o Isaacovom syndróme), oro-facio-skapulárne dyskinézie, choreoatetotóny syndróm, kvadruataxia, neskôr i fascikulácie. Takisto je zvýšená fotosenzitivita a prítomné poikilodermie. V 43 rokoch bola zistená mentálna porucha pri výraznej atrofii mozgu, je prítomná aj axonálne demyelinizačná neuropatia dolných končatín. Už vo veku 29 rokov bola vylúčená Huntingtonova chorea, VLCFA v sére bolo v norme, uvažovalo sa o miernej forme xeroderma pigmentosum (XP). Celogenómové sekvenovanie odhalilo mutáciu c.772_785del v XPA v homozygotnej forme. Táto mutácia už bola opísaná v zloženej heterozygotnej forme v rodine s miernou formou XP, kde taktiež dominovali neurologické ťažkosti.

A29.

Fenotyp bežnej variabilnej imunodeficiencie so zaujímavým výsledkom molekulárno-genetického vyšetrenia

Markocsy A.¹, Jeseňák M.¹, Froňková E.², Cisarík F.³, Bánovčín P.¹

¹Centrum pre vrodené poruchy imunity, Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine Univerzity Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

²Klinika detskej hematológie a onkológie, 2. lekárska fakulta, Univerzita Karlova a Fakultná nemocnica v Motole

³Oddelenie lekárskej genetiky Fakultnej nemocnice s poliklinikou Žilina

Predstavujeme kazuistiku dvoch bratov, ktorí sú dispenzarizovaní v Centre pre vrodené poruchy imunity KDAD UNM a JLF UK. Jeden z bratov trpel recidivujúcimi infekciami dýchacích ciest, herpetickými infekciami, krčnou lymfadenopatiou a spĺňal klinické kritériá pre diagnózu bežnej variabilnej imunodeficiencie. Druhý z bratov mal takisto recidivujúce infekcie dýchacích ciest a generalizovanú lymfadenopatiu so splenomegáliou, príčom po extirpácii krčnej lymfatickej uzliny vyslovil záver atypickej blastickej lymfoproliferácie. Genealogické vyšetrenie poukázalo na prítomnosť imunodeficitu s recidivujúcimi herpetickými infekciami aj u ich maternálneho bratra. Po realizácii molekulárno-genetického vyšetrenia klinického exómu masívnym paralelným sekvenovaním bol identifikovaný u oboch bratov kauzálny patogenný variant c.409C>T, p.Arg137* v géne MAGT1, ktorý je asociovaný s X-viazanou imuno-deficienciou s magnéziovým defektom, infekciou Epsteinovým-Barrovej vírusom (EBV) a neopláziou (XMEN, MKCH:D81.8, ORPHA:317476, OMIM:300853). Tento syndróm je primárnu imunodeficienciou, radí sa k imunodysregulačným syndrómom so zvýšenou náchylnosťou na infekciu EBV. U pacientov s touto chorobou po prekonaní EBV infekcie perzistuje v krvi EBV virémia, pretože ich imunitný systém nie je schopný proti tomuto vírusu bojať a počas života sú ohrození vývojom lymfoproliferatívneho ochorenia asociovaného s EBV. Ide o fenotypovo heterogénne ochorenie. V terapii sa využíva substitučná liečba imunoglobulinmi pri hypogamaglobulinémii a profilaktická antibiotická liečba.

A30.

Úskalia molekulárno-genetickej diagnostiky spinálnej svalovej atrofie

Giertlová M.¹, Jedličková I.², Přistoupilová A.², Nosková L.², Majer F.², Stránecký V.², Hartmannová H.², Hodaňová K.², Trešlová H.², Minárik G.³, Hýblová M.³, Solár P.⁴, Kolníková M.⁵, Kmoch S.²

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

²Laboratoř pro studium vzácných nemocí, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. lékařská fakulta UK a VFN v Praze

³Genetika Medirex, a. s., Bratislava

⁴Ústav lekárskej biológie, Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach

⁵Klinika detskej neurológie, Národný ústav detských chorôb, Bratislava

Spinálna svalová atrofia (SMA) je ochorenie s autozomálne recesívou dedičnosťou spôsobené stratou funkcie oboch kópií génu SMN1 s následnou nedostatočnou tvorbou SMN proteínu. Genomická oblast SMN1/SMN2 je veľmi nestabilná, čo viedlo k vzniku veľkej inverznej tandemovej duplikácie v oblasti chromozómu 5q13 so vznikom »»pseudogénu«« SMN2. Zároveň sa táto genomická instabilita odráža vo vysokej frekvencii SMA v rôznych populáciách, vo vysokej variabilite opísaných prestavieb SMN1/SMN2 (delécie rôzneho rozsahu, hybridné gény, duplikácie SMN1 génu, tichí prenášači), ako aj vo variabilite počtu kópií SMN2 génu. Vysoká homológia medzi génmi SMN1 a SMN2 stáhuje genetické analýzy, preto sa DNA diagnostika SMA v praxi zúžila na oblasť exónu 7 a exónu 8 génov SMN1 a SMN2. Pacienti s atypickými genotypmi tak často nie sú rutinnou molekulárno-genetickou diagnostikou identifikovaní. Prezentujeme aj kazuistiku našej pacientky s klinickým obrazom SMA typu 1 s novým typom delécie v géne SMN1, zahrňajúcou exóny Δ2a-5 veľkosti 8978 bázových párov (NC_000005.9:g.70232118-70241095del; NM_000344.3:c.82-2548_723+515del) (Mol Genet Genomic Med. 2020 Jul;8(7):e1238).

A31.

Vzácná kongenitální myopatie v důsledku homozygotní mutace v KY genu u prvního českého pacienta

Mészárosová Uhrová A.

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

Patogenní mutace v KY genu (kyphoscoliosis peptidase) byly u lidí prvně popsány teprve v roce 2016, a to jako příčina autosomálně recesivní kongenitální myopatie ve 2 konsanguinních rodinách, kurdské a arabské. Do dnešní doby bylo v genu KY nalezeno 5 různých patogenních variant, všechny inaktivující (nonsense nebo frameshift), dosud žádná typu missense. Všech 20 dosud popsaných pacientů (z celkem 5 rodin) pocházelo z rodin se známým pokrevním přibuzenstvím rodičů. V ČR dosud žádný pacient touto recesivní myopatií způsobenou patogenními variantami v KY genu popsán nebyl.

Popisujeme případ nyní 16letého chlapce s negativní prenatální a perinatální anamnézou, a normální vývojem do 2,5 roku, který je sledován na dětské neurologii od 2,5 roku věku pro náhle vzniklou slabost dolních končetin a později únavnost a ztuhlost, které vedou k problémům s chůzí. Jeho obtíže jsou ale za celou dobu trvání stabilní, nebo se jen velmi pomalu horší, pacient je schopen samostatné chůze s určitou limitací ve smyslu vyšší únavnosti, mentální vývoj a úroveň jsou normální. Nikdo jiný v rodině podobné obtíže neměl ani nemá, sourozence chlapec nemá. Rodiče uvedli, že maternální babička otce a maternální prababička matky byly sestry a před graviditou tuto skutečnost konzultovali na oddělení klinické genetiky, ale riziko pro recessivní onemocnění bylo vyhodnoceno jen jako velmi mírně zvýšené (pod 1%). Příčina jeho nervosvalového onemocnění byla nejasná, MRI mozku a míchy bylo u něj opakovaně (ve 3 i 8 letech) s normálním nálezem, MRI svalů v 7 letech ukázalo symetrickou tukovou přestavbu lýtkových svalů, svalů stehen a některých zádových svalů. V biopsii svalu byly ve 4,5 letech pouze nespecifické změny s prvky neurogenní atrofie. CK v seru bylo u chlapce opakovaně v mezích normy nebo hraniční. Podrobné metabolické vyšetření neprokázalo žádnou metabolicckou příčinu obtíží.

V nálezu v 15 letech byla zvláštní atrofie uprostřed jazyka s atypickou rýhou, na dolních končetinách atrofie lýtkových svalů a snížené až nevybavné reflexy, porucha chůze.

Vzhledem k nejasné klinické diagnóze pacienta bylo provedeno exomové sekvenování a byla zachycena dosud nepopsaná varianta c.821T>C v genu KY (NM_178554.5) v homozygotním stavu, která predikuje záměnu aminokyselin p.(Leu274Pro), a je tedy typu missense. Varianta byla následně prokázána v heterozygotním stavu i u obou zdravých rodičů, což je nejspíše důsledek jejich známého přibuzenství se společným předkem v minulosti. Kauzalita nalezené, dosud nepopsané missense mutace mohla být zpochybňena hlavně tím, že všechny dosud popsané mutace byly nonsense nebo frameshift, dosud žádná missense. Fenotyp pacienta byl proto podrobně porovnán s dosud publikovanými pacienty. Neurologický nález včetně velmi neobvyklé atrofie středu jazyka, tuková přestavba svalů dolních končetin, nález na biopsii svalu i velmi pomalá progrese onemocnění našeho pacienta se shodují s příznaky pacientů z dosud 5 popsaných rodin. Proto jsme nalezenou homozygotní patogenní variantu v genu KY uzavřeli jako s vysokou pravděpodobností hledanou příčinu kongenitální myopatie s neurogenními změnami a tukovou přestavbou svalů u pacienta. Jedná se tak o prvního geneticky diagnostikovaného pacienta s tímto typem myopatie v ČR (potažmo i v kavkazské populaci) a o první patogenní variantu typu missense v genu KY.

A32.

Využitie klinického exómu ako diagnostického nástroja u pacientky s muskulárnom dystrofiou

Dolešová L., Valenčíková R., Milková I., Lohajová-Behulová R.
Onkologický ústav sv. Alžbety

Pletencová svalová dystrofia (Limb-Girdle muscula dystrophy - LGMD) patrí do geneticky heterogénnej skupiny zriedkavých svalových dystrofií, ktoré majú spoločný súbor klinických charakteristík. Vyznačuje sa progresívnym ochabnutím svalov, ktoré postihuje prevažne bed-

rové a ramenné svaly. LGMD je autozómovo recesívne dedičné ochorenie a vo veľmi zriedkavých prípadoch aj autozómovo dominantne dedičné ochorenie, na ktoré však v súčasnosti neexistuje efektívna liečba. LGMD je asociovaná s výskytom patogénnych variantov v rôznych génoch (napr. DYSF, SGCG, SGCA, SGCB, SGCD, TCAP, CAPN3 atď.). My sme v rámci masívneho paralelného sekvenovania klinického exómu sekvenovali vzorku 41-ročnej imobilnej pacientky s novodiagnostikovaným karcinómom prsníka. Identifikovali sme patogénny variant v géne CAPN3 v homozygotnom stave. Identifikovaný variant v géne CAPN3 je asociovaný s autozómovo recesívne dedičnou LGMD typu R1 (starý názov LGMD 2 A) a s autozómovo dominantne dedičnou LGMD D4 (starý názov LGMD 1I). V našom príspevku by som vás chcela oboznámiť s touto zaujímavou kazuistikou.

A33.

Geneticky podmienená hypofosfatázia – kazuistika dvoch súrodencov s prejavmi poruchy metabolizmu minerálov

Drenčáková P., Giertlová M., Mistrik M., Debreová M., Verebová J., Matúšová M., Ciglanová J., Cvoligová A., Vallová V., Nagy Baranyai Á., Zemjarová Mezenská R.
Ambulancia lekárskej genetiky Unilabs Košice

Hypofosfatázia je geneticky podmienené ochorenie kostného metabolizmu spôsobené mutáciou v géne ALPL kódujúcim alkalickú fosfatázu. Naša 5-ročná pacientka mala predčasného stratu mliečneho chrupu vo veku tri a pol roka a nízku hodnotu ALP. Molekulárno-genetickým vyšetrením sme u pacientky potvrdili 2 varianty v géne ALPL, patogénny variant c.436G>A (p.Glu146Lys) a pravdepodobne patogénny variant c.1160G>A (p.Gly387Glu), každý zdedený od jedného z rodičov, ktorí sú asymptomatickí heterozygoti. U 9-ročného brata pacientky sme zistili nízky vzраст, deformity kostry, chronickú glomerulopatiu s tubulopatiou a somatofaciálnu dysmorfiu s opakovanou miernou eleváciou ALP. Molekulárnu analýzou sme uňho potvrdili patogénny variant c.436G>A (p.Glu146Lys) v géne ALPL v heterozygotnom stave. Vzhľadom na komplexný fenotypový nález sme mu indikovali vyšetrenie SNP microarray, ktorým sme uňho našli heterozygotnú deléciu v oblasti Xp11.23p11.22 veľkosti približne 1,7 Mb, ktorá zahrňa 19 génov – z toho 10 OMIM génov (CLCN5, AKAP4, CCNB3, DGKK, SHROOM4, BMP15, NUDT10, CXorf67, NUDT11, GSPT2) a je spojená s Dentovou chorobou obličiek s nízkym vzrasom, hypofosfatémiou a so zaostávaním psychomotorického vývinu. U dvoch súrodencov s prejavmi poruchy metabolizmu minerálov sme tak potvrdili dve rôzne genetické príčiny ich ťažkostí. Kazuistika poukazuje na nutnosť individuálneho prístupu pri genetickom vyšetrení jednotlivých členov rodiny a na prínos microarray analýzy pri atypickom komplexnom fenotypovom náleze.

A34.

Ako prispieva včasné genetické diagnostiky k multidisciplinárnej starostlivosti o dieťa s neurovývinovou poruchou?

Švekušová M., Šimková S.

Centrum včasnej intervencie Košice, n. o.

Genetické odchýlky sú častou príčinou neurovývinových porúch v detskom veku. Komplexné potreby detí s genetickými odchýlkami vo vývine a ich rodín vieme najlepšie adresovať multidisciplinárnu medzirezortnou spoluúpracou rezortu zdravotníctva, školstva a sociálnych vecí a rodiny. Včasné genetické diagnostiky umožňuje cieľeným postupmi priaznivo ovplyvniť vývin dieťaťa v období najvyššej neuroplasticity. S pomocou genetickej diagnózy vieme predvídať typickú vývinovú trajektóriu dieťaťa, tým porozumieť jeho vývinovým oslabeniam a plánovať intervenciu efektívne. Genetická diagnóza dáva rodičovi možnosť porozumieť odlišnostiam vo vývine svojho dieťaťa, mať reálne očakávania vo vzťahu k dieťaťu a ďalšiemu životu celej rodiny a stať sa tak partnerom pre odborníkov v podpore vývinu jeho dieťaťa. Na príkladoch konkrétnych klientov Centra včasnej intervencie Košice, n. o. (rezort práce soc. vecí a rodiny), a Súkromného centra špeciálnopedagogického poradenstva Komenského 3, Košice (rezort školstva) ilustrujeme, ako genetická diagnóza podporila odborníkov pri práci s klientom – dieťaťom a jeho rodinou.

ZOZNAM POSTEROV

P1.	Detekce HLA-loss relapsu po haploidické transplantaci hematopoetických kmenových buněk	Přerovská R., Žížková R., Josefusová K., Stefflová L., Leontovýčová M., Hrabáková P., Staňková M., Březinová D., Čechová H.
P2.	Úloha miRSNPs v génoch SMUG1 a NEIL2 v rakovine prsníka	Čumová A., Vymetálková V., Opatová A., Vodičková L., Vodička P.
P3.	Molekulárne-genetická analýza genů spojených s hereditárnimi nádorovými syndromy	Palata V., Martinková M., Křenková R., Kaspák D., Godava M., Kyselová K.
P4.	Liquid biopsy for analysis of androgen receptor-targeting therapy failure in metastatic castration-resistant prostate cancer patients	Szczyrbová E., Knillová J., Janíková M., Študentová H., Bouchal J.
P5.	Srovnání malého a velkých panelů v onkogenetice	Tesner P.
P6.	Potenciál exozómovej mitochondriálnej DNA ako biomarkera pre nádory centrálnej nervovej sústavy	Pös O., Soltész B., Wlachovská Z., Striešková L., Hekel R., Budíš J., Boženka Lipták J., Krampel W., Jenei A., Buglyó G., Klekner Á., Nagy B., Szemes T.
P7.	Analýza cirkulujúcich nukleových kyselín u pacientov s maligným melanómom kože	Sedláčková T., Hanžlíková Z., Pös O., Burjaníková T., Lukáčová E., Krampel W., Budíš J., Murárová Z., Szemes T.
P8.	Varianty genetických náleزو u pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou	Marciňáková A., Kačmárová M., Matiková V., Šprincová A., Lukačková R.
P9.	Plazmocelulárna leukémia - kazuistika	Žákovíčová A., Hercegová A., Tatayová L., Sedmína M., Jacková M., Balhárek T., Lukačková R.
P10.	Burkittov lymfóm - kazuistika	Hercegová A., Žákovíčová A., Szeifová M., Krajčíková M., Lengyelová K., Holasová J., Vallová A., Jacková M., Králíková E., Lukačková R.
P11.	Význam cytogenetickej a fish analýzy u pacientov s komplexným karyotypom pri akútnej myeloblastovej leukémii	Szeifová M., Blahová A., Easton N., Krajčíková M., Lengyelová K., Žákovíčová A., Lukačková R., Sninská Z.
P12.	Genetická analýza HPV (Human papilloma vírusu) na úrovni mRNA a jej význam v skríningu rakoviny krčka maternice	Profotová M., Oravcová A., Lukačková R.
P13.	Identifikácia komplexného karyotypu u mladej pacientky s akútnou lymfoblastovou leukémiou (kazuistika)	Blahová A., Marciňáková A., Kiktává M., Kopcsayová D., Šprincová A., Kačmárová M., Tatayová L., Majerová L., Lukačková R.
P14.	Svetlo na konci tunela	Martineková S., Kantarská D., Očenášová Z., Polláčeková E., Konečný M.

P15.	Prenatální záchyt Turnerova syndromu v mozaice pomocí kombinace metod NIPT, QF-PCR a karyotypu	Urbanovská I.
P16.	Variant c.5665delT a variant c.6690C>G génu NFB1 u pacientov s Marfanovým syndrómom	Vasil M., Mezenská-Zemjarová R., Ďuranová M., Čokašová K., Takáčová M., Nagy Baranyai Á., Spišáková J., Juskanič D.
P17.	CPHD2 - kombinovaný deficit pituitárnych hormonov, typ 2	Punová L., Curtisová V., Vrtěl P., Vodička R., Aleksijević D.
P18.	Nové zpracování dat NIPT z NGS v GENNET	Němec M., Bich Nguyen Thi Ngoc L., Dohnalová H., Zembol F., Stejskal D., Bittóvá M., Hrabíková M., Koudová M., Stejskal D.
P19.	Diskordancia pohlavia u pacientov – kazuistiky	Štefeková A.
P20.	NIPT v štatistike prenatálnej genetickej diagnostiky – analýza štatistického súboru v ambulanciach MEDIREX GROUP v období 2016 – 2021	Róžová I., Krištínová D., Gnip A., Križan P.
P21.	Balansované štruktúrne aberácie chromozómu 10 u oboch partnerov – kazuistika	Pappová M., Landlová D., Verchovodková V., Babíšová A., Tomková E., Žákovíčová A., Barošová J., Križan P., Lukačková R.
P22.	Trizómia dlhého ramena chromozómu 10	Verchovodková V., Tomková E., Landlová D., Žákovíčová A., Križan P., Krištínová D., Kadlecíková I., Lukačková R.
P23.	Detekcia uniparentálnej dizómie chromozómu 15 po detekcii vysokého rizika trizómie chromozómu 15 pomocou neinvazívneho prenatálneho testu	Tatayová L., Škulcová S., Hýblová M., Lukačková R.
P24.	Terminálna delécia krátkeho ramena chromozómu 18	Straková A., Kiktavá M., Magyarová G., Landlová D., Verchovodková V., Tomková E., Tóthová K., Minárik G., Lukačková R.
P25.	Nová pacientka s de novo mutáciou génu EIF5A potvrzuje úlohu tohto génu ako príčiny nedávno opísaného vzácnego neurovývojového syndrómu a rozširuje fenotypové spektrum	Hančárová M., Baxová A., Bendová Š., Prchalová D., Prchal J., Stránecký V., Sedláček Z.
P26.	Pacient, u ktorého celogenómové sekvenovanie viedlo k prehodnoteniu karyotypového nálezu a k odhaleniu zvláštneho prípadu chromatripsie obmedzenej na intrachromozómové prešťavy	Prchalová D., Slámová Z., Laštúvková J., Hančárová M., Patrás V., Lišková L., Bendová Š., Stránecký V., Sedláček Z.
P27.	Study of methylation of the bovine GSTP1 gene by Methylation-Specific PCR in comparison with its real-time version followed by a melting procedure	Halušková J.

P28.	Pilotná studia zárodečných variant u českých pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou	Mušová Z., Hedvíčková P., Stránecký V., Baumgartner D., Mazanec R.
P29.	Súčasný stav „virtuálneho registra“ zriedkavých chorôb do roku 2021 – kazuistiky z lekárskej genetiky	Cisarik F., Baraková A., Cvopová A.
P30.	Genetická analýza porúch autistického spektra – kazuistika	Lakatošová S., Repiská G., Konečný M., Prietrzyková M., Wachsmannová L., Keményová P., Polónyiová K., Ostatníková D.
P31.	Využitie aCGH v diagnostike neurovývinových porúch	Tomka M., Lisyová J., Petrovič R., Dallemele S., Jungová P., Ďurina P., Böhmer D., Chandoga J.
P32.	Štúdium genetických variantov asociovaných s poruchami autistického spektra s využitím celoexómového sekvenovania	Repiská G., Lakatošová S., Wachsmannová L., Konečný M., Celušáková H., Kopčíková M., Ostatníková D.
P33.	Štúdium asociácie zápalových markerov pri parodontite v súvislosti s autoimunitnými ochoreniami	Kozáčiková R., Wachsmannová L., Eliáš V., Krasňanská G., Blandová G., Baldovič M., Kovalčová E., Krajčovič J., Konečný M.
P34.	Novorodenec k skríningu vrozených porúch imunity a spinálnej muskulárnej atrofie	Latka S., Perašín J., Sliž I., Tomášiková L.
P35.	Heterogenné genetické pozadí parkinsonizmu u izolované populácie v oblasti jihovýchodné Moravy	Kolaříková K., Vodička R., Vrtel R., Menšíková K., Procházka M., Kaňovský P.
P36.	Hľadanie vzácných genetických variant asociovaných s trombózou pomocí vysokokapacitívnej sekvenačnej technologie	Vrtel P., Vrtel R., Vodicka R., Slavík L., Procházková J., Ulehlová J., Štěl machová J.
P37.	Vyšetrenie trombotických mikroangiopatií metodou NGS	Kaspík D., Martinková M., Palata V., Godava M., Gumulec J., Kyselová K.
P38.	Kazuistika: Je to pouze obyčajná migréna? Nález „novel“ varianty u pacienta s Fahrsovou chorobou	Štěl machová J., Vrtel P., Vrtel R., Vodička R.
P39.	Evaluation of chromosomal damage after exposure to miconazole in cattle	Galdíková M., Holečková B., Schwarzbacherová V., Halušková J., Kakalejčíková S., Bučan J.
P40.	Effect of neonicotinoid-based formulation of insecticide on cultured lymphocytes	Holečková B., Galdíková M., Koleničová S., Schwarzbacherová V., Halušková J., Kakalejčíková S., Bučan J.
P41.	Molekulárne genetické vyšetrenie klinického exómu v diagnostike vzácnych muskuloskeletálnych ochorení	Piš T., Paszeková H., Hanuláková K., Vallušová D., Michalovská R.

POSTERY

I. PANEL: Onkogenetika – moderátor Jozef Ivan

P1.

Detekce HLA-loss relapsu po haploidentické transplantaci hematopoetických kmenových buněk

Přerovská R., Žížková R., Josefusová K., Stefflová L., Leontovyčová M., Hrabáková P., Staňková M., Březinová D., Čechová H.
Oddělení HLA, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Haploidentická transplantace hematopoetických kmenových buněk (haplo-HSCT) je jedním z léčebných přístupů u hematologických malignit. HLA-haploidentický dárce má shodný jeden HLA haplotyp s příjemcem. Jednou z příčin selhání léčby je relaps primárního onemocnění. Pokud dojde ke ztrátě neshodného haplotypu, mluvíme o tzv. HLA-loss relapsu.

Do testovaného souboru bylo zahrnuto 129 haplo-HSCT, provedených v letech 2014 – 2021 na Ústavu hematologie a krevní transfuze. Potransplantační průběh byl monitorován molekulární analýzou individuálního hematopoetického chimérismu pomocí délkových polymorfismů typu Short Tandem Repeats fragmentační analýzou a krátkých inzercí a delecí kvantitativní PCR v reálném čase. V případě relapsu byl stanoven typ relapsu. Pro detekci HLA-loss relapsu byl použit kit HLA-KMR Assay (GenDx) zahrnující 10 HLA markerů na lokusech HLA-A, HLA-C a HLA-DPB1. V souboru došlo u 41 pacientů k relapsu a u dvou z nich byl detekován HLA-loss relaps.

Rozlišení HLA-loss relapsu od klasického je důležité pro určení následné strategie léčby. V případě HLA-loss relapsu je podání infuze dárkovských T-lymfocytů neefektivní, naopak v důsledku ztráty heterozygozity je leukemickým buňkám poskytována selektivní výhoda, díky které uniknou imunologickému tlaku aloreaktivních dárkovských T-lymfocytů. Ty pak napadají zdravé tkáně pacienta a mohou vést k reakci štěpu proti hostiteli.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví ČR) koncepčního rozvoje výzkumné organizace (00023736, ÚHKT).

P2.

Úloha miRSNPs v génoch SMUG1 a NEIL2 v rakovine prsníka

Čumová A.^{1,2}, Vymetálková V.^{1,2,3}, Opatovová A.^{1,2,3}, Vodičková L.^{1,2,3}, Vodička P.^{1,2,3}

¹Institute of Experimental Medicine of the Czech Academy of Sciences, Prague

²First Faculty of Medicine, Charles University, Prague

³Biomedical Center in Pilsen, Charles University, Pilsen

Rakovina prsníka (BC) je najčastejším nádorovým ochorením u žien s incidenciou približne 2 milióny prípadov ročne. Na vzniku a progresii ochorenia sa podielajú genetické aj epigenetické faktory a vplyvy prostredia. Medzi tieto faktory patrí aj posttranskripcná regulácia génovej expresie pomocou microRNAs (miRNAs). Jednonukleotidové varianty (single nucleotide polymorphisms, SNPs) v miRNA-väzobných miestach (miRSNPs) v 3'-neprekladaných oblastiach (3'UTRs) regulovaných génon možu narušiť afinitu miRNAs k týmto miestam, a tým modulovať génon expresiu. V predchádzajúcich experimentoch sme potvrdili asociáciu miRSNPs v génoch SMUG1 a NEIL2 a celkového prežívania (OS) u pacientov s kolorektálnym karcinómom (CRC). SMUG1 a NEIL2 sú DNA glykozyláz dôležité v procese opravy jednovláknových zlomov (BER). Predpokladajúc, že určité genetické znaky sú podobné pre pacientov s CRC aj BC, v prezentovanom výskume sme sa zamerali na vzťah týchto miRSNPs s rakovinou prsníka (riziko, prognóza a odpoveď na liečbu) u 673 pacientov a 675 zdravých kontrol. Zistili sme, že pacientky s TC genotypom NEIL2 rs6997097 podstupujúce hormonálnu terapiu majú výrazne horšie OS (HR = 4,15, 95 % CI = 1,7 – 10,16, P = 0,002) aj prežívanie bez choroby (disease free survival, DFS) (HR = 2,56, 95 % CI = 1,5 – 5,7, P = 0,02). Tieto výsledky naznačujú, že regulácia génon expresie pomocou miRNAs môže mať vplyv na odpoveď na hormonálnu liečbu BC.

Grantová podpora: AZV NU21-03-00145, GACR 21-04607X a Operačný program Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Integratívna stratégia v rozvoji personalizovanej medicíny vybraných zhoubných nádorových ochorení a jej vplyv na kvalitu života, kód ITMS: 313011V446, spolufinančovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

P3.

Molekulárne-genetická analýza genů spojených s hereditárnimi nádorovými syndromy

Palata V.¹, Martinková M.¹, Křenková R.¹, Kasprák D.¹, Godava M.¹, Kyselová K.^{1,2}

¹Oddelení molekulárnej biologie, Laboratór lekárskej genetiky, SPADIA LAB, a. s.

²Centrum lekárskej genetiky, Poliklinika Frýdek-Místek

Hereditárné nádorové syndromy jsou malou, ale z klinického hľadiska velice významnou skupinou onkologických onemocnení. Vznik nádorového onemocnení je komplexný a polyfaktoriální proces. Pouze 5 – 10 % všech nádorových onemocnení môže mať dědičnou formu. Pro tyto nádorové syndromy je typický častý výskyt konkrétních typů nádorů, mnohočetných malignit a nádorů v rodině mezi blízce příbuznými jedinci. Za jejich vznik je zodpovedná ger-

minální mutace zděděná od jednoho či obou rodičů, která může být zároveň i jakýmsi spouštěčem nekontrolovaného nádorového bujení, jelikož často postihuje geny regulující buněčnou proliferaci a opravu poškozené DNA. Penetrance, neboli pravděpodobnost s jakou se daná zárodečná mutace projeví ve fenotypu jedince, je značně vysoká a dosahuje mnohonásobku populačního rizika onemocnění. Nádorové syndromy jsou zpravidla velmi heterogenní skupinou onemocnění rozdílné jak ve svém genotypu, tak i svými fenotypovými projevy. Například v rámci jedné rodiny mohou mít nosiči stejné mutace rozdílný klinický projev onemocnění a naopak, výskyt různých mutací může vést k fenotypovému projevu konkrétního syndromu. Ve většině případů se vyskytuje jedna patogenní mutace v jednom konkrétním genu. Výskyt dvou patogenních mutací je poměrně vzácný jev. Výjimka ale potvrzuje pravidlo. V jedné námi vyšetřované rodině se vyskytují společně dvě patogenní mutace, a to v genech BRCA2 a MUTYH.

P4.

Liquid biopsy for analysis of androgen receptor-targeting therapy failure in metastatic castration-resistant prostate cancer patients

Szczyrbová E.¹, Knillová J.¹, Janíková M.¹, Študentová H.², Bouchal J.¹

¹Department of Clinical and Molecular Pathology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc and University Hospital Olomouc

²Department of Oncology, University Hospital Olomouc

Liquid biopsy for analysis of androgen receptor-targeting therapy failure in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. Prostate cancer (PCa) is the second most commonly occurring cancer as well as the second leading cause of cancer-related deaths in men in Western countries. PCa cells need androgen stimuli recorded by androgen receptor (AR) to maintain their growth. PCa cells can develop an ability to survive in a low androgen environment which may result in resistance to the treatment. This can happen through point mutations or amplification of the gene for AR (known as copy-number variation, CNV), as well as by AR splice variants (Arv7) and other mechanisms.

Our goal is to observe changes that may result in therapy failure, disease progression, and metastatic activity of cancer. Therefore, we collect liquid biopsy samples of advanced PCa patients before, during, and after treatment (or during treatment failure). We isolate circulating cell-free nucleic acids (both cfDNA and cfRNA) from 2 ml of plasma. This material is used for RT-PCR examination of the presence and quantity of selected mRNA and miRNA markers, as well as, the presence of AR gene CNV and mutations by modern and highly sensitive digital PCR.

We were able to analyze selected mRNA markers AMACR, AR, Arv7, EpCAM, synaptophysin, and TBP and also the presence of miRNA-375 in plasma samples of mCRPC patients (n=29). Our data suggest that patients with high expression of miR-375, as well as patients with high levels of PSA benefited from ARTA therapy for a significantly shorter time ($p=0.0023$, and $p=0.0336$), which is in line with other studies. Correlations of circulating AMACR with AR and EpCAM were found, however, without relation to clinicopathological parameters.

This project was supported by grant NU20-03-00201.

P5.

Srovnání malého a velkých panelů v onkogenetice

Tesner P.

Ústav biologie a lék. Genetiky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a FN Motol

V období od ledna 2017 bylo autorem indikováno 680 onkogenetických vyšetření panely masivně paralelního sekvenování, jejichž výsledky jsou již k dispozici. Z toho 440 vyšetření proběhlo na našem pracovišti panelem SOPHiA Hereditary Cancer Solutions pokrývajícím 22 genů („malý panel“) a 240 na jiných pracovištích panely pokrývající větší množství genů (56–226, „velké panely“), nejčastěji panelem Czeccanca (www.czeccanca.cz). Cílem prezentace je porovnat nálezy mezi panely a na konkrétních případech ukázat nálezy, které by „malý“ panel nebyl schopen zachytit.

Celková záhytnost (pravděpodobně) patogenních variant s jasou klinickou relevancí byla srovnatelná, u malého panelu 15,7 % (69x) a u velkých 15,4 % (37x). 26/37, tj. 70,3 % z nálezů na velkých panelech bychom mohli očekávat i na panelu malém; nejčastějším genem, jehož mutace by malý panel, naopak, nezachytily, byl HOXB13. Na velkých panelech bylo dále nalezeno 5,4 % (13x) nálezů sice patogenních, ale nejasné klinické relevance (např. DMBT1, OGG1 nebo RNF168) a nálezů farmakogenetických (gen DPYD). Proti tomu z větších panelů je téměř dvojnásobná pravděpodobnost nálezu varianty nejasného významu, konkrétně 28,3 % (68x) ve srovnání s 15,5 % (68x) u malého panelu. Plně negativních výsledků bylo 68,9 % (303x) u malého panelu, ale u velkých jen 50,8 % (122x).

P6.

Potenciál exozómovej mitochondriálnej DNA ako biomarkera pre nádory centrálnej nervovej sústavy

Pös O.^{1,2}, Soltész B.³, Wlachovská Z.^{2,4}, Striešková L.², Hekel R.^{1,2,5}, Budíš J.^{1,2}, Boženka Lipták J.⁴, Krampí W.^{1,2}, Jenei A.⁶, Buglyó G.³, Klekner Á.⁶, Nagy B.³, Szemes T.^{1,2,5}

¹Comenius University Science Park, Bratislava

²Geneton Ltd., Bratislava

³Department of Human Genetics, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Hungary

⁴Institute of Informatics, Information Systems and Software Engineering, Slovak University of Technology in Bratislava Faculty of Informatics and Information Technologies, Bratislava

⁵Department of Molecular Biology, Faculty of Natural Sciences, Comenius University, Bratislava

⁶Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Hungary

Najčastejším typom primárnych nádorov centrálnego nervového systému (CNS) je glioblastóm. Jeho bunky vykazujú zvýšenú spotrebu glukózy spojenú so zlou prognózou. Kedže mitochondrie sa podielajú na metabolizme glukózy, preskúmali sme spektrum mitochondriálnych mutácií a počet kópií mitochondriálnej DNA (mtDNA) u pacientov s týmto ochorením. Kedže je mozgové tkanivo ľahko prístupné, predstavuje výzvu pre neuropatológiu, no potenciálnym nástrojom na hodnotenie molekulárnych zmien v nádoroch CNS je exozómová DNA (exoDNA). Analyzovali sme mtDNA z mozkového tkaniva a exozómov z krvnej plazmy 44 pacientov s glioblastómom a 40 kontrolných jedincov. Pomocou kvantitatívnej PCR sme stanovili počty kópií mtDNA, ktoré sa líšili v tkaninových aj exozómových vzorkách medzi kontrolnými jedincami a pacientmi. Vzorky sme tiež podrobili sekvenčnej analýze prostredníctvom NGS a identifikovali sme jednonukleotidové zámeny s odlišnou frekvenciou medzi skupinami kontrolných jedincov a pacientov. Na vzorkách glioblastómov sa tiež ukázalo, že úroveň heteroplazmie bola

vyššia vo vzorkách plazmy ako v tkanive, čo naznačuje, že exoDNA je vhodnejším materiálom na zachytenie celkového spektra heteroplazmických variantov. Hoci bola preukázaná súvislosť medzi zmenami na úrovni mtDNA a glioblastómami, pre použitie exo-mtDNA v diagnostike glioblastómov bude potrebné ďalšie štúdium.

Táto práca vznikla vďaka podpore v rámci projektov ITMS: 313011ATL7 a ITMS: 313011V446 spolufinancovaných zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

P7.

Analýza cirkulujúcich nukleových kyselín u pacientov s malignym melanómom kože

Sedláčková T.^{1,2}, Hanzlíková Z.¹, Pös O.^{1,2}, Burjanovová T.³, Lukáčová E.³,
Krampl W.^{1,2,4}, Budiš J.^{1,2,5}, Murárová Z.⁶, Szemes T.^{1,2,4}
Geneton, s. r. o.

Úvod: Kožné melanómy patria medzi najagresívnejšie typy nádorových ochorení s kontinuálnym nárastom incidencie, príčom spôsobujú až 90 % úmrtí na kožné nádory. V našej preliminárnej štúdiu sme sa zamerali na analýzu cirkulujúcej DNA s cieľom odlišiť zdravú populáciu od populácie pacientov s melanómom kože.

Metódy: Z plazmy pochádzajúcej od pacientov s maligným melanómom kože a zdravých probandov sme izolovali cirkulujúcu DNA, z ktorej sme následne pripravili fragmentové sekvenačné knižnice s ligáciou adaptérov a vykonali celogenómové sekvenovanie s nízkym pokrytím na platforme NextSeq500 (Illumina). Na získaných dátach sme vykonali bioinformatickú analýzu zameranú najmä na obsah GC, dĺžkové profily fragmentov a analýzu CNV, príčom sme vyhodnocovali regióny klúčové pre správnu klasifikáciu probandov do pacientskej a kontrolnej skupiny.

Výsledky: V skupine pacientov s melanómom sme zaznamenali dlhšie fragmenty DNA v porovnaní so zdravou kontrolou. Analýzou CNV sme získali 80 aberantných oblastí, na základe ktorých bolo možné odlišiť populáciu pacientov s melanómom kože od zdravej populácie.

Financovanie: Táto práca vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Dlhodobý strategický výskum a vývoj zameraný na výskyt Lynchovho syndrómu v populácii SR a možnosti prevencie nádorov spojených s týmto syndrómom, kód ITMS: 313011V578, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja a projektu VEGA1/0205/20.

P8.

Varianty genetických náleziev u pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou

Marcináková A., Kačmárová M., Matiková V., Špringová A., Lukačková R.

Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, a. s.

Chronická myelocytová leukémia (CML) je klonálne myeloproliferatívne ochorenie spôsobené rekombináciou medzi génom BCR na chromozóme 22 a génom ABL1 na chromozóme 9. Výsledkom tohto preskupenia je fúzny gén BCR-ABL1, ktorý charakterizuje leukemické bunky vo všetkých prípadoch CML. Asi v 90 % prípadov sa preskupenie BCR-ABL1 cytogeneticky prejavuje derivátom recipročnej translokácie t(9;22)(q34;q11.2) – chromozómom Philadelphia (Ph). Vo zvyšných prípadoch môže byť rekombinácia zložitejšia, zahŕňajúca BCR, ABL1 a genómové miesta na jednom alebo viacerých dalších chromozónoch, alebo sa môže vyskytnúť krypticky v rámci zjavne normálneho karyotypu. Takmer vo všetkých prípadoch možno preskupenie BCR-ABL detegovať molekulárnymi metódami alebo fluorescenčnou in situ hybridizáciou (FISH). Detekcia Ph chromozómu a súvisiacej translokácie t(9;22) je uznaným klinickým znakom diagnózy CML.

V tejto práci sme opisali 4 pacientov s diagnostikovanou CML, nesúciach rôzne varianty translokácie t(9;22) – klasická, komplexná, kryptická. Boli študované pomocou metód klasickej cytogenetiky, FISH a reverznej transkripcie – polymerázovej reťazovej reakcie (RT-PCR).

Ochorenie má prirodzenú viacstupňovú patogenézu a počas chronickej fázy CML je t(9;22) alebo jej komplexný variant zvyčajne jedinou abnormalitou. V 60 – 80 % prípadov sa objavia ďalšie cytogenetické zmeny a často predpovedajú progresiu do akcelerovanej fázy ochorenia alebo terminálnej blastickej krízy. Cytogenetické zmeny zistené v ktoromkoľvek štádiu liečby môžu tiež poskytnúť užitočné prognostické informácie.

P9.

Plazmocelulárna leukémia – kazuistika

Žákovcová A.¹, Hercegová A.¹, Tatayová L.¹, Sedmina M.², Jacková M.²,

Balhárek T.³, Lukačková R.¹

¹Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, a. s.

²Oddelenie hematológie, Nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

³Oddelenie patológie, UNM, Martin

Mnohopočetný myelóm (MM) alebo PCM (Plasma cell myeloma) je ochorenie kostnej drene charakterizované multifokálnou neoplastickou proliferáciou plazmatických buniek. Jedným z jeho klinických variantov je aj plazmocelulárna leukémia (PCL). Je charakterizovaná vysokým zastúpením klonálnych plazmatických buniek v periférnej krvi (viac než 20 %) a celkovým počtom plazmocytov nad $2 \times 10^9/l$. Ako primárna forma sa PCL vyskytuje u 2 – 4 % myelómových pacientov, pričom drívá väčšina z nich má práve primárnu PCL. Sekundárna PCL ako následok

leukemickej transformácie samotného myelómu sa vyskytuje u 1 % pacientov. PCL má odlišné biologické črty než PCM, postihuje pacientov mladších, než je priemer pri myelóme, má vysokorizikovú genetiku, agresívny priebeh, slabú odpoveď na terapiu a relatívne krátke prežívanie.

Prezentujeme kazuistiku 47-ročného pacienta s PCL, ktorý bol hospitalizovaný pre suspekt-nú akútну pankreatitídu (jún 2021), spádový hematológ však v náteri periférnej krvi pozoroval blasty, preto bol pacient preložený do hematologického centra B. Bystrice na doriešenie. Pri prijatí ako vedľajší nález bola potvrdená leukocytóza 80 000, následne z vyšetrenia prietokovej cytometrie, morfológie a neskôr aj na základe histologického nálezu bola potvrdená diagnóza PCL. Genetické vyšetrenie potvrdilo okrem delécie 13q a zisku 1q prítomnosť vysokorizikových aberácií: delécie TP53, t(4;14) a t(14;16) v troch subklonoch. Pacient podstúpil liečbu tromi cyklimi VTD-PACE a napriek počiatočnej slabej odpovedi na terapiu a komplikáciám bol v septembri 2021 prepustený do domácej starostlivosti v stabilizovanom stave so známkami regenerácie kostnej drene. Následne bol pacient hospitalizovaný s ťažkým priebehom COVID-19, na oddelenie hematológie sa už nevrátil, v systéme eHealth je evidovaný ako mŕtvy.

Prítomnosť vysokorizikových genetických markerov koreluje s agresívnym priebehom ochorenia a krátkym prežívaním pacientov. Zavedenie metód NGS a nových terapeutických postupov by mohlo do budúcnosti tieto parametre výrazne zlepšiť.

P10.

Burkittov lymfóm - kazuistika

Hercegová A.¹, Žákovcová A.¹, Szeifová M.¹, Krajčíková M.¹, Lengyelová K.¹,
Holasová J.², Vallová A.², Jacková M.², Králiková E.², Lukačková R.¹

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

²Hematologické oddelenie, FNSP F. D. Roosevelt, Banská Bystrica

Burkittov lymfóm je veľmi agresívny typ non-Hodgkinovho lymfómu zrelých B-lymfocytov. Je charakteristický vysokou rýchlosťou transformácie maligných buniek. Môže sa prejavit ako leukémia postihujúca primárne krv a kostnú dreň; ako lymfóm postihujúci tkanivá alebo ako obe formy. Burkittov lymfóm je asociovaný s translokáciou génu MYC na chromozóme 8 do jedného z troch imunoglobulinových lokusov. Výsledkom je nadexpresia MYC proteínu a nekontrolovaný bunkový rast. Charakteristická chromozómová translokácia sa odohráva medzi chromozómom 8q24 (c-myc) a jedným z chromozómov nesúcich Ig gén, 14q32 (IgH gén), 2p12 (Ig kappa) alebo 22q11 (Ig lambda). Frekvencia týchto translokácií je nasledovná: t(8;14) približne 80 %, t(2;8) 15 % a t(8;22) 5 %.

Prezentujeme kazuistiku 75-ročnej pacientky s počiatočnou diagnózou chronická lymfocytová leukémia (CLL). Do roku 2015 bola v observácii, v júli 2015 došlo k progresii ochorenia a začala sa liečba s dosiahnutím parciálnej remisie. O päť rokov neskôr, v apríli 2020, bol u pacientky zaznamenaný relaps ochorenia. Genetickým vyšetrením periférnej krvi sme identifikovali deléciu génov *DLEU*, *ATM*, *CDKN2A* a *RNMT*. O štyri mesiace, v auguste 2020, ukázala genetická analýza kostnej drene už iba deléciu génu *DLEU* a pribudla translokácia t(8;14). Došlo k transformácii CLL na Burkittov lymfóm, čo potvrdila aj prietoková cytometria.

Cytogenetickou analýzou sme určili karyotyp 46,XX,t(8;14)(q24q32)[14]/46,XX[6]. Napriek nasadeniu viacliniovej antibiotickej liečby došlo u pacientky k zhoršeniu celkového stavu a následne k smrti.

U 5 - 10 % pacientov s CLL dochádza k zriedkavej transformácii CLL na agresívnejší lymfóm (tzv. Richterova transformácia), najčastejšie DLBCL. Rizikové faktory Richterovej transformácie nie sú známe, ukázalo sa, že jej vývin nezávisí od štátia ani trvania ochorenia, typu terapie či odpovede na ňu. Prognóza je veľmi zlá, čo potvrzuje aj nami prezentovaný prípad.

P11.

Význam cytogenetickej a fish analýzy u pacientov s komplexným karyotypom pri akútnej myeloblastovej leukémii

Szeifová M.¹, Blahová A.¹, Easton N.¹, Krajčíková M.¹, Lengyelová K.¹,

Žákovičová A.¹, Lukáčková R.¹, Sninská Z.²

¹Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, a. s.

²Klinika hematológie a transfúziológie LFUK, SZU a UNB, Bratislava

Akútna myeloblastová leukémia (AML) je najčastejšia forma akútnej leukémie u dospelých. Samostatnú kategóriu tvoria pacienti s komplexným karyotypom bez prítomnosti prognosticky priaživných zmien. Je druhou najčastejšou cytogenetickou podskupinou AML a spadá tu 10-12 % pacientov s týmto ochorením. Nález komplexného karyotypu predpovedá vysoký stupeň leukemickej transformácie, zlú prognózu pre pacienta aj zlú odpoveď na liečbu. Najčastejšie ide o nebalansované abnormality, keď dochádza k strate materiálu z dlhého alebo krátkeho ramena chromozómu.

Vybrali sme príklady 2 pacientov. V prvej kazuistike ide o 70-ročného pacienta, u ktorého bola v čase diagnózy cytogenetickým vyšetrením identifikovaná komplexná zmena karyotypu s náležom 45,XY,-3,der(5)t(3;5)(p13;q11),der(7)t(3;7)(q12;p12),add(17)(q25). Ide o monozómiu chromozómu 3. Ten bol zároveň zahrnutý do ďalších prestavieb s dvoma rôznymi chromozómmi. Okrem toho bol prítomný materiál neznámeho pôvodu na dlhom ramene chromozómu 17. V druhej kazuistike prezentujeme prípad 39-ročnej pacientky. V čase diagnózy bol u nej rovnako identifikovaný komplexný karyotyp, v tomto prípade však boli prítomné až 3 patologické klony. Cytogenetický nález bol 45, XX, -7/45,XX, idem, t(5;8)(q31;q22), add(12)(p13)/46,idem,t(5;8)(q31;q22), +12. U pacientky sa po relapse objavila aj sekundárna aberácia t(3;21)(q27;q22) a vysoká hyperdiploidia.

Vyšetrenia oboch pacientov boli doplnené o analýzu fluorescenčnej in situ hybridizácie.

U predstavených pacientov s AML bola začatá liečba, v oboch prípadoch však došlo v priebehu 2 mesiacov k relapsu/progresii ochorenia a následne došlo k smrti do pol roka od odhalenia relapsu.

Týmito príkladmi pacientov chceme poukázať na význam cytogenetickej a FISH analýzy, ktorá má napriek zavádzaniu nových molekulárnych metód svoje nezastupiteľné miesto a ostáva zlatým štandardom v diagnostickom postupe vyšetrenia pacientov s AML.

Kľúčové slová: komplexný karyotyp, AML, kazuistika, cytogenetická analýza, FISH

P12.

Genetická analýza HPV (Human papilloma vírusu) na úrovni mRNA a jej význam v skríningu rakoviny krčka maternice

Profotová M., Oravcová A., Lukačková R.

Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, a. s.

Rakovina krčka maternice patrí medzi najčastejšie nádorové ochorenia na Slovensku, ale i vo svete. Dnes vieme, že vysokorizikové typy HPV (HR HPV) zodpovedajú za vznik až 99,7 % prípadov rakoviny krčka maternice. HPV patrí medzi najčastejšie sexuálne prenosné ochorenia. Počas života s ním príde do kontaktu až 80 % žien, pričom infekcia býva prevažne spontánne potlačená imunitným systémom. Len približne u 20 % žien infekcia pretrváva vo forme cervikálnej dysplázie nízkeho stupňa, pričom až 1/3 z toho prechádza v horizonte niekoľkých rokov do cervikálnej dysplázie vyššieho stupňa až invázivného nádoru.

V období od 1. októbra 2021 do 31. marca 2022 sme mali k dispozícii celkovo 1 204 vzoriek pacientok získaných sterom zo sliznice krčka maternice, u ktorých bola v prvom kroku pozitívne testovaná HPV DNA, ktorá zachytáva len prítomnosť vírusu, nie jeho aktivity. Z celkového počtu 1 204 pacientok bolo u 1 199 vykonané cytologicke vyšetrenie v zmysle informatívneho výsledku. Genetickú analýzu zameranú na detekciu prítomnosti aktívnej formy vírusovej infekcie jedným alebo viacerými zo 14 vysokorizikových typov HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) sme uskutočnili u každej z nich. Prítomnosť E6/E7 onkogénov sa potvrdila v 79 % vyšetrených vzoriek, pričom až 49 % vzoriek pozitívnych na prítomnosť aktívnej formy vírusovej infekcie bolo negatívnych v zmysle intraepiteliálnej lézie alebo malignity (NILM).

Cieľom analýzy súboru pacientok bolo sledovať koreláciu medzi infekciou HPV a cytologickými zmenami na krčku maternice a demonštrovať pritom nezastupiteľný význam molekulárno-genetických vyšetrení v skríningu rakoviny krčka maternice. Expresia E6/E7 je nevyhnutná na progresiu cervikálnej karcinogenézy, preto vyšetrenie HPV mRNA predstavuje metódu, pri ktorej vieme predpovedať zmeny na krčku maternice skôr, ako sa prejavia makroskopicky.

Kľúčové slová: HPV, rakovina krčka maternice, cytológia, LBC

P13.

Identifikácia komplexného karyotypu u mladej pacientky s akútnou lymfoblastovou leukémiou (kazuistika)

Blahová A.¹, Marciňáková A.², Kiktavá M.², Kopcsayová D.², Špringová A.², Kačmárová M.², Tatayová L.¹, Majerová L.¹, Lukačková R.¹

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

²Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, a. s., Košice

Akútnej lymfoblastová leukémia (ALL) predstavuje najčastejšie nádorové ochorenie detí. Dospelých postihuje zriedkavejšie, približne v 20 %. Príčinou vzniku je malígnna transformácia buniek v kostnej dreni, a to najmä B-lymfocytov, ojedinele T-lymfocytov. ALL je veľmi agresív-

ny typ leukémie. Aj keď primárne postihuje kostnú dreň a periférnu krv, abnormálnymi buňkami môže byť infiltrovaný každý orgán alebo tkanivo. Najčastejšími príznakmi ochorenia sú lymfadenopatia, hepatosplenomegália, horúčka, krvácanie a bolesti kostí.

Vo väčšine prípadov sú u pacientov prítomné chromozómové a genetické abnormality. Objavia sa spontánne v génoch, ktoré majú dôležitú regulačnú úlohu v kontrole populácie lymfoidných buniek. K najčastejším detským prestavbám patria $t(12;21)$, $t(4;11)$, $t(1;19)$. Pre dospelých je typická $t(9;22)$.

Predstavujeme zaujímavý prípad mladej 22-ročnej pacientky, ktorej bola v januári 2022 diagnostiková B-ALL. Jej kostná dreň bola vyšetrená na cytogenetickej, FISH a molekulovej úrovni. Cytogenetickou analýzou sme jej detegovali komplexný karyotyp s prestavbou *KMT2A* génu, deléciou génu *TP53*, so ziskami chromozómov 8 a 21. Ďalšie prestavby boli dovyšetrené FISH analýzou. Molekulovou analýzou fúzia *bcr-abl* potvrdená nebola. Na kontrolnom vyšetrení o mesiac po liečbe sme zaznamenali normálny karyotyp bez prestavieb. Avšak na ďalšom kontrolnom vyšetrení v marci sme zaznamenali na cytogenetickej úrovni near triploidný karyotyp s predchádzajúcimi chromozómovými zmenami, ku ktorým pribudli nové zmeny. NGS vyšetrenie kostnej drene z tohto obdobia detegovalo sekvenčný variant v géne *TP53* s patogénnym významom.

V súčasnosti sa pacientka lieči v Prahe a je v príprave na alogénnu transplantáciu krvtvorých buniek od nepríbuzenského darcu.

Klúčové slová: akútna lymfoblastová leukémia, cytogenetika, FISH analýza, aberácia

II. PANEL: Klinická genetika – moderátorka Dagmar Landlová

P14.

Svetlo na konci tunela

*Martineková S., Kantarská D., Očenášová Z., Pollačeková E., Konečný M.
FNsP F. D. Roosevelta Banská Bystrica, oddelenie lekárskej genetiky*

Prezentujeme kazuistiku dieťaťa vyšetrovaného na oddelení lekárskej genetiky Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici od prenatálneho obdobia s vrodenou vývojovou chybou - okcipitálou encefalokélou. Uvedený rázštep však nebol jediným problémom tohto nášho pacienta - veľmi rýchlo po narodení bol pre výraznú hypotóniu a bradykardiu s cyanózou zaintubovaný a hospitalizovaný na jednotke intenzívnej starostlivosti perinatálneho centra našej nemocnice. Komplikovaný očný nález a psychomotorická retardácia probanda nás spletou náročných vyšetrení napokon po dlhšom čase priviedli k správnej diagnóze. Kazuistika poukazuje na dôležitosť tímovej spolupráce pediatra, klinického genetika a laboratórneho diagnostika, ktorá je v našom odbore klúčová, spolu so správnym výberom použitých vyšetrovacích metód a konzultáciou výsledku so stanovením špecifického rizika opakovania v rodine probanda.

P15.

Prenatální záchyt Turnerova syndromu v mozaice pomocí kombinace metod NIPT, QF-PCR a karyotypu

*Urbanovská I.
CGB laboratoř, a. s.*

37-letá těhotná přichází na genetickou konzultaci ve 12. týdnu gravidity. Z neinvazivního prenatálního testování (NIPT) bylo u probandky zjištěno podezření na Turnerův syndrom. Probandce byl indikován odběr plodové vody a QF-PCR k verifikaci patologického nálezu z NIPT. Metodou QF-PCR nebylo možné jednoznačně a spolehlivě stanovit aneuploidie chromozomů 13, 18, 21, pohlaví plodu bylo ženské. Na základě vyšetřených STR markerů pomocí kitů Devyser Complete v2 a Devyser Resolution XYv2 výsledek neodpovídá monozomii chromozomu X (trizomický profil STR markerů na X chromozomu, aberantní profil autozomů vůči chromozomu X). Vyšetřením karyotypu byla zjištěna mozaika pohlavních chromozomů 45X/46XX (44 % mitóz 45,X). Mozaiková forma Turnerova syndromu není klinicky tak závažná, z publikovaných údajů je známo, že u přibližně 15 % případů se může klinicky manifestovat. Tento nález nebyl důvodem k ukončení těhotenství.

P16.

Variant c.5665delT a variant c.6690C>G génu NFB1 u pacientov s Marfanovým syndrómom

Vasil M.¹, Mezenseká-Zemjarová R.¹, Ďuranová M.¹, Čokašová K.¹, Takáčová M.¹, Nagy Baranyai Á.¹, Spišáková J.², Juskanič D.³

¹Unilabs Slovensko, s. r. o.

²U. N. Louisa Pasteura Košice

³MRI Jessenius Nitra

Autori opisujú dvoch pacientov so symptomatológiou Marfanovho syndrómu. Dedičná po- rucha fibrózneho spojivového tkaniva, Marfanov syndróm, vykazuje nápadný pleiotropizmus a klinickú variabilitu. Kardinálne znaky sa vyskytujú v 3 systémoch - kostrovom, očnom a kardiovaskulárnom (McKusick, 1972; Pyeritz a McKusick, 1979; Pyeritz, 1993).

Pacient 1 (D. L.): Vyššia postava, astenická, pectus excavatum symetricky, Scoliosis l.sin., MRI opísaná mierna dilatácia aorty, arachnodaktília, zvýšená extenzibilita prstov, vyjadrené podozrenie na Marfanov syndróm.

Bola urobená analýza celej kódujúcej oblasti (vrátane zostrihovo relevantných oblas- ti) génu FBN1 pomocou priameho sekvenovania. V géne FBN1 bol detegovaný variant c. 5665delT v heterozygotnom stave. Popis variantu v rámci klinickej signifikancie sme v do- stupnej literatúre nezistili. Podľa ACMG kritérií je klasifikovaný ako patogénny (PVS1, PM1, PM2). Na základe našich podkladov sa prikláňame pravdepodobne k patogénemu charak- teru zisteného variantu.

Pacient 2 (K. M.): Prítomná pozitívna rodinná anamnéza. Dedko probanda zomrel 29-ročný pre prasknutie oblúka aorty. Matka probanda – popri vyššej štíhlej postave, dlhších prstoch, zvýšenej extenzibilite klobov je prítomná neurologická zložka (necitlivosť pravej nohy, nerovno- váha pri chôdzi... je sledovaná pre príznaky sclerosis multiplex).

Proband bol vyšetrený pre symptomatológiu Marfanovho syndrómu. V géne FBN1 bol de- tegovaný variant c.6690C>G v heterozygotnom stave. Ten istý variant sme zistili aj u matky probanda. V databáze ClinVar (r. 2014), je klasifikovaný ako variant s nejasným klinickým vý- znamom. Podľa predikčných softvérov (Franklin, VarSome) ide pravdepodobne o patogénny variant. V našom prípade nález svedčí pravdepodobne o patogénnom variante (proband, mat- ka probanda, asi aj otec matky probanda).

P17.

CPHD2 - kombinovaný deficit pituitárních hormonů, typ 2

Punová L.¹, Curtisová V.¹, Vrtěl P.¹, Vodička R.¹, Aleksijević D.²

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

²Dětská klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Prezentujeme sedmiletého chlapce s malým vzrůstem s normálním psychomotorickým vývojem a bez závažné dysmorphie, který byl odesán z endokrinologické ambulance pro podezření na kombinovaný deficit pituitárních hormonů - opakování nízké IGF1, susp. deficit STH a nízké FT4 (TSH v normě). Pomoci MR mozku byl nalezen mikroadenom v oblasti hypothalamo-hypofyzárního systému. Rodinná anamnéza negativní, rodiče jsou nepříbuzní. NGS analýza genů spojených s hypopituitarismem nalezla patogenní posunovou deleci v genu PROPI v homozygotním stavu. U chlapce tak potvrzen kombinovaný deficit pituitárních hormonů, typ 2 (CPHD2, OMIM 262600).

Jedná se o autozomálně recesivně dědičné onemocnění, spojené s deficitem růstového hormonu, tyreotropného hormonu, luteinizačního hormonu, folikulostimulačního hormonu, prolaktinu a jediné adrenokortikotropného hormonu. Porodní délka i hmotnost jsou normální. Nejčastějším 1. příznakem je selhání růstu a neprospívání již v raném dětství (nejčastěji ve věku od 9 měs. do 8 let), opožděný kostní věk. Hypotyreóza se projevuje v předškolním, nebo mladším školním věku. Může být přítomné opoždění nebo absence vývoje sekundárních pohlavních znaků, event. infertilita. Nedostatek ACTH je méně častý. Je doporučena dispenzace endokrinologem se substitucí deficientních hormonů.

Kazuistika poukazuje na důležitost mezioborové kompletní spolupráce v diagnostice potíží takovýchto pacientů.

Podpořeno MZ ČR - RVO (FNOI, 00098892).

P18.

Nové zpracování dat NIPT z NGS v GENNET

Němec M., Bich Nguyen Thi Ngoc L., Dohnalová H., Zembol F., Stejskal D.,

Bittóová M., Hrabíková M., Koudová M., Stejskal D.

GENNET, s. r. o.

Nelnvazivní Prenatální Testování (NIPT) relativní četnosti chromozom specifických volných fragmentů fetální DNA (cffDNA) ve směsi volné fetální a mateřské DNA v mateřské plasmě je senzitivní screeningová metoda detekce častých aneuploidí (trizomie č. 13, 18 a 21) a pohlaví plodu. S rostoucím zájmem o NIPT rostou také nároky na bioinformatické zpracování a zároveň jeho usnadnění pro běžného laboratorního uživatele. Na naší klinice využíváme pro vyhodnocení dat z celogenomového sekvenování s nízkým pokrytím (Low-Pass WGS) tří metody. První je algoritmus programu Wisecondor X analyzující celogenomové varianty počtu kopii

(CNV). Druhým je Nexus Copy Number 10 využívající nový algoritmus BAM (multiscale reference), aby získal výsledky počtu kopií z celogenomového sekvenování (WGS), sekvenování celého exomu (WES) nebo cílených panelových dat NGS. V neposlední řadě je využíván výpočet individuálních rizik. Fetalní frakci odhadujeme porovnáním výsledků tří metod: Defrag, SeqFF a ComboFF. Výsledky získané z programů Wisecondor X (Universita Ghent) a Nexus Copy Number 10 byly mezi sebou porovnány. Podařilo se získat 99,5% shodu v pohlaví a 100% shodu při hledání chromozomálních aberací. Screening nejčastějších aberací autozomů založený na volných fragmentech fetalní DNA v mateřské plazmě je v současné době nejefektivnějším vyhledávacím testem, který skýtá potenciál přesahující pouze prenatální screening.

P19.

Diskordancia pohlavia u pacientov – kazuistiky

Štefeková A.

Ústav lékařské genetiky, FN Olomouc

Nezhoda geneticky určeného pohlavia s fenotypom pacienta je veľmi vzácná forma poruchy zahrňajúca pohlavné chromozómy – u mužov s 46,XX (1 : 20 000). U žien s karyotypom 46,XY (1 : 5 000) označovaný aj ako Swyerov syndróm je prítomný sexuálny infantilizmus (Huges et al., 2006).

U štyroch pacientov bol karyotyp vyšetrený klasickým cytogenetickým hodnotením. Doplňené bolo vyšetrenie metódou FISH a analýza AZF oblastí chromozómu Y. U 1. pacienta bolo genetické vyšetrenie indikované z dôvodu primárnej sterility a azoospermie. Cytogenetickou analýzou sa zistil karyotyp 46,XX,der(X)t(X;Y)(p?22.33;p?11.32)(XISTx2;SRYx1). U 2. pacienta bolo vyslovené podezrenie na Klinefelterov syndróm – zistený karyotyp 46,XX,ish der(X)t(X;Y)(p22.3;p11.2). U pacientky č. 3 bolo genetické vyšetrenie indikované z dôvodu hypergonadotropného hypogonadizmu so ženským fenotypom, karyotyp u pacientky bol 46,XY. 4. pacient bol vyšetrený prenatálne z dôvodu pozitívneho I. trimestrálneho skríningu. Karyotyp bol určený ako fyziologický ženský, ale pri pôrode bol fenotyp mužský.

Syndróm Sex reversal je veľmi vzácný. Na našom pracovisku boli zatiaľ zachytené len 4 prípady. Do budúcnia je určité potrebný ďalší výskum objasnenia presných biologických mechanizmov vzniku tejto genetickej nezhody pohlavia.

Podporené z grantu MZ ČR - RVO (FNOI, 0098892).

P20.

NIPT v štatistike prenatálnej genetickej diagnostiky - analýza štatistického súboru v ambulanciach MEDIREX GROUP v období 2016 - 2021

Róžová I., Krištínová D., Gnip A., Križan P.
Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, a. s.

Výsledok NIPT predstavuje v štatistike prenatálnej genetickej diagnostiky (PGD) jednu z príčin indikácie genetického laboratórneho vyšetrenia zo vzorky získanej invazívnym odberom choriónových klkov (CVS) alebo plodovej vody (AMC). Súbor analyzovaný v roku 2018 sme rozšírili retrospektívne aj prospektívne. V aktualizovanej súmke sme spracovali prenatálne genetické konzultácie v ambulanciach **MEDIREX GROUP** za obdobie rokov 2016 až 2021. Zaujímalo nás, ako sa vyvíja štatistika PGD, ak vezmeme do úvahy všetky genetické konzultácie a všetky alternatívy ďalšieho genetického testovania plodu: zo vzorky získanej invazívnym odberom (CVS a AMC), ale aj z krvi tehotnej (NIPT) ako samostatnú indikáciu.

Dôvodom prenatálnej genetickej konzultácie v našich ambulanciach v analyzovanom období bol najčastejšie výsledok skríningového vyšetrenia tehotných a vyšší vek.

Zamerali sme sa na súbor probandiek, u ktorých bola výstupom genetickej konzultácie indikácia NIPT-u. Následne sme cieľene modelovali skupiny na základe vstupného dôvodu konzultácie a sledovali sme, aký je podiel zachytených náleziev metódou NIPT. Pri samotnej vekovej indikácii sme nezáaznamenali žiadny pozitívny nález, preto odporúčame zvážiť NIPT ako druhostupňový genetický skríning.

Naše štatistické údaje naznačujú, že zavedenie metódy NIPT v indikovaných prípadoch môže významne znížiť spotrebu invazívnych odberov vzorky na genetické laboratórne vyšetrenie (CVS a AMC) bez toho, aby sa znížila záchytnosť chromozómových aberácií. Cieľom tejto sondy je ukázať význam NIPT ako samostatnej indikácie v štatistike PGD.

P21.

Balansované štruktúrne aberácie chromozómu 10 u oboch partnerov – kazuistika

Pappová M.¹, Landlová D.¹, Verchovodková V.¹, Babišová A.¹, Tomková E.¹, Žákovíčová A.¹, Barošová J.², Križan P.¹, Lukačková R.¹

¹Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, a. s.

²Genet, s. r. o., Nitra

Úvod: Balansované prestavby chromozómov patria k najčastejším štruktúrnym aberáciám, pričom v literatúre uvádzaná incidencia balansovaných recipročných translokácií je 1 : 600 novorodencov. Ďalšie pomerne časté vyvážené chromozómové aberácie – inverzie sa vyskytujú v populácii vo frekvencii 1 – 5 prípadov na 10 000 ľudí pri paracentrických a 1 – 7 prípadov na 10 000 ľudí pri pericentrických inverziach. V práci prezentujeme kazuistiku partnerov, ktorí sú

obaja nositelia vyváženej prestavy chromozómu, príčom raritne a pri veľmi malej pravdepodobnosti sa obe tieto prestavy týkajú chromozómu 10.

Kazuistika: Indikované genetické vyšetrenie polročného dieťaťa s abnormalitami vo fenotype odhalilo v karyotype derivovaný chromozóm 5 s duplikovanou časťou chromozómu 10(q26.1q26.3) nadviazanou v mieste zlomu p15.2 a chýbajúcou časťou chromozómu 5(p15.2-p15.33). Výsledok bol potvrdený a doplnený arrayCGH analýzou a následne bolo realizované vyšetrenie rodičov, ktoré odhalilo u matky predpokladaný nález balansovanej translokácie t(5;10)(p15.2;q26.1). Okrem tejto prestavy bol u otca zistený nález pericentrickej inverzie chromozómu 10 - inv(10)(p11.2q21.2), ktorý je súčasťou považovaný za polymorfizmus a nie je spájaný s abnormálnym fenotypom, paradoxne sa však tiež týka chromozómu 10. Rovnaký nález inverzie bol stanovený aj u druhého dieťaťa vyšetrovaného páru.

Uvedenou kazuistikou by sme chceli poukázať na fakt, že nález prestavy u jedného rodiča ešte nevylučuje možnosť aberácie u druhého, a do prestavy môže byť zahrnutý rovnaký chromozóm.

Kľúčové slová: recipročná translokácia, pericentrická inverzia chromozómu 10

P22.

Trizómia dlhého ramena chromozómu 10

Verchovodková V., Tomková E., Landlová D., Žakovičová A., Križan P.,
Krištínová D., Kadlecová I., Lukačková R.

Oddelenie klinickej genetiky, Medirex, a. s., Bratislava

Prezentujeme kazuistiku 31-ročnej pacientky, ktorá bola v prvej gravidite odoslaná do genetickej ambulancie pre patologický výsledok prvo-druhotrimestrového biochemického skríningu integrovaného sérum a ultrazvukového vyšetrenia.

Výsledok biochemického skríningu ukázal extrémne nízku hodnotu nekonjugovaného estriolu (uE3) a riziko Smithovho-Lemilho-Opitzovho syndrómu (SLOS) 1 : 5. Ultrazvukové vyšetrenie pri amniocenteze v 16+4 t. g. (podľa PM 19+4) odhalilo CRL 90 mm, oligo- až anhydramníon, bradykardiу plodu a vysloveno bolo podозrenie na morfológické zmeny v zmysle Edwardsovoho syndrómu (trizómie 18). Vzorka plodovej vody bola atypickej zelenej farby.

U pacientky bolo z buniek plodovej vody indikované stanovenie konštitučného karyotypu plodu, rýchla diagnostika aneuploidii chromozómov 13, 18, 21, X a Y metódou QF PCR, a vyšetrenie mutácií v géne *DHCR7* (7-Dehydrocholesterol Reductase) kauzálnych pre SLOS.

Metódou QF PCR sme vylúčili aneuploidie chromozómov 13, 18, 21 a stanovili ženské pohlavie plodu. V géne *DHCR7* neboli identifikované žiadny patogénny variant kauzálné asociovaný s fenotypovými prejavmi SLOS.

Následne sme cytogeneticky stanovili patologický ženský karyotyp mos 46,XX,dup(10)(q11q26)/46,XX. Metódou FISH sme potvrdili duplikáciu dlhého ramena chromozómu 10 a metódou arrayCGH sme upresnili rozsah detegovanej duplikácie na oblasť 10q11.21-q26.3 veľkosť 92,43 Mb, teda celé rameno 10q, v mozaikovej forme. Podľa dostupných údajov duplikácia takéhoto rozsahu zatiaľ nebola opísaná. Duplikácie 10q sa zvyčajne rozdeľujú na distálne a proxi-

málne, pričom oba typy sú sprevádzané patologickým fenotypovým prejavom, ktorý podľa rozsahu a polohy zlomov zahrňa rôzny stupeň vývojového zaostávania, nízky vzrast, hypotóniu, intelektuálny deficit, srdcové defekty, abnormality končatín či faciálnu dysmorfiu. Nálezy sú často výsledkom parentálnej vyváženej translokácie.

Následne sme u probandky a jej partnera stanovili fyziologický karyotyp, čím sme vylúčili možnosť prenášateľstva vyváženej translokácie u partnerov. Trizómia 10q u plodu vznikla *de novo* a riziko rekurencie v ďalšej gravidite nie je vyššie ako riziko v populácii s rovnakými populačnými charakteristikami.

P23.

Detekcia uniparentálnej dizómie chromozómu 15 po detekcii vysokého rizika trizómie chromozómu 15 pomocou neinvazívneho prenatálneho testu

Tatayová L., Škulcová S., Hýblová M., Lukačková R.

Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, a. s.

Neinvazívne prenatálne testovanie (NIPT) založené na detekcii cirkulujúcej voľnej fetálnej DNA (cffDNA) z krvi matky sa v posledných rokoch stalo neoddeliteľnou súčasťou prenatálneho genetického skrínningu. Najčastejšie používanou metódou je celogenómové sekvenovanie s nízkym pokrytím zamerané na detekciu najčastejších chromozómových aneuploidii, teda trizómii a monozómii. Špecifické typy aneuploidii sú spojené s fenoménom placentárnej mozaiky, pričom sa na úrovni plodu môžu nachádzať v euploidnej podobe, no v dôsledku opravných mechanizmov sa zriedkavo vyskytnú aj v podobe uniparentálnej dizómie (UPD). V prípadoch detektie vysokého rizika trizómii vybraných chromozómov je preto nevyhnutné nielen overiť nález vo vzorke plodovej vody kombináciou štandardného cytogenetického vyšetrenia a molekulových metód (napr. vyšetrením STR markerov) na potvrdenie danej trizómie, ale vyšetrenia rozšíriť napr. aj o metylačne špecifickú MLPA analýzu. Tá umožní detekciu parentálnych alel, teda zistí, či u plodu nedošlo k zachovaniu oboch chromozómov iba od jedného rodiča. Nami prezentovaná kazuistika bola zameraná na detekciu prítomnosti UPD vo vzorke po detekcii vysokého rizika trizómie chromozómu 15 pri NIPT.

P24.

Terminálna delécia krátkeho ramena chromozómu 18

Straková A.¹, Kiktavá M.¹, Magyarová G.¹, Landlová D.², Verchovodková V.², Tomková E.², Tóthová K.², Minárik G.², Lukačková R.²

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

²Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, a. s., Bratislava

Terminálna delécia oblasti 18p11.32-p11.21 bola opísaná ako syndróm 18p- (*Chromosome 18p deletion syndrome; de Grouchy syndrome*) s autozomálne dominantnou dedičnosťou. Mezi najčastejšie fenotypové znaky patrí mentálna retardácia, rastová retardácia, okrúhla tvár, ovisnuté kútiky úst, dysplastické ušnice aj mikrocefália, epikanty, ptóza, hypertelorizmus, mikrognácia, dentálne anomálie a krátke krk. Vyskytnúť sa môžu taktiež srdcové defekty a mozgové abnormality.

Prezentujeme prípad 3-ročnej pacientky, u ktorej bolo indikované genetické vyšetrenie z dôvodu svalovej hypotónie, oneskoreného motorického vývoja, strabizmu a ľahkej tvárovej mikrostigmatizácie. Pri stanovení karyotypu sme u pacientky detegovali deléciu chromozómovej oblasti del(18) (p11.1). Metódou arrayCGH sme zistili deléciu chromozómovej oblasti del (2) (p16.3) veľkosti 580,000 bp, ktorá zahrňa 2 gény, a del (18) (p11.32-p11.21) veľkosti 12,620,000 bp, ktorá zahrňa 95 génov. Rovnaká chromozómová delécia 18p bola detegovaná aj u 1-ročného brata pacientky, pričom u oboch rodičov bol zistený fyziologický karyotyp.

Klinický obraz pacientov korešponduje s fenotypovými prejavmi doteraz publikovaných prípadov. Monozómia 18p je zvyčajne spôsobená spontánnymi (*de novo*) chybami veľmi skoro v embryonálnom vývoji, až v 85 % prípadov. Diagnostika tohto syndrómu je možná prenatálne (Tríosity test, NIPT), ale aj postnatálne na základe klinického hodnotenia a chromozómovej analýzy.

P25.

Nová pacientka s de novo mutáciou génu EIF5A potvrdzuje úlohu tohto génu ako príčiny nedávno opísaného vzácneho neurovývojového syndrómu a rozšíruje fenotypové spektrum

Hančárová M.¹, Baxová A.², Bendová Š.¹, Prchalová D.¹, Prchal J.³, Stránecký V.⁴, Sedláček Z.¹

¹Ústav biologie a lékařské genetiky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha

²Ústav biologie a lékařské genetiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

³Laboratoř NMR spektroskopie, Vysoká škola chemicko-technologická, Praha

⁴Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Faundes-Banka syndróm je veľmi zriedkavé autozomálne dominantné neurovývojové ochorenie podmienené variantmi v géne EIF5A, prvýkrát opísané v roku 2021. Charakterizuje ho variabilná kombinácia vývojového oneskorenia, mikrocefálie, mikrognácie, kongenitálnych malformácií a faciálneho dysmorfizmu. Dosiaľ bolo publikovaných len 7 pacientov.

Predstavujeme 18-ročné dievča sledované od narodenia pre hypotrofiu, problémy s kŕmením, umbilikálnu herniu, faciálny dysmorfizmus a dilatáciu mozgových komôr. Pacientka má ľažkú intelektovú nedostatočnosť, poruchu autistického spektra a poruchu reči (vyjadruje sa jednoslovne a ovláda asi 150 slov). Má objemnú mozgovú časť hlavy, nízko uloženú hranicu vlasov, vysoké čelo, antevertované široké nostrily, vyhladené dlhšie filtrum, nápadný synofrys a kónické prsty. Celoexómové sekvenovanie odhalilo u pacientky de novo missense patogenný variant (PM1, PM2, PP3, PS2) v géne EIF5A NM_001970.5:c.124G>A, p.Glu42Lys neprítomný v žiadnych databázach.

EIF5A je jediný ľudský proteín obsahujúci aminokyselinu hypusín. Podieľa sa na mnohých bunkových procesoch ako elongácia translácie, dynamika aktínu počas bunkového cyklu a splicing/turnover RNA. Variant pacientky pravdepodobne poškodí väzbu s proteínom Ran, a tým neumožní transport EIF5A z jadra, ktorý možno súvisí s transportom niektorých RNA.

Naša pacientka rozšíruje fenotypové spektrum Faundes-Banka syndrómu. Identifikovaný variant poukazuje na možnú variabilitu molekulárnych mechanizmov choroby. Výnimcočnosťou syndrómu je aj potenciálna liečiteľnosť podaním spermidínu, ako naznačujú experimenty na Daniach prúžkovaných.

Podporené NU22-07-00165.

P26.

Pacient, u ktorého celogenómové sekvenovanie viedlo k prehodnoteniu karyotypového nálezu a k odhaleniu zvláštneho prípadu chromotripsie obmedzenej na intrachromozómové prestavby

Prchalová D.¹, Slámová Z.¹, Laštúvková J.², Hančárová M.¹, Patráš V.¹, Lišková L.², Bendová Š.¹, Stránecký V.³, Sedláček Z.¹

¹Ustav biologie a lékařské genetiky 2. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Motol, Praha

²Oddělení lékařské genetiky, Krajská zdravotní, a. s. - Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Ústí nad Labem

³Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Predstavujeme chlapca narodeného po IVF s kostnou dyspláziou, poruchou tvorby fibrinogénu a plochým hrudníkom, ktorý zomrel ako 8-ročný.

Karyotypovanie pacienta odhalilo de novo zjavne balancovanú paracentrickú inverziu inv(17)(q21.1q23). Array CGH odhalila 4 delécie pri predpokladaných zlomoch inverzie. Navyše boli odhalené 4 delécie na chr4. FISH potvrdila, že všetky delécie boli vo fáze cis.

Celogenómové sekvenovanie, programy pre identifikáciu štruktúrnych variantov (Lumpy, Delly, Manta) a manuálna analýza v IGV ukázali omnoho vyššiu komplexitu prestavieb oboch chromozómov. Chr17 bol rozbitý na 19 segmentov, z toho 4 boli stratené (delécie veľkosti 400 kb - 1,6 Mb) a zo zvyšných 15 bol náhodne pospájaný derivovaný chr17. Existencia veľkej inverzie predpovedaná karyotypom sa nepotvrdila. Chr4 bol rozbitý na 22 segmentov, 4 boli stratené (delécie veľkosti 800 kb - 3 Mb) a 18 bolo náhodne pospájaných.

Prestavby vykazujú znaky chromotripsie, avšak zaujímavé je, že chaotické spájanie nastáva len v rámci daného chromozómu. Toto zatiaľ nebolo pri chromotripii častejšie pozorované a evokuje to možný scenár, pri ktorom boli prestavby chr17 a chr4 časovo alebo priestorovo oddelené.

Vysoký počet zlomov a veľký rozsah delécii naznačujú, že prestavby môžu byť kauzálné pre fenotyp pacienta. Postihnuté sú napr. gény CACNA1G a COL1A1, čomu fenotyp pacienta zodpovedá.

Podporené NU22-07-00165.

P27.

Study of methylation of the bovine GSTP1 gene by Methylation-Specific PCR in comparison with its real-time version followed by a melting procedure

Halušková J.

Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Katedra biológie a fyziológie

Study of methylation of the bovine GSTP1 gene by Methylation-Specific PCR in comparison with its real-time version followed by a melting procedure.

DNA methylation, one of the most studied epigenetic mechanisms, plays an important role in regulating gene expression and maintaining the stability of the human or animal genome. Although apparently a stable epigenetic mark, DNA methylation is actually labile and is a complex reflection of interaction between the epigenome, the genome, and external environmental factors. Undesirable alterations in methylation, manifested by changes in the expression of specific genes or disturbed genome stability, can lead to phenotypes with reduced viability or disease risk. So far, different approaches have been developed for studying methylation, of which Methylation-Specific PCR (MSP) is one of the most widely used methods for detecting methylation of individual genes.

In this work, we aimed to detect the methylation status of the bovine GSTP1 gene using MSP compared to its real-time version followed by melting in bovine in vitro proliferating lymphocytes exposed to a combination of the pesticides Mospilan 20 SP and Orius 25 EW. We have found that the less laborious real-time MSP followed by melting may replace the MSP for the above purpose. We also found that the combination of the above pesticides was unlikely to cause changes in the methylation status of the bovine GSTP1 gene.

Key words: DNA methylation; Methylation-specific PCR; real-time PCR; GSTP1; Bos taurus

III. PANEL: Ochorenie, varia – moderátorka Erika Tomková

P28.

Pilotní studie zárodečných variant u českých pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou

Mušová Z.¹, Hedvíčáková P.¹, Stránecký V.², Baumgartner D.³, Mazanec R.³

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

²Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK a VFN Praha

³Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je nejčastější degenerativní onemocnění motoneuronu s nástupem v dospělém věku s výskytem 2 – 5 pacientů na 100 000 jedinců. Je charakteristická rychlou progresi s následkem paralýzy a smrti obvykle do pěti let. Přibližně 5-10 % pacientů má pozitivní rodinnou anamnézu. Dosud je známo 43 genů způsobujících familiární ALS (fALS), které vysvětlují příčinu většiny fALS, avšak jen u 10 % sporadických forem (sALS) se najdou kauzální mutace.

Soubor 50 pacientů s diagnózou ALS (47 pacientů se sALS, 3 pacienti s fALS) byl vybrán s cílem identifikace patogenních či vzácných variant ve vybraných ALS genech.

U všech pacientů byla provedena PCR analýza expanzí repetitivních sekvencí v genech C9orf72 a ATXN2 a analýza vybraných 42 ALS genů metodou analýzy klinického exomu nebo celoexomového sekvenování.

U dvou ze tří fALS pacientů (66 %) byly zachyceny patogenní mutace v genech C9orf72 a FUS. Mezi 47 sALS pacienty byly zjištěny patogenní mutace v monoalelických genech C9orf72 (2x), UBQLN2 a TBK1, v bialelických genech FIG4, SPG11 a OPTN bez druhé varianty a predikčné patogenní varianty v mono- a bialelických genech ALS2, FIG4, SETX, SLC52A3, SOD1, TARDBP a TBK1.

Další varianty jsou předmětem pokračující bioinformatické analýzy.

Podpora: MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

P29.

Súčasný stav „virtuálneho registra“ zriedkavých chorôb do roku 2021 – kazuistiky z lekárskej genetiky

Cisarík F.¹, Baraková A.², Cvopová A.²

¹Oddelenie lekárskej genetiky FNsP Žilina

²Národné centrum zdravotníckych informácií Bratislava

Register dedičných, genetických a zriedkavých chorôb (pod kapitolou Národného registra vrozených chýb v NCZI štatistikách) je napíňaný od 1. 1. 2014 povinne, a to hláseniami z ambulancí lekárskej genetiky. Základné triedenie z celého súboru je na tri skupiny: a./ Klinic-

ko-genetické syndrómy nejasnej etiologie (203 kazuistik), b./ Chromozómové anomálie (2 414 kazuistik), c./ Monogénne choroby (8 546 kazuistik). V skupine chromozómových anomálíí sme sledovali počet mikroskopických (1 814 kazuistik) a submikroskopických (599 kazuistik) anomálíí, kde sa prejavuje príspevok nových metód molekulárnej cytogenetiky. Pri monogénnych chorobách sme v priebehu zberu údajov sledovali podiel laboratórne potvrdených kazuistik metódami molekulárnej diagnostiky. Od roku 2014 je to nad 95 % a v posledných troch rokoch je to okolo 98 %. Monogénne choroby sme rozdelili na skupinu onkogenetických (3 530 kazuistik) a neonogenetických (5 016 kazuistik). Kazuistiky genetických chorôb, ktoré boli diagnostikované pred rokom 2014, sme do registra zahrnuli realizáciou „projektu dohlásenia genetických chorôb“ v dvoch obdobiach, v roku 2019 a 2014. Do „virtuálneho registra ZCH“ sú zbierané aj kazuistiky z negenetických pracovísk, z celého doterajšieho zberu evidujeme 11 163 hlásení z prostredia lekárskej genetiky. Súbor genetických kazuistik bude vyhodnotený podobne, ako bol súbor genetických kazuistik v predchádzajúcej publikácii NCZI - Zriedkavé, genetické a dedičné choroby v SR k 31. 12. 2018.

P30.

Genetická analýza porúch autistického spektra - kazuistika

Lakatošová S., Repiská G., Konečný M., Pietrzyková M., Wachsmannová L., Keményová P., Polónyiová K., Ostatníková D.

Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, Fyziologický ústav; Akademické centrum výskumu autizmu

V rámci Akademického centra výskumu autizmu ACVA sme vyšetrili chlapcov dvojíčky, ktorí obaja splňali diagnostické kritériá pre poruchy autistického spektra (PAS). Ide o chlapcov AM, AA, ktorí prišli na vyšetrenie vo veku dvoch rokov a sedem mesiacov. Boli hodnotení pomocou štandardných diagnostických nástrojov ADOS-2 a ADI-R. Klinickou indikáciou u chlapca AA bol PAS, oneskorený vývoj reči, ľahká faciálna dysmorphia. U brata AM bola indikácia rovnaká, navyše mal spomalený aj psychomotorický vývin a mikrocefáliu. Analýza chromozómových aberácií metódou array CGH odhalila u oboch chlapcov delécie chromozómovej oblasti 10q26.3 (CHR10: 134427068-135404523) 1x veľkosti 977 456 bp. Oblast zahŕňa 28 génon: INPP5A, NKX6-2, CFAP46, LINCO1166, LINCO1167, LINCO1168, ADGRA1-AS1, ADGRA1, KNDC1, UTF1, VENTX, MIR202HG, MIR202, ADAM8, TUBGCP2, ZNF511, CALY, PRAP1, FUOM, ECHS1, MIR3944, PAOX, MTG1, SPRN, SCART1, CYP2E1, SYCE1, SPRNP1. Niektoré z týchto génon sú dôležité pri vývine centrálneho nervového a urogenitálneho systému a heterozygotné delécie v tejto oblasti boli spojené s mentálnou retardáciou, poruchami rastu a vývinu, anomáliami kraniofaciálnej oblasti. Metóda celoexómového sekvenovania (WES) potvrdila prítomnosť tejto delécie a podrobnejšie analýzy budú dokončené. Ide o prvú kazuistiku za použitia WES pri pacientoch s PAS v rámci ACVA a veríme, že táto metóda prinesie svetlo na objasnenie a bližšie pochopenie patomechanizmov PAS u väčšieho počtu pacientov.

Štúdia je podporená grantmi VEGA1/0068/21, APVV-20-0070.

P31.

Využitie aCGH v diagnostike neurovývinových porúch

Tomka M., Lisyová J., Petrovič R., Dallemule S., Jungová P., Ďurina P., Böhmer D., Chandoga J.

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

Neurovývinové poruchy tvoria skupinu ochorení centrálneho nervového systému, ktoré negatívne ovplyvňujú vyššie mozgové funkcie človeka, ako je učenie, pamäť, kontrola emócií a sociálne interakcie. K najznámejším ochoreniam tejto skupiny patria poruchy autistického spektra, hyperkinetická porucha pozornosti a aktivity, Rettov syndróm, ale aj kontroverzný Aspergerov syndróm.

Hoci sú neurovývinové poruchy známe a študované už niekoľko desaťročí, podstata ich vzniku nie je dodnes dosťažne objasnená. V etiologii neurovývinových ochorení hrajú významnú úlohu genetické faktory. Identifikoval sa značný počet génov a opísané boli rôzne variácie počtu opakovania (CNV), ale doteraz sa nepodarilo identifikovať ani jednu spoločnú anomáliu, ktorá by bola univerzálna prítomná u všetkých pacientov. Okrem genetických faktorov do hry vstupujú aj epigenetické faktory a faktory prostredia. Ich vplyv sa však ukazuje ako sekundárny.

Prístupy k diagnostike neurovývinových ochorení sú rôzne. Na molekulárnej úrovni má svoje miesto identifikácia CNV pomocou komparatívnej genómovej hybridizácie, ktorá sa považuje za metodiku prvej volby.

Prezentovaný poster opisuje detektované CNV u pacientov s poruchou autistického spektra a hyperkinetickou poruchou pozornosti a aktivity. Získané výsledky porovnáva s publikovanými CNV, ktoré sú považované za dôležitých hráčov pri vzniku a rozvoji neurovývinových porúch.

P32.

Štúdium genetických variantov asociovaných s poruchami autistického spektra s využitím celoexómového sekvenovania

Repiská G.¹, Lakatošová S.¹, Wachsmannová L.², Konečný M.², Celušáková H.¹, Kopčíková M.¹, Ostatníková D.¹

¹Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, Fyziologický ústav, Bratislava

²GHC GENETICS SK, s. r. o., Laboratórium genomickej medicíny, Bratislava

Poruchy autistického spektra (PAS) sú neurovývinovými poruchami charakterizovanými pretrvávajúcim poškodením v oblasti sociálnej interakcie a komunikácie a prítomnosťou obmedzených stereotypných vzorcov správania, záujmov alebo aktivít. PAS sú často sprevádzané oneskoreným alebo narušeným vývojom jazyka a kognitívnymi deficitmi. Genomicke štúdie preukázali vysokú dedičnosť PAS, sú však geneticky veľmi heterogénne a jasná genetická príčina nie je známa vo viac ako 70 % prípadov. Zároveň genetické pozadie PAS

v slovenskej populácii je skúmané len zriedka. V našej štúdii sme sa zamerali na objasnenie potenciálnej genetickej príčiny PAS u detí diagnostikovaných v Akademickom centre výskumu autizmu LF UK.

Diagnostika PAS prebehla prostredníctvom štandardných diagnostických postupov (ADOS-2, ADI-R). Deti splňajúce inkluzívne kritériá z pohľadu veku, pohlavia, komunikačných a kognitívnych schopností boli zaradené do štúdie. Masívne paralelné sekvenovanie s prístupom celoexómového sekvenovania a následná bioinformatická analýza boli uskutočnené cez prístup od Sophia Genetics. S cieľom pochopenia genetického pozadia v patogenéze PAS budú identifikované potenciálne kauzálné genetické varianty následne asociované s ďalšími biologickými a psychologicko-behaviorálnymi parametrami. Zameriame sa na objasnenie ich vzťahov s jadrovými príznakmi PAS, kognitívnymi schopnosťami, problémovým správaním a adaptívnym správaním u detí s PAS.

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

P33.

Štúdium asociácie zápalových markerov pri parodontitíde v súvislosti s autoimunitnými ochoreniami

Kozáčiková R.¹, Wachsmannová L.², Eliáš V.², Krasňanská G.^{1,2}, Blandová G.³, Baldovič M.², Kovalčová E.⁴, Krajčovič J.¹, Konečný M.^{1,2}

¹Katedra biológie FPV UCM, Trnava

²Laboratórium genomickej medicíny, GHC GENETICS SK s.r.o., Vedecký Park UK, Bratislava

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

⁴Katedra dentálnej hygieny, FZO PU, Prešov

Parodontitída patrí medzi multifaktoriálne ochorenia ústnej dutiny indukované prevažne gram-negatívnymi anaeróbmi baktériami, produkujúcimi zápalové mediátory, ktoré vedú k deštrukcii spojivového tkaniva a alveolárnej kosti. Následná neregulovaná a agresívna imunitná odpoveď organizmu závisí taktiež od genetických predispozícií jedinca. V dôsledku zvýšenia systémovej zápalovej záťaže môže byť ochorenie parodontitídy asociované aj s výskytom iných autoimunitných ochorení (psoriáza, či reumatická artritída). V odbornej literatúre je tak tiež popísaná asociácia vybraných DNA polymorfizmov s parodontitídou, ako aj so zvýšeným rizikom srdcového infarktu či mŕtvice.

Cytokíny IL1A a IL1B vykazujú v patogenéze parodontitídy silný prozápalový efekt a súčas- ná prítomnosť polymorfizmov v oboch génoch vedie k zvýšenému riziku ochorenia. Dôležitým zápalovým cytokínom a modulátorom imunitných odpovedí zodpovedným za napr. deštrukciu kostí je taktiež TNFA, podľa odbornej literatúry asociovaný so zvýšeným rizikom parodon- titídy, psoriázy a reumatickej artritídy. Podstatnú úlohu v patogenéze ochorenia parodontu taktiež zohráva prítomnosť alely *O4 génu HLA-DRB1, ktorá je považovaná za rizikový faktor resorpcie kostnej hmoty. Alely HLA-C*06 sa podielajú na prezentácii auto-antigénov CD8+ T



lymfocytom, ktoré následne aktivujú produkciu ďalších cytokínov a chemokínov a sú podľa literatúry asociovaný s autozápalovým procesom vedúcim k vzniku psoriázy.

Cieľom našej práce je na vybranej skupine pacientov s parodontítidou sledovať asociácie DNA polymorfizmov uvedených zápalových markerov príp. ich spoločnú prítomnosť s paratogennými baktériami červeného komplexu.

P34.

Novorodenecký skríning vrodených porúch imunity a spinálnej muskulárnej atrofie

Latka S., Perašín J., Slíž I., Tomášiková L.

Laboratórium lekárskej genetiky, Unilabs, s. r. o., Banská Bystrica

Novorodenecký skríning vrodených porúch imunity a spinálnej muskulárnej atrofie.

Cieľom novorodeneckého skríningu je odhaliť geneticky podmienené defekty v čase pred klinickou manifestáciou ochorenia a predísť súvisiacim komplikáciám. Rozšírenie novorodeneckého skríningu o DNA diagnostiku vrodených porúch imunity, akými sú syndróm ľažkej kombinovanej imunodeficiencie (SCID) či agamaglobulinémia, a tiež spinálnej muskulárnej atrofie (SMA) sa v súčasnosti etabluje vo väčšine európskych krajín. Zavedená extrakcia celkovej DNA zo súchej kvapky krvi vyhovuje pre real-time PCR kvantifikáciu molekúl TREC a KREC v súvislosti s vrodenými poruchami T- a B-lymfocytov, ako aj pre vyšetrenie prítomnosti homozygotnej delécie exónu 7 v géne SMN1. V prípade 696 klinických vzoriek bola potvrdená štandardná hladina molekúl TREC a KREC, čo nepotvrdilo primárnu imunodeficienciu u testovaných detí. V analyzovaných vzorkách ($n = 392$) sme v géne SMN1 detegovali prítomnosť exónu 7, čo vylučuje hlavnú príčinu SMA. Dostatočná senzitivita a špecifita týchto skríningových testov, ako aj ich finančná nenáročnosť spolu s dostupnosťou terapie robia z daných vyšetrení vhodných kandidátov na zaradenie do celonárodného skríningového programu novorodencov.

P35.

Heterogenní genetické pozadí parkinsonismu u izolované populace v oblasti jihovýchodní Moravy

Kolaříková K.¹, Vodička R.¹, Vrtel R.¹, Menšíková K.², Procházka M.¹, Kaňovský P.²

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

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

Úvod: Parkinsonismus patrí mezi častá neurodegenerativní onemocnění. Na základě naší predchozí epidemiologické studie jsme popsali vyšší prevalenci tohoto onemocnění na Horňáku (oblast jihovýchodní Moravy).

Cíle studie:

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

Metodika: Celoexomové sekvenování (platforma IonTorrent) bylo provedeno u pěti trií (1-5). Každé vybrané trio zahrnovalo dva pacienty a jednoho zdravého jedince (kontrola). Nalezené varianty byly filtrovány s ohledem na jejich frekvenci v populaci < 1% (MAF - frekvence minoritní alely), na vliv varianty na výsledný protein (na základě *in silico* predikčních nástrojů) a dále s ohledem na fenotyp (geny asociované s parkinsonismem). Nakonec byly varianty v každém triu posouzeny 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 MT-CL1:NM_015210.3:c.1445C>T (p.A482V), z tria 3 sdílí dvě varianty s pacienty z tria 5 DNAJC6:NM_001256864.1:c.1817 A>C (p.H606P) a HIVEP3:NM_024503.4:c.3856C>A (p.R1286W). U pacientů z tria 4 a 5 byly nalezeny dvě různé varianty v genu CSMD1:NM_033225.5:c.3335 A>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 European Regional Development Fund - Project ENOCH (No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/00 00868), MZ ČR - RVO (FNOI, 00098892).

P36.

Hledání vzácných genetických variant asociovaných s trombózou pomocí vysokokapacitní sekvenační technologie

Vrtěl P.^{1,2}, Vrtěl R.¹, Vodicka R.¹, Slavík L.³, Procházková J.³, Úlehlová J.³, Štěl machová J.¹

¹Fakultní nemocnice Olomouc, Ústav lékařské genetiky, Česká republika

²Univerzita Palackého v Olomouci, Česká republika

³Fakultní nemocnice Olomouc, Hemato-onkologická klinika, Česká republika

Navrhli jsme NGS panel pro geny (PROS1, PROC, SERPINC1 a PROCR), které kódují proteiny s důležitou funkcí v antikoagulačním systému. Společně s variantami FV Leiden a FII protrombin působí mutace v těchto genech jako rizikový faktor trombózy. V těchto genech bylo pospošeno více než 800 kauzálních variant s absencí mutačních hot-spots.

Výběr pacientů pro NGS sekvenaci byl založen na opakování nízké hladině antikoagulačního proteinu detekované vhodným funkčním testem, při vyloučení možných exogenních vlivů. Na sekvenaci bylo takto vybráno 31 pacientů.

Vysokokapacitní sekvenování proběhlo na platformě Ion Torrent PGM a novějším přístroji, Ion Torrent S5. Pro posouzení možné patogenicity odhalených variant byl využit VarSome, databáze ClinVar, posouzení MAF, predikční softwary (PolyPhen, SIFT aj.), PhyloP skóre aj.

Kauzální varianta byla odhalena u 21 pacientů z 31 testovaných - což odpovídá záchytu 67,7 %. Bylo nalezeno 6 novel variant. Záchyt mutací u jednotlivých deficitů proteinů bude prezentován v posteru.

Jedná se o efektivní využití metodiky NGS pro vyhledávání vzácných genetických variant v genech kódujících antikoagulační proteiny a její zavedení do klinické praxe.

Podpořeno MZ ČR - RVO (F NOI, 00098892).

P37.

Vyšetření trombotických mikroangiopatií metodou NGS

Kaspřák D.¹, Martinková M.¹, Palata V.¹, Godava M.¹, Gumulec J.², Kyselová K.³

¹SPADIA LAB, a.s., Laboratoř molekulární biologie, Nový Jičín

²Fakultní nemocnice Ostrava, Klinika hematoonkologie, Ostrava-Poruba

³SPADIA LAB, a.s., Centrum lékařské genetiky, Frýdek-Místek

Trombotické mikroangiopatie (TMA) jsou skupina velmi vzácných onemocnění, pro kterou je charakteristická mikroangiopatická hemolýza, trombocytopenie, poškození endotelu a následně vznik trombů v mikrocirkulaci životně důležitých orgánů. Jednou z příčin TMA mohou být genetické odchylky, které nacházíme u asi 50 - 60 % pacientů s TMA. Závažné genetické mutace nalézáme nejčastěji v genech pro komplementový systém. Mezi TMA ale spadá i řada patologických stavů, jejíž etiopatogeneze je dosti široká, a ne vždy musí nutně souviset s komplementem. Z těchto důvodů byl sestaven panel genů pro vyšetření široké škály komplementopatií a také pro analýzu genů, které nesouvisí nebo nepřímo souvisí s komplementovým systémem, ale jejich mutace mohou zapříčinit rozvoj TMA. Mutaciální analýza je prováděna na oddělení molekulární biologie SPADIA LAB od roku 2018 metodou Next Generation Sequencing (NGS) a cílem tohoto příspěvku je představit podrobnosti tohoto vyšetření.

P38.

Kazuistika: Je to pouze obyčejná migréna?

Nález „novel“ varianty u pacienta s Fahrsovou chorobou

Štěl machová J.¹, Vrtěl P.^{1,2}, Vrtěl R.I, Vodička R.¹

¹Fakultní nemocnice Olomouc, Ústav lékařské genetiky, Česká republika

²Univerzita Palackého v Olomouci, Česká republika

Kazuistika - muž 49 let, který trpí migrénou od svých 12 let. Od dětství se naučil s migrénou „žít“ pomocí symptomatické terapie a režimových opatření. Nově ve věku 49 let neurologicky došetřován pro bolesti spíše trvalého charakteru, lokalizované vlevo v oblasti supramastoide-

ální krajiny, bez zjevného vyzařování, bez vazby na polohu hlavy. Bez vertiga, nauzey, stranového oslabení končetin, bez poruchy řeči nebo zraku. Poruchy paměti, změny chování a nálad nepozoroval. Vyloučena metabolická, infekční, endokrinologická a traumatická příčina potíží. CT mozku s nálezem kalcifikací v oblasti bazálních ganglií suspektní Fahrova choroba. RA: sestra, matka a maternální babička trpí na migreny, jeho 3 synové jsou zdraví. U probanda bylo indikováno vyšetření genů asociovaných s Fahrsovou nemocí metodou masivního paralelního sekvenování pro geny: PDGFB, PDGFRB, SLC20A2, XPR1.

Nalezena doposud nepopsaná pravděpodobně patogenní frameshift varianta v genu SLC20A2 c.301_302delTG (p.Trp101AlafsTer156), varianta přítomna v heterozygotním stavu.

Fahrova nemoc nebo primární familiární mozková kalcifikace je neurodegenerativní porucha s charakteristickým ukládáním depozit vápníku v bazálních gangliích a dalších oblastech mozku. Projevy onemocnění jsou variabilní, jak mezi jednotlivými rodinami s onemocněním, tak v rámci jedné rodiny. Klinické projevy: chronická bolest hlavy, závrat, poruchy nálady, zhoršení kognitivních funkcí, psychotické stavů, demence, projevy parkinsonismu, porucha citlivosti, inkontinence. Terapie je pouze symptomatická. Nejčastěji se onemocnění manifestuje ve 4.-5. dekádě života, někteří pacienti mohou mít projevy nemoci již v dětství a mladé dospělosti. Fahrova nemoc se dědí autozomálně dominantně.

Využití technik NGS je velkým přínosem k odhalení vzácných geneticky podmíněných onemocnění. Nalezení kauzální varianty umožní zajištění neurologické dispenzarizace, léčbu těchto pacientů a kaskádové došetření rodiny. Stanovení definitivní diagnózy u pacientů lze zohlednit při plánovaní rodiny.

Podpořeno MZ ČR - RVO (FNOI, 00098892).

P39.

Evaluation of chromosomal damage after exposure to miconazole in cattle

Galdíková M., Holečková B., Schwarzbacherová V., Halušková J., Kakalejčíková S., Bučan J.

Department of Biology and Physiology, University of Veterinary Medicine and Pharmacy in Košice, Slovakia

Conazoles are fungicides used to control fungal growth in agriculture and to treat fungal infections in humans and animals. The fungicidal properties of conazoles are caused by their inhibition of ergosterol biosynthesis. The present study has investigated the potential genotoxic effect of exposure to miconazole in bovine lymphocytes *in vitro*. The bovine cultures were treated with the fungicides at the concentrations ranged from 2.5 to 25 µg.ml⁻¹ for the last 24 of incubation. We found a statistically significant increase in chromosomal aberrations (CAs) in both donors after exposure to miconazole at a dose of 10 µg.ml⁻¹ ($p<0.05$) and at a dose of 25 µg.ml⁻¹ in donor 1 ($p<0.05$). We observed decrease of mitotic activity in dose dependent manner, with statistical significance at highest concentrations.

Key words: conazoles, miconazole, chromosome aberrations, cattle

P40.

Effect of neonicotinoid-based formulation of insecticide on cultured lymphocytes

Holečková B., Galdíková M., Koleničová S., Schwarzbacherová V., Halušková J., Kakalejčíková S., Bučan J.

Department of Biology and Physiology, University of Veterinary Medicine and Pharmacy in Košice, Slovakia

Mospilan is one of the relatively frequently used commercial neonicotinoid insecticides for the treatment of apple trees, potatoes and corn. For this reason, we focused on the study of the potential genotoxic effects of this pesticide. We examined ruminant cells (cattle), because the ruminants may be influenced by various environmental agents via pasture. The bovine whole blood cultures of two healthy donors were treated with Mospilan at the concentrations ranged from 5.0 to 50 µg.ml⁻¹ for the last 2, 24 and 48 h of incubation. Using conventional cytogenetic analysis, we observed a statistically significant elevation in chromosomal aberrations (CAs) in both donors after exposure to 24 h ($p<0.05$; $p<0.01$). Both alkaline and neutral comet tests were applied to investigate DNA damage. These comet assays revealed the potential of Mospilan formulation to induce DNA damage in bovine cells. In conclusion, under in vitro conditions, the suspected genotoxic potential of the insecticide tested was determined. However, this result should be carefully confirmed using an additional set of genotoxicity tests.

Key words: neonicotinoid-based insecticide formulation; bovine cells; chromosomal aberrations; DNA damage

Acknowledgment: This study was supported by the Slovak Scientific Agency VEGA 1/0166/21.

P41.

Molekulárne genetické vyšetrenie klinického exómu v diagnostike vzácnych muskuloskeletálnych ochorení

Piš T., Paszeková H., Hanuláková K., Vallušová D., Michalovská R.

GHC GENETICS, s.r.o., Praha 8 - Libeň

Vzácné dedičné ochorenia predstavujú širokú skupinu heterogénnych chorôb, ktoré postihujú podstatnú časť populácie. V dôsledku atypických fenotypových prejavov je diagnostika týchto ochorení problematická. Metóda masívneho paralelného sekvenovania spolu so sekvenovaním klinického exómu predstavuje účinný nástroj v diagnostike vzácnych dedičných ochorení.

Klinický exóm je súbor významných genetických markerov, ktoré sú podľa medicínskych databáz OMIM, ClinVar a Orphanet spájané so vzácnymi dedičnými ochoreniami. Oproti panelovému sekvenovaniu umožňuje detekciu kauzálnych variantov v rámci tisícok génov a spolu

s pokročilým bioinformatickými postupmi, ako je napr. trio analýza alebo CNVs (copy number variantions), umožňuje analyzovať komplexné dedičné ochorenia u jednotlivcov alebo v rámci rodín.

Počas posledných dvoch rokov sme analyzovali pacientov s rôznymi klinickými príznakmi, s podezrením na diagnózy postihujúce muskuloskeletálny systém, napr. osteogenesis imperfecta, osteopoikilóza, Desbuquoisov syndróm, Ehlersov-Danlosov syndróm a ďalšie. Medzi tých pacientmi, ktorých predtým bežné technológie považovali za nediagnostikovateľných, sme zaznamenali niekoľko kauzálnych variantov so vzťahom k zriedkavým ochoreniam alebo syndrómom pohybového aparátu.

Sekvenovanie klinického exómu predstavuje účinný spôsob molekulárnej diagnostiky vzácných dedičných chorôb a syndrómov postihujúcich pohybový aparát.



TRISOMY*test*
Complete

ZDRAVIE
PLODU NIE JE
HÁDANKA

KOMPLEXNÝ

Nový variant TRISOMY testu dokáže cielene identifikovať chromozómové poruchy na úrovni všetkých 23 párov chromozómov.

SPOĽAHLIVÝ

Ide o technologicky najpokročilejší TRISOMY test s výsledkom spravidla už do 5 pracovných dní.

NEINVAZÍVNY

Vyšetruje sa už od 11. týždňa gravidity z krvi budúcej mamičky.

S OVERENÍM

Súčasťou TRISOMY testu Complete je bezplatné overenie pozitívneho nálezu diagnostickým vyšetrením zo vzorky plodovej vody metódou GenomeScreen prenatal.



člen
MEDIREX GROUP
všetko pre vaše zdravie

www.medirex.sk

0800 003 030

You don't have to be patient anymore



Next-generation sequencing

The wait is over—generate genomic insights in as little as 24 hours with fast and easy NGS

The Ion Torrent™ Genexus™ Dx Integrated Sequencer is now CE-IVD marked. Combining simplicity, flexibility, and speed, the Genexus Dx Integrated Sequencer offers a hands-off automated next-generation sequencing (NGS) workflow

with just one user touchpoint and a dual-mode software that enables both diagnostic and research applications. Now every lab can offer nucleic acid to NGS report in a single day.

Learn more at thermofisher.com/genexusdx

iontorrent



Roche

KAPA HyperPETE

for NGS Target Enrichment



+



Combines the **PERFORMANCE**
of hybrid-capture and the **SPEED**
of amplicon workflows.

<https://go.roche.com/KapaHyperPETE>

Research use only.



Pure Freedom

Introducing the AVENIO Edge System

Fully automated, all-in-one library prep, target enrichment and quality control to transform your lab. No manual pipetting—load, start and go in 20 minutes and enjoy hands-off, uninterrupted uptime.

Experience unparalleled productivity and reliability at
go.roche.com/AVENIOEdgeSystem



AVENIO is a trademark of Roche.

© 2022 Roche Sequencing Solutions, Inc. All rights reserved.

MC-SK-00332



Illumina DNA Prep Dx



Twist Bioscience VCGS
Whole Exome Panel



Rare Disease, Prenatal and Pediatric Genetic Solutions

imagine the **NEXT**

digital genomics >>>>>>>>>

GENERÁLNI PARTNERI



ThermoFisher
SCIENTIFIC
The world leader in serving science



HLAVNÝ PARTNER



PARTNERI



generi biotech

GeneProof®
Molecular diagnostics for your routine



Pragostem

SPADIA



ISBN 978-80-974233-2-2