SLOVENSKÁ SPOLOČNOSŤ LEKÁRSKEJ GENETIKY A GENOMIKY

XXXVI.
IZAKOVIČOV MEMORIÁL
2026

PROGRAM a ABSTRAKTY

7. – 9. október 2026

Grandhotel Praha, Tatranská Lomnica

Hlavný organizátor: SSLG, o. z., SLS, www.sslg.sk
Organizačné zabezpečenie: SOLEN, s. r. o., www.solen.sk

Programový výbor podujatia

RNDr. Michal Konečný, PhD. – prezident SSLG, odborný garant
RNDr. Regína Lohajová Behulová, PhD. – viceprezident SSLG
RNDr. Gabriel Minárik, PhD.
RNDr. Ján Radvánszky, PhD.
MUDr. Alica Valachová

Organizačné zabezpečenie

SOLEN, s.r.o., Ambrova 5, 831 01 Bratislava, www.solen.sk

Koordinátorka podujatia

Ing. Jana Zrubcová, +421 910 415 101, kongres@solen.sk

Kontakt pre partnerov podujatia

Monika Horáková, +421 903 452 654, sales@solen.sk

Všeobecné informácie

Nájdete na webe
https://www.solen.sk/sk/podujatia/xxxvi-izakovicov-memorial-2026

SOLEN, s.r.o.
www.solen.sk

ODBORNÝ PROGRAM

Streda 7. október 2026

10.00 – 12.00 **Zasadnutie výboru SSLG** – končiaci výbor

12.00 – 14.00 **Zasadnutie výboru SSLG** – novozvolený výbor

14.30 – 15.00 Prestávka s občerstvením

15.00 – 15.05 **Slávnostné otvorenie Memoriálu**
– Lohajová Behulová R., Konečný M.

15.05 – 17.00 **PLENÁRNE PREDNÁŠKY**

Predsedníctvo: Lohajová Behulová R., Mistrík M., Konečný M.

15.05 – 15.50 **Kľúčová úloha intestinálneho traktu v diagnostike a prevencii infekcií a dedičných mutácií** – Zajac V.

15.50 – 16.25 **Genetika v kardiologii – organizace péče v ČR** – Krebsová A.

16.25 – 17.00 **Resolving complex regions of the human genome using long-read sequencing** – Porubský D.

17.00 – 17.15 Prestávka s občerstvením

17.15 – 18.15 **WORKSHOP: Databáza slovenských genómov a nástroj na jej prehliadanie***

Minárik G.

**Predstavenie webového rozhrania FloxGen Aggregator a práce s databázou variantov získaných sekvenovaním genómov 870 zdravých jedincov zo slovenskej populácie s možnosťou aktívnej participácie na workshope prostredníctvom práce na vlastnom počítači/laptope.*

18.30 Večera

ODBORNÝ PROGRAM

Štvrtok 8. október 2026

8.30 – 10.05 **ONKOGENETIKA A ONKOGENOMIKA**

Predsedníctvo: Lohajová Behulová R., Paučinová I.

8.30 – 8.45 **Twist Exom: od jednoho vzorku k tisícím** – Beránková P.
Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti 3GENES. Spoločnosť 3GENES žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky, s výnimkou overenia súladu obsahu prezentácie s požiadavkami platnej legislatívy a etického kódexu AIFP.

8.45 – 8.57 IM **Optimalizácia automatizovaného spracovania periférnej krvi pri príprave chromozómových preparátov na karyotypizáciu z pohľadu laboranta** – Jeremica Ľ., Cingelová A., Krmelová J., Horák J., Koudová M., Stejskal D.

8.57 – 9.09 IM **CHEK2 c.470C>T – medzi laboratórnou klasifikáciou a klinickou praxou** – Čepčeková K., Šebest L., Slamka T., Lohajová Behulová R.

9.09 – 9.21 **Od BRCA k molekulárnym signatúram genómovej nestability: správny test pre správneho pacienta** – Rechtoríková J., Lohajová Behulová R., Slamka T., Danišovič Ľ.

9.21 – 9.33 **Karcinóm endometria: kam sa posunula molekulárna diagnostika?** – Závodná K., Šebest L., Mešinová S., Svoboda M., Slamka T., Lohajová Behulová R.

9.33 – 9.48 **NGS s výsledkami už na druhý deň pre rýchlu diagnostiku v onkológii a reprodukčnej medicíne** – Držík F.
Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Thermofisher. Spoločnosť Thermofisher žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky, s výnimkou overenia súladu obsahu prezentácie s požiadavkami platnej legislatívy a etického kódexu AIFP.

ODBORNÝ PROGRAM

9.48 – 10.03 **Cesta od vzorku k výsledku: automatizace v klinické diagnostice a NGS s technologiemi od Bio-Port** – Beránková T.
Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Bioport. Spoločnosť Bioport žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky, s výnimkou overenia súladu obsahu prezentácie s požiadavkami platnej legislatívy a etického kódexu AIFP.

10.05 – 10.20 Prestávka s občerstvením

10.20 – 12.05 GENETIKA A GENOMIKA – VARIA

Predsedníctvo: Szemes T., Celec P.

10.20 – 10.40 **Hereditární tubulointersticiální nefropatie; 30 let od klinické definice k terapii** – Kmoch S.

10.40 – 10.52 IM **Extracelulárna DNA ako induktor zápalu pri hemolýze a systémovom lupuse** – Celec P., Janovičová Ľ., Janíková M., Pastorek M.

10.52 – 11.04 IM **Diskriminačná sila nástrojov PolyRisk a pgsc_calc pre výpočet PRS pri odhade genetického rizika autoimunitných ochorení** – Minárik J., Hanzlíková Z., Lojová I., Kucharík M., Zaťková A., Budiš J., Szemes T., Radvánszky J.

11.04 – 11.16 **Integrácia biobankovania a genomickej analýzy v starostlivosti o pacientov so zriedkavými ochoreniami** – Minich A., Straková N., Slezák D., Nagy L.

11.16 – 11.28 **Genomická variabilita slovenskej populácie** – Lojová I., Radvánszky J., Kucharík M., Sládeček T., Sitarčík J., Sedláčková T., Bokorová S., Rusňáková D., Forgáčová N., Budiš J., Szemes T.

11.28 – 11.40 **Prekoncepčná genetická prevencia: kde sme dnes a kam smerujeme** – Blahútová D., Navrátil R., Kubíček D., Veselá K.

11.40 – 11.52 **Zachovaná receptivita endometria napriek ochoreniam orgánov malej panvy a ich chirurgickej liečbe: jednobunková a celotkanivová štúdia** – Abaffy P., Jestřábová P., Hlinecká K., Lisá Z., Richtárová A., Lukavec V., Kužel D., Mára M.

ODBORNÝ PROGRAM

11.52 – 12.04 **O mRNA vakcínach, ľuďoch a kukurici: analýza prítomnosti plazmidovej DNA v ľudskom genóme** – Szemes T., Halmová D., Sedláčková T., Rusňáková D., Ciccolella S., Budiš J.

12.05 – 12.45 **WORKSHOPY: Imunogenetika a imunogenomika + Prenatálny skríning a diagnostika**

Predsedníctvo: Konečný M., Minárik G.

12.05 – 12.25 IM **Diagnostická odysea: kooperácia imunológie, genetiky a genomiky otvára nové možnosti od diagnostiky k cielenej terapii** – Krasňanská G., Markocsy A., Šlenker B.

12.25 – 12.45 **Ako hodnotiť výsledok NIPT v kontexte iných prenatálnych vyšetrení?** – Krištínová D., Chovancová D., Minárik G.

12.45 – 13.45 Obed

13.45 – 14.45 **POSTEROVÁ SEKCIA**

Predsedníctvo: Lojová I., Radvánszky J.

Stanovište č. 1 – kongresová sála

Poster č. 1 IM **Spinocerebelárne ataxie: molekulovo-genetická diagnostika v laboratóriu Genexpress** – Cicmanová Pálčová L., Oravcová L., Kodada D., Kádaši Ľ.

Poster č. 2 IM **Klinicky významné chromozómové nálezy u párov s opakovanou stratou tehotenstva: retrospektívna analýza 249 párov z reálnej praxe** – Cingelová A., Jeremica Ľ., Pilná H., Krmelová J., Horák J., Koudová M., Stejskal D.

Poster č. 3 **Prínos konvenčného karyotypovania ako súčasť rutinnej diagnostiky chronickej lymfocytovej leukémie** – Dobošová J., Babjaková D., Marciňáková A., Blahová A.

ODBORNÝ PROGRAM

Poster č. 4	**Prerušená kontinuita – kazuistika** – Harkotová D., Paučinová I., Matúšová M., Žibek Ševčiková L., Pokrivčáková D., Mančiková V., Kováčová E.
Poster č. 5	**Raritný prejav MAP syndrómu – kazuistika** – Hudeková M., Nemčeková D.
Poster č. 6	**Více vzorků, méně stresu: Implementace automatizace v diagnostickém NGS workflow na ÚLG FN Olomouc** – Janíková M., Kolaříková K., Kratochvílová R., Soukup Vodičková M., Langerová H., Vrtěl P., Filipová H., Trávničková Š., Vodička R., Rožánková Z., Zatloukalová K., Maňáková J., Savara J., Vrtěl R., Procházka M.
Poster č. 7	**Štruktúrne aberácie chromozómu X v prenatálnej diagnostike – X-viazaná ichtyóza** – Kozmér C., Verchovodková V., Landlová D., Eckertová M., Tóthová K., Tóthová Z., Horváth M., Krištínová D., Rózová I., Križan P.
Poster č. 8	**17 rokov prenatálnej genetickej diagnostiky v Medirexe** – Landlová D., Majerová Ľ., Horváth M., Krištínová D., Rózová I., Križan P., Minárik G.
Poster č. 9	**Kardioakrofaciální dysplasie 1** – Laštůvková J., Peldová P., Dvořáčková N., Kašák F., Pecková A., Čejnová V.
Poster č. 10	**Molekulárna charakterizácia delécie exónu 48 génu *DMD* v rodinách s miernym dystrofinopatickým fenotypom** – Latka S., Perašín J., Slíž I.
Poster č. 11 IM	**Keď GAPO nie je GAPO: od fenotypu ku genetickému odmaskovaniu recesívnej alely** – Magyarová D., Lukáčová I., Eckertová M., Krištínová D.
Poster č. 12	**Prenatálna detekcia de novo patogénneho variantu v géne *KCNB1* pomocou rozšíreného NIPT: prvá slovenská kazuistika** – Michnová A., Ruman Pálová E., Minichová L., Genčík M., Wu Y.

Stanovište č. 2 – salónik

Poster č. 13	**Zriedkavý prípad skeletálnej dysplázie, kazuistika** – Mistrík M., Králiková M.
Poster č. 14	**Keď prsty nepočúvajú…** – Panušková Z., Martineková S., Kantarská D., Zelinková H.

ODBORNÝ PROGRAM

Poster č. 15	**„Ozveny predkov“ – kazuistika** – Paučinová I., Babjak P., Zelinková H., Vaská A.
Poster č. 16	**Postaxiální polydaktylie typu A7 způsobená homozygotní patogenní variantou genu *IQCE*** – Pecková A., Laštůvková J., Tvrdá P.
Poster č. 17	**Toxický účinok vitamínu D – kazuistika** – Poulová S., Giertlová M., Dluholucký M., Giblák B., Lysinová M., Okáľová K., Skalická K.
Poster č. 18	**Keď fenotyp nestačí: úloha celoexómového sekvenovania v diagnostike veľmi zriedkavého ochorenia** – Purgatová A., Horváth M., Krištínová D., Eckertová M., Majerová Ľ., Križan P.
Poster č. 19	**Metodická optimalizácia prípravy a charakterizácie biotinylovaných DNA prób pre hybridizačné technológie** – Sedláčková T., Rusňáková D., Halmová D., Ďuranová T., Kubáňová M., Kajsík M., Budiš J., Szemes T.
Poster č. 20 IM	**O dystrofiách rohovky a géne *SLC4A11* – kazuistika** – Tománková I., Drenčáková P., Chovančáková A., Zelinková H., Vaská A.
Poster č. 21	**Síce začne, ale nedokončí** – Tomášová R., Kováčová E., Harkotová D., Paučinová I.
Poster č. 22	**Naše zkušenosti s rutinním exomovým sekvenováním a hodnocením celoexomových dat za použití vyhodnocovací aplikace Franklin (Genoox) v Molekulárně genetické laboratoři GNTLabs by GENNET** – Urbanová M., Hrabíková M., Soldatova I., Král J., Hovhannisyan M., Vlčková R., Černá L., Jelínková S., Hodúlová M., Bittóová M., Koudová M.
Poster č. 23	**De novo variant c.83G>T (Arg28Leu) v géne *ACTG1* – svedčí pre Baraitserov-Winterov syndróm typu 2?** – Vasil M., Zelinková H. Vaská A., Bašistová K., Gáborová K., Lukačovičová I., Štofčíková M., Repovský A., Fedorčáková M.
Poster č. 24	**Patogenní varianty v genu *PPOX* u českých pacientů s porfyrií variegata** – Záhoráková D., Kučerová J., Medek K., Puchmajerová A., Brůha R., Zeman J., Martásek P.
19.00	Večera

ODBORNÝ PROGRAM

Piatok 9. október 2026

8.30 – 10.05 **KLINICKÁ GENETIKA I – KAZUISTIKY**

Predsedníctvo: Bolčeková A., Petrovič R.

8.30 – 8.40 **Rýchlokurz genetiky formou vtipů a anekdot** – Hladíková A., Kyselová K. a kol. lékařů a spolupracovníků CLG Spadia

8.40 – 8.50 IM **Čo nám (ne)povie NGS a čo odhalí STR: raritný prípad partenogenetického chimerizmu** – Baldovič M., Durišová K., Vogelová S., Bľandová G., Krasňanská G., Eliaš V., Laurová R., Ďurišová P., Konečný M.

8.50 – 9.00 **Deficit tymidinkinázy 2 (TK2d) – liečiteľná mitochondriálna myopatia** – Giertlová M., Trúsiková E., Okáľová K., Poulová S., Zelinková H., Matúšová M.

9.00 – 9.10 **Dlouhá cesta k diagnoze 3** – Gřegořová A., Nosková L.

9.10 – 9.20 IM **Parciálna maternálna UPD11 u plodu s početnými anomáliami** – Lenhartová N., Kršiaková J., Mitrušková B., Tomka M., Petrovič R.

9.20 – 9.30 IM ***MRPL34* – nový gén pre kombinovaný deficit OXPHOS** – Škopková M., Štufková H., Brennerová K., Andrésová A., Hnízda A., Křížová J., Volfová N., Hromníková D., Borecká S., Vanisová M., Zeman J., Honzík T., Tesařová M., Gašperíková D., Hansíková H.

9.30 – 9.40 **PRPS1 p.Ser169Leu: jedna varianta – dvě onemocnění** – Zikánová M., Škopová V., Barešová V., Tan W., Parent X., Messer L.

9.40 – 9.52 **Poruchy reparačných enzýmov pri glykogenóze typu 1B – kazuistiky** – Bzdúch V., Brennerová K., Fajkusová L., Hrčková G.

9.52 – 10.04 **Ehlers-Danlos syndrom v zajímavých klinických kazuistikách** – Hladíková A., Kyselová K., Kolaříková H., Funioková V., Porubová P., Tvrdá P.

10.05 – 10.20 Prestávka s občerstvením

ODBORNÝ PROGRAM

10.20 – 11.20 **KLINICKÁ GENETIKA II – KARDIOGENETIKA**

Predsedníctvo: Grünnerová L., Krebsová A.

10.20 – 10.35 **Gén nie je rozsudok: Skryté pozadie kardiomyopatií. Neúplná penetrancia a variabilná expresivita cez optiku klinických kazuistík** – Vojvodová M., Lukačková Pobjecká R., Grünnerová L.

10.35 – 10.50 **Přežitá neischemická srdeční zástava, role genetického vyšetření** – Krebsová A.

10.50 – 11.05 **Genetika aortálních syndromů, výsledky mezioborového centra IKEM, Praha, CZ** – Krebsová A., Tománková S., Votýpka P., Peldová P., Gardáš D., Szarszoi O., Pirk J., Kautzner J., Macek M.

11.05 – 11.20 IM **Náhla kardiálna smrť a možnosti post-mortem genetického vyšetrenia na Slovensku** – Grünnerová L., Petrovič R., Vojvodová M., Illíková V.

11.20 – 12.05 **KLINICKÁ GENETIKA III**

Predsedníctvo: Mistrík M., Valachová A.

11.20 – 11.35 **Friedreichova ataxia – neurologický pohľad na fenotypovú variabilitu** – Skáčik P.
Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Biogen. Spoločnosť Biogen žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky, s výnimkou overenia súladu obsahu prezentácie s požiadavkami platnej legislatívy a etického kódexu AIFP.

11.35 – 11.50 **Klinické stopy k diagnóze SMA u dospelých** – Holecová V.
Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti Biogen. Spoločnosť Biogen žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky, s výnimkou overenia súladu obsahu prezentácie s požiadavkami platnej legislatívy a etického kódexu AIFP.

ODBORNÝ PROGRAM

11.50 – 12.05	**Analýza SMN transkriptov ako stratégia pre diagnostiku zriedkavých prípadov spinálnej muskulárnej atrofie (SMA)** – Daubnerová I., Králiková A. M., Nosková L., Kotysová L., Zemjarová Mezenská R. *Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti AGEL Lab s.r.o. Spoločnosť AGEL Lab s.r.o. žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.*
12.05 – 12.17 IM	**Dvojité diagnózy u detí s neurovývinovými poruchami** – Drenčáková P., Matúšová M., Vaská A., Nosková L., Zikánová M., Kmoch S., Minichová L., Genčík M., Giertlová M., Tománková I., Hančárová M.
12.17 – 12.29	**Od neznámé příčiny pozitivního výsledku novorozeneckého screeningu k molekulárně genetické diagnóze** – Nosková L., Giertlová M., Drenčáková P., Šaligová J., Potočňáková Ľ., Mydlová Z., Šebová C., Hnízda A., Krijt J., Kmoch S.
12.29 – 12.41	**Genetická podstata ztráty sluchu u českých pacientů** – Tvrdá P., Porubová P., Paprskářová M., Plevová P., Kudrejová M., Hilscherová Š., Dyrčíková V., Bednářová P., Šafránková T.
12.15 – 12.45	Hlasovanie za najlepšie príspevky
12.45 – 13.30	Sumarizácia a výsledky volieb do výboru a dozornej rady SSLG, vyhodnotenie súťaží (najlepšia publikácia, najlepšia prednáška 2x, najlepší poster, štipendium) a odovzdanie cien
13.00 – 13.30	Občerstvenie pred odchodom
13.30	**Ukončenie konferencie**

Súťaž o Ceny SSLG SLS

IM 1. Cena ESHG/SSLG o národné štipendium na účasť na Európskej konferencii humánnej genetiky (European Human Genetics Conference) pre mladých výskumníkov/lekárov

IM 2. Cena SSLG SLS za najlepšiu prednášku v rámci Izakovičovho memoriálu

IM 3. Cena SSLG SLS za najlepší poster v rámci Izakovičovho memoriálu

Za obsahovú a formálnu stránku abstraktov zodpovedajú autori.

Streda 7. október 2026

PLENÁRNE PREDNÁŠKY

KĽÚČOVÁ ÚLOHA INTESTINÁLNEHO TRAKTU V DIAGNOSTIKE A PREVENCII INFEKCIÍ A DEDIČNÝCH MUTÁCIÍ

Zajac V.

O obsahu nášho tráviaceho traktu vieme len veľmi málo, keďže tomuto dôležitému orgánu sa doteraz nevenovala náležitá pozornosť. Je paradoxné, že vieme tak veľa o hviezdach vo vesmíre vzdialených milióny svetelných rokov, a pritom nevieme nič o obsahu nášho črevného traktu. Naivne predpokladáme, že obsah našich čriev je v poriadku, no nemusí to tak byť. Okrem baktérií, kvasiniek, parazitov a iných organizmov sa nevedelo, že sa tam skrývajú aj vírusy.

Detekcia vírusov – BLV, HIV, nového koronavírusu – ukrytých v črevnom trakte v nosičoch po prekonaní infekcie predstavuje významný prelom. Ide o prvý priamy dôkaz prítomnosti vírusových patogénov pretrvávajúcich v tráviacom trakte. Nosiče vírusov sú súčasťou mikroflóry, čo im umožňuje dlhodobé prežívanie. Sú pod kontrolou imunitného systému. Ak sa imunitný systém oslabí, nosiče vírusov sa pomnožia, preniknú cez imunitné bariéry do organizmu a krvou sa prenášajú do orgánov tela a môžu ich dlhodobo atakovať. Predpokladá sa, že výsledkom tohto procesu sa vysoko diferencovaná eukaryotická bunka – ktorú atakuje prokaryotický nosič nesúci vírusový alebo iný patogén – môže vrátiť do štádia, keď sa vyššie organizmy vyvíjali z prokaryotických buniek.

Budúci výskum by mal byť založený na analýze obsahu črevného traktu, identifikácii všetkých prenášačov vírusov a ich následnej eliminácii. Po odstránení identifikovaných patogénov bude možné určiť, ktoré ochorenia indikovali. Predpokladá sa, že tento prístup zabráni potenciálnym epidémiám a umožní elimináciu degeneratívnych ochorení vrátane nádorových aj dedičných mutácií.

GENETIKA V KARDIOLOGII – ORGANIZACE PÉČE V ČR

Krebsová A.
IKEM, Praha, ČR

V kardiologii existují tři široké skupiny dědičných kardiovaskulárních onemocnění (KVO): 1. kardiomyopatie (dilatační, hypertrofická, arytmogenní kardiomyopatie pravé komory a restriktivní kardiomyopatie), 2. arytmické syndromy (syndrom dlouhého QTc intervalu, katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie, syndrom bratří Brugádů a syndrom krátkého QT intervalu), 3. aortopatie spojené s aneurysmatem a disekcí velkých cév (Marfanův syndrom, Loeys Dietzův syndrom, Ehlers Danlosův syndrom a jiné). Naprostá většina onemocnění se dědí autosomálně dominantně s různou penetrancí a expresivitou. Všechna dědičná jsou spojena s rizikem náhlé srdeční smrti před 50. rokem života. Z toho vyplývá i náplň genetiky v kardiologii ve smyslu provádění kaskádového rodinného screeningu a posmrtného molekulárně genetického vyšetření.

V ČR byla od r. 2016 ustanovena pracovní skupina kardiogenetiky při SLG ČSL JEP jejíž součástí jsou odborníci z oblasti kardiologie, klinické a molekulární genetiky. Existuje PS kardiogenetiky v rámci České asociace preventivní medicíny při kardiologické společnosti (ČAPK při ČKS). Bylo podepsáno memorandum o spolupráci mezi SLG a ČKS a v přípravě je společné memorandum obou společností se společností soudního lékařství (SSL a ST při ČSL JEP). Dochází k pravidelné komunikaci odborníků jak virtuálně, tak v rámci bloků kar-

diogenetiky na kongresech SLG i ČKS. Pro odborníky byly vytvořeny odborné stránky www.kardiogenetika.cz a www. nahleumrti.cz, kde jsou pravidelně obnovovány aktuality o kongresech, nových publikacích apod.

V kardiologii se odborníci musí řídit mezinárodními doporučeními. Genetika se v posledních 5-ti letech stala nedílnou součástí těchto doporučení k péči o pacienty s arytmiemi, s kardiomyopatiemi a aortálními syndromy. Výsledky genetiky jsou zásadní pro odhad rizika náhlé srdeční smrti u vybraných pacientů. Genetika v kardiologii je záležitostí motivovaných odborníků, ale i motivovaných pacientů a jejich rodin.

RESOLVING COMPLEX REGIONS OF THE HUMAN GENOME USING LONG-READ SEQUENCING

Porubsky D.[1,2]
[1]University of Washington, Department of Genome Sciences, Seattle, USA
[2]EMBL Heidelberg, Genome Biology Unit, Heidelberg, Germany

Long-read sequencing and haplotype-resolved genome assembly have transformed our ability to access complex and medically relevant regions of the human genome. These regions are hotspots of structural variation and mediate recurrent disease-causing rearrangements via non-allelic homologous recombination (NAHR) between large, highly identical segmental duplications (SDs).

We focus on chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome (22q11.2DS), one of the most common genomic disorders. The syndrome is mediated by highly identical and polymorphic SDs known as low copy repeats (LCRs; regions A-D). We report the sequence-resolved genomic architecture of 135 chromosome 22q11.2 haplotypes from diverse 1000 Genomes Project samples. More than 90% of the copy number variation is polarized to the most proximal region, LCRA, where we observe 63 distinct structural configurations (~189 kbp to ~2.15 Mbp, an 11-fold length variation). African LCRA haplotypes are significantly longer than non-African haplotypes (p=0.0047), yet are predicted to be more protected against recurrent microdeletion ($p=1.14\times10^{-6}$) due to an enrichment of flanking SDs in an orientation that predisposes to inversion rather than deletion. We also identify nine distinct inversion polymorphisms: five recurrent ~2.28 Mbp inversions spanning the critical region (LCRA-D) and four smaller inversions (two LCRA-B, one LCRC-D, one LCRB-D). Seven of the nine occur in haplotypes of African and admixed American ancestry. Sequencing and assembly of four families further show that LCRA-D deletion breakpoints map to the 105 kbp repeat unit.

Our findings suggest that specific haplotype configurations are protective or susceptible to 22q11.2DS, and that population-specific inversions help explain its lower prevalence among individuals of African descent. Similar parallels exist at other disease regions such as 15q13.3, where population-differentiated SD architecture and inversion polymorphisms contribute to unequal predisposition to recurrent deletion. Together, these results highlight the need for large collections of fully phased, sequence-resolved human haplotypes from diverse populations to systematically study disease-predisposing variants across the human genome.

Citation:
Porubsky, D., Yoo, D., Koundinya, N., Souche, E., Dishuck, P. C., Dierckxsens, N., Harvey, W. T., Munson, K. M., Hoekzema, K., Chan, D. D., Leung, T. Y., Santos, M. S., Meynants, S., Swillen, A., Breckpot, J., Tsapalou, V., Hasenfeld, P., Korbel, J. O., Human Pangenome Reference Consortium, Lansdorp, P. M., Vermeesch, J. R. & Eichler, E. E. Population differences of chromosome 22q11.2 duplication structure predispose differentially to microdeletion and inversion. Nat. Commun. 17, 3701 (2026). https://doi.org/10.1038/s41467-026-71905-y

Štvrtok 8. október 2026

ONKOGENETIKA A ONKOGENOMIKA

OPTIMALIZÁCIA AUTOMATIZOVANÉHO SPRACOVANIA PERIFÉRNEJ KRVI PRI PRÍPRAVE CHROMOZÓMOVÝCH PREPARÁTOV NA KARYOTYPIZÁCIU Z POHĽADU LABORANTA

Jeremica L.[1,2], Cingelová A.[1], Krmelová J.[1], Horák J.[1], Koudová M.[1], Stejskal D.[1]
[1]GNTlabs by GENNET, Praha, ČR
[2]Katedra laboratórnych vyšetrovacích metód v zdravotníctve, Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety v Bratislave

Úvod: Automatizované spracovanie periférnej krvi v rámci cytogenetického vyšetrenia prispieva k vyššej štandardizácii, reprodukovateľnosti a kapacitnej priepustnosti laboratória. Kvalita metafázových preparátov však zostáva významne ovplyvnená preanalytickými faktormi a nastavením jednotlivých krokov spracovania. Cieľom štúdie bolo optimalizovať automatizovaný protokol tak, aby bola zachovaná alebo zlepšená stabilná kvalita preparátov aj pri variabilite rutinných diagnostických vzoriek.

Metódy: Bunkové kultivácie periférnej krvi prebiehali podľa štandardného laboratórneho postupu. V rámci optimalizácie protokolu na zariadení HANABI PI Metaphase Chromosome Harvester boli postupne upravované podmienky homogenizácie bunkovej suspenzie, dĺžka jednotlivých krokov, koncentrácia colcemidu, objem prefixácie, interval po prefixácii a prvej fixácii, úroveň odsávania supernatantu a objem pridávaného fixatíva. Hodnotené bolo aj použitie predhriateho kultivačného média pred nasadením periférnej krvi do kultivácie. Zavedené úpravy boli posudzované pomocou skenovacieho mikroskopu a systému ASI 99-Slide tray loader podľa výťažnosti a kvality metafáz. Vybrané zmeny boli následne overené v rutinnom protokole na súbore 1 528 vzoriek periférnej krvi vrátane vzoriek spracovaných až piaty deň po odbere.

Výsledky: Optimalizácia preanalytickej fázy, začiatku kultivácie a parametrov zberu metafáz viedla k zlepšeniu kvality chromozómových preparátov. Ako optimálna koncentrácia colcemidu bola stanovená hodnota 0,05 µg/ml. Prínosom bol jemnejší vortex, predĺženie intervalu po prefixácii a prvej fixácii, nižšia úroveň odsávania v neskorších fixačných krokoch a vyšší objem fixatíva pri premývaní bunkovej suspenzie. Upravený protokol viedol k čistejším suspenziám, stabilnejším metafázam a vyššiemu podielu hodnotiteľných preparátov. V porovnaní s pôvodným protokolom bol zaznamenaný približne 20 % nárast mitóz s rozlíšením 550 – 600 pruhov a približne 35 % zlepšenie uniformity vzoriek podľa interných kvalitatívnych kritérií.

Záver: Systematická optimalizácia preanalytických krokov a automatizovaného spracovania periférnej krvi zlepšila kvalitu metafázových preparátov, uniformitu vzoriek a konzistenciu karyotypizácie v rutinnej cytogenetickej diagnostike. Výsledky podporujú význam detailného nastavenia automatizovaného protokolu a aktívnej úlohy laboratórneho pracovníka pri udržiavaní kvality cytogenetických vyšetrení.

CHEK2 C.470C>T – MEDZI LABORATÓRNOU KLASIFIKÁCIOU A KLINICKOU PRAXOU

Čepčeková K., Šebest L., Slamka T., Lohajová Behulová R.
Oddelenie lekárskej genetiky, Ústav laboratórnej medicíny, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Napriek štandardizácii interpretácie podľa odporúčaní ACMG/AMP zostávajú varianty,

pri ktorých laboratórna klasifikácia nemusí jednoznačne odrážať ich klinický význam. Jedným z nich je variant *CHEK2* c.470C>T (p.Ile157Thr), ktorý patrí medzi najčastejšie diskutované nízkopenetrantné varianty strednepenetrantného génu *CHEK2*.

Cieľom práce je poukázať na rozdiel medzi laboratórnou interpretáciou variantu *CHEK2* c.470C>T a jeho využitím v klinickej praxi, so zameraním na genetické poradenstvo, odhad rizika nádorových ochorení a preventívny manažment nosičov.

Variant *CHEK2* c.470C>T je v medzinárodných databázach a odborných odporúčaniach interpretovaný rozdielne a patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce predispozičné varianty génu *CHEK2* v európskej populácii. Jeho relatívne vysoká populačná frekvencia kontrastuje s preukázanou asociáciou so zvýšeným rizikom viacerých nádorových ochorení. Interpretáciu jeho klinického významu ďalej komplikujú rozdielne výsledky publikovaných funkčných štúdií. Hoci nejde o klasický skracujúci patogénny variant génu *CHEK2*, viaceré populačné a funkčné štúdie poukazujú na jeho asociáciu so zvýšeným rizikom viacerých malignít, predovšetkým karcinómu prsníka, prostaty a kolorekta. Súčasne však veľkosť rizika nedosahuje úroveň vysoko penetrantných variantov, čo komplikuje jeho zaradenie do existujúcich klasifikačných systémov a odporúčaní pre klinický manažment. Aj z tohto dôvodu zostáva jeho klinická interpretácia predmetom diskusie. V praxi preto laboratórna klasifikácia sama osebe často neposkytuje dostatočný podklad pre klinické rozhodovanie a je potrebné zohľadniť rodinnú anamnézu, fenotyp pacienta, výsledky ďalších genetických vyšetrení, populačné údaje aj aktuálne medzinárodné odporúčania.

Diskusia o takýchto variantoch môže prispieť k zjednoteniu interpretačných postupov a efektívnejšiemu využitiu výsledkov genetického testovania v personalizovanej medicíne, genetickom poradenstve a preventívnom manažmente pacientov a ich rizikových príbuzných.

Variant *CHEK2* c.470C>T predstavuje príklad toho, že interpretácia genetických nálezov presahuje rámec laboratórnej klasifikácie. Optimálna starostlivosť o pacienta si vyžaduje multidisciplinárny prístup, priebežnú re-analýzu dostupných dôkazov a úzku spoluprácu medzi laboratóriom, klinickým genetikom a ošetrujúcim lekárom.

OD *BRCA* K MOLEKULÁRNYM SIGNATÚRAM GENÓMOVEJ NESTABILITY: SPRÁVNY TEST PRE SPRÁVNEHO PACIENTA

Rechtoríková R., Lohajová Behulová R., Slamka T., Danišovič Ľ.
Oddelenie lekárskej genetiky, Ústav laboratórnej medicíny, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Dynamický rozvoj precíznej onkológie zásadne transformoval úlohu molekulárnej diagnostiky v klinickom manažmente onkologických pacientov. Tradičný prístup založený na identifikácii patogénnych variantov v génoch *BRCA1* a *BRCA2* predstavuje významný prediktívny biomarker odpovede na liečbu inhibítormi poly(ADP-ribóza) polymerázy (PARP), avšak už nepostačuje na komplexnú charakterizáciu poruchy homologickej rekombinácie (HRD). Rozvoj biomarkerov založených na molekulárnych signatúrach genómovej nestability umožňuje presnejšie charakterizovať biologický fenotyp nádoru a identifikovať pacientov potenciálne profitujúcich z cielenej liečby aj mimo skupiny nositeľov patogén-

nych variantov BRCA1/2. Prednáška prezentuje súčasné postavenie germinatívneho a somatického molekulárneho testovania v diagnostickom algoritme pacientok s karcinómom prsníka a high-grade seróznym karcinómom ovária (HGSOC). Prostredníctvom porovnania diagnostických ciest budú diskutované rozdielne indikácie ku klinicko-genetickému vyšetreniu, úloha molekulárnej diagnostiky v manažmente ochorenia a význam jednotlivých biomarkerov pri stratifikácii pacientov pre liečbu PARP inhibítormi. Osobitná pozornosť bude venovaná rozdielom medzi genetickými biomarkermi reprezentovanými mutáciami BRCA1/2 a biomarkermi hodnotiacimi celkový stav homologickej rekombinácie prostredníctvom molekulárnych signatúr. Významnou súčasťou prezentácie je interpretácia molekulárnych výsledkov v kontexte multidisciplinárneho rozhodovania. Na príkladoch komplexných molekulárnych profilov bude demonštrované, že správna interpretácia výsledkov často presahuje rámec jedného biomarkera a vyžaduje koordinovanú spoluprácu klinického genetika, molekulárneho genetika a klinického onkológa v rámci multidisciplinárneho tímu (MDT), pričom pri komplexných genómových nálezoch nadobúda osobitný význam aj Molecular Tumor Board (MTB). Diskutované budú klinické situácie zahŕňajúce HRD-pozitívne nádory bez prítomnosti patogénnych variantov BRCA1/2, varianty nejasného klinického významu, ako aj molekulárne profily s viacerými terapeuticky relevantnými alteráciami, pri ktorých je multidisciplinárna interpretácia nevyhnutným predpokladom správneho terapeutického rozhodnutia. Implementácia precíznej onkológie nespočíva vo výbere izolovaného genetického testu, ale v integrácii klinických údajov, germinatívneho a somatického molekulárneho testovania a multidisciplinárnej interpretácie výsledkov. Optimálny diagnostický postup v správnom čase umožňuje personalizovaný terapeutický manažment pacienta.

KARCINÓM ENDOMETRIA: KAM SA POSUNULA MOLEKULÁRNA DIAGNOSTIKA?

Závodná K.[1], Šebest L.[1], Mešinová S.[1,2], Svoboda M.[1], Slamka T.[1], Lohajová Behulová R.[1]
[1]Oddelenie lekárskej genetiky, Ústav laboratórnej medicíny, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava
[2]Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF a UNB, Univerzita Komenského, Bratislava

Endometriálny karcinóm patrí medzi najčastejšie gynekologické malignity u žien. Na Slovensku predstavuje druhú najčastejšiu gynekologickú malignitu. Ide o nádor s výraznou molekulárnou heterogenitou, podmienenou širokým spektrom genetických a epigenetických zmien, ktoré významne ovplyvňujú prognózu ochorenia aj odpoveď na liečbu.

Rozvoj metód molekulárnej biológie, predovšetkým masívneho paralelného sekvenovania (Massive Parallel Sequencing, MPS), umožňuje v relatívne krátkom čase analyzovať široké spektrum génov na germinatívnej aj somatickej úrovni prostredníctvom komplexného genetického profilovania tumoru (Comprehensive Genomic Profiling, CGP). Identifikácia klinicky významných genetických variantov prispieva k individualizácii systémovej aj chirurgickej liečby, presnejšej stratifikácii rizika a optimalizácii manažmentu pacientok, čo môže viesť k zlepšeniu ich klinických výsledkov vrátane celkového prežívania.

Cieľom prednášky je poukázať na posun v molekulárnej diagnostike endometriálneho karcinómu, kde už lekári ani pacientky nedostávajú informácie len o jednom alebo dvoch molekulárnych markeroch, ale majú k dispozícii výsledky komplexného genetického profilovania nádoru (napr. MSI status, POLE status, TMB status, prípadne ďalšie markery podľa aktuálnych medzinárodných odborných usmernení a požiadaviek lekárov). Tento prístup umožňuje presnejšiu molekulárnu charakterizáciu nádoru, identifikáciu potenciálnych terapeutických cieľov a výber najvhodnejšej personalizovanej liečby a manažmentu pacientok s endometriálnym karcinómom.

GENETIKA A GENOMIKA – VARIA

HEREDITÁRNÍ TUBULOINTERSTICIÁLNÍ NEFROPATIE; 30 LET OD KLINICKÉ DEFINICE K CÍLENÉ TERAPII

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

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je multifaktoriální onemocnění, které rozvine během života ~ 10 % populace. V ~ 10 % případů CKD – tj. u ~ 1% populace - jsou příčinou monogenní formy onemocnění.

Hereditární tubulointersticiální onemocnění ledvin (TKD) je specifickou skupinou CKD. Typickým případem je dospělý jedinec s náhodně zachycenou zvýšenou hladinou sérového kreatininu, bez proteinurie, hematurie, diabetu, hypertenze či jiných výrazných klinických projevů, u kterého se pozvolna rozvíjí nezánětlivé tubulointersticiální postižení vedoucí ke ztrátě funkce ledvin mezi 30.–70. rokem života vyžadující dialýzu nebo transplantaci. Příčina je obvykle přisuzována urychlenému multifaktoriálně podmíněnému procesu "stárnutí" ledvin. Genetické příčiny – zejména u starších jedinců - nejsou většinou uvažovány a rodinná anamnéza není cíleně zjišťována.

Výzkum hereditárních monogenních forem TKD je unikátní příležitostí pro poznání genetických, molekulárních, buněčně biologických a biochemických faktorů, které se uplatňují různě v menší míře u multifaktoriálních forem CKD. Tyto poznatky mohou přispět ke zlepšení diferenciální diagnostiky, identifikace biomarkerů a predikce průběhu onemocnění a vývoje nových terapeutických strategií monogenních i multifaktoriálních forem CKD.

Původní motivací našeho výzkumného zaměření byla snaha o nalezení genetické příčiny familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie u tří českých rodin diagnostikovaných v roce 1996. Náš výzkum postupně vedl k určení řady kauzálních jaderných genů (*UMOD, MUC1, REN, SEC61A1, APOA4, BICC1)* a variant mitochondriální DNA. Dostupnost genetické stratifikace umožnila vytvoření mezinárodního registru vzácných dědičných onemocnění ledvin (Rare Inherited Kidney Disease Registry, RIKD), který dnes zahrnuje více než 1 500 rodin. Komplexní přístup k diagnostice a výzkumu umožnil určit genetickou diagnózu u více než 1 000 rodin. Nejčastější příčinou jsou patogenní varianty v genech *UMOD* a *MUC1*, které společně představují až 25 % všech známých dědičných onemocnění ledvin, zejména u dospělých pacientů ve věku nad 60 let. Zbývajících 30 % pří-

padů TKD v naší kohortě zatím zůstává bez známé genetické příčiny a je předmětem komplexního zkoumání.

Prokázali jsme, že mutace v TKD genech narušují biogenezi a intracelulární transport mutovaných proteinů, vedou ke stresu endoplazmatického retikula a aktivaci odpovědi na nesprávně sbalené proteiny. Tím jsme zařadili tyto jednotky mezi tzv. toxické proteinopatie. Na základě poznání těchto patofyziologických mechanismů naše práce přispěla k objevu malé molekuly BRD4780, vývoji genově cílených terapeutických přístupů, včetně antisense oligonukleotidů, jejichž cílem je omezení biosyntézy mutovaných proteinů. Tyto strategie jsou v současnosti hodnoceny v preklinických modelech myší a potkanů a představují slibný směr ve vývoji kauzální léčby tubulointersticiálních nefropatií i dalších toxických proteinopatií.

EXTRACELULÁRNA DNA AKO INDUKTOR ZÁPALU PRI HEMOLÝZE A SYSTÉMOVOM LUPUSE

Janovičová Ľ., Janíková M., Pastorek M., Celec P.
Ústav molekulárnej biomedicíny, Lekárska fakulta UK, Bratislava

Extracelulárna DNA (ecDNA) je biomarkerom poškodenia tkanív, ale môže mať aj priamy prozápalový účinok. Cieľom práce bolo analyzovať pôvod, vlastnosti a biologické účinky ecDNA pri anémii a systémovom lupuse. Koncentrácie a fragmentácia ecDNA boli analyzované v experimentálnych modeloch hemolýzy, krvácania a erytropoetínom indukovanej erytropoézy a u pacientov so systémovým lupus erythematosus. Hemolýza viedla k zvýšeniu cirkulujúcej jadrovej aj mitochondriálnej ecDNA. Koncentrácie ecDNA sa zvýšili aj po krvácaní a podaní erytropoetínu, čo poukazuje na erytropoézu ako významný zdroj ecDNA. Najvyššie koncentrácie ecDNA boli pozorované u pacientov s lupusom a hemolytickou anémiou. Cirkulujúca ecDNA obsahovala G-kvadruplexové štruktúry a tvorila komplexy s hémom. Deficit DNase1L3 viedol k akumulácii dlhších polynukleozomálnych fragmentov ecDNA, ktoré indukovali zápal a boli spojené s oxidačným poškodením a poškodením obličiek. Naše výsledky poukazujú na patogénny potenciál sekundárnych štruktúr ecDNA pri hemolýze a lupuse. Ďalší výskum sa zameria na iné patologické stavy spojené s vyššou koncentráciou ecDNA.

DISKRIMINAČNÁ SILA NÁSTROJOV POLYRISK A PGSC_CALC PRE VÝPOČET PRS PRI ODHADE GENETICKÉHO RIZIKA AUTOIMUNITNÝCH OCHORENÍ

Minárik J.[1,2], Hanzlíková Z.[1,2], Lojová I.[1,3], Kucharík M.[1,3], Zaťková A.[1], Budiš J.[3,4], Szemes T.[2,3], Radvánszky J.[1,2,3]
[1]Slovenská akadémia vied, v. v. i, Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum, Bratislava
[2]Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra molekulárnej biológie, Bratislava
[3]Univerzita Komenského v Bratislave, Vedecký park, Bratislava
[4]Centrum vedecko-technických informácií, Bratislava

Úvod: Autoimunitne sprostredkované ochorenia ako zápalové črevné ochorenia (IBD) a celiakia, predstavujú závažný medicínsky problém s rastúcou incidenciou aj v slovenskej populácii. V poslednej dekáde sa polygénové rizikové skóre (PRS) čoraz viac využíva na kvantifikáciu individuálnej genetickej predispozície k týmto ochoreniam. Takýto prístup môže výrazne prispieť k zlepšeniu včasnej diagnostiky a tým minimalizovať nákladnú

a zložitú intervenciu. V našej práci sme sa rozhodli hodnotiť diskriminačnú schopnosť interného nástroja PolyRisk a externého nástroja pgsc_calc pri výpočtoch PRS.

Metódy: Do analýzy bolo zahrnutých 1 018 jedincov slovenského pôvodu. Pri analýzach bolo použitých 670 kontrolných jedincov. IBD malo 156 a celiakiu 52 jedincov. 140 jedincov malo iné autoimunitné ochorenie. DNA bola sekvenovaná pomocou WGS (Whole-Genome Sequencing) s vysokým pokrytím (~30x) na platforme Illumina. PRS boli počítané pomocou nástrojov PolyRisk a pgsc_calc s využitím výpočtovej metódy PRSice Avg, zahrnutím gVCF a zoznamov asociovaných SNPs buď z vyfiltrovaných GWAS, setov externých SNP pozícií alebo ich kombináciou. Na hodnotenie diskriminačnej sily PRS nástrojov boli použité Mann-Whitney U test, logistická regresia, c-index a AUC metrika.

Výsledky: PolyRisk poskytuje interaktívnu vizualizáciu distribúcie PRS (violin grafy), porovnania skupín pomocou logistickej regresie, štatistické testovanie (Mann-Whitney U test) a hodnotenie výkonnosti (c-index, AUC). Dosahuje AUC 0,6 − 0,8 pre IBD a 0,6 − 0,7 pre celiakiu. Naopak, pgsc_calc generuje textové výstupy obsahujúce PGS ID, identifikátor vzorky (IID) a normalizované PRS (AVG). Zreplikované PGS datasety dosahujú AUC 0,51 − 0,87 pre IBD a 0,64 − 0,78 pre celiakiu.

Záver: Interný nástroj PolyRisk umožňuje testovať a validovať nové, ešte nepublikované PRS datasety, zatiaľ čo externý nástroj pgsc_calc prepočítava PRS na už existujúcich PRS datasetoch evidovaných v databáze PGS Catalog. Kombinovaný prístup rôznych bioinformatických nástrojov môže prispieť k zlepšeniu reprodukovateľnosti výstupov PRS.

Granty: ESFRI–ELIXIR, 313011V578 PreveLynch, APVV-24-0284, VEGA 2/0114/24, VEGA 2/0179/26

INTEGRÁCIA BIOBANKOVANIA A GENOMICKEJ ANALÝZY V STAROSTLIVOSTI O PACIENTOV SO ZRIEDKAVÝMI OCHORENIAMI

Minich A., Straková N., Slezák D., Nagy L.
MediXbank, n. o., Nitra

Úvod: Presná molekulárna analýza zriedkavých ochorení je podmienená kvalitou preanalytickej fázy a jej priamym prepojením na genomickú analýzu. Biobanka Medixbank funguje ako integrálna zložka vznikajúceho Centra excelentnosti pre zriedkavé ochorenia, ktoré spája biobankovanie, core genomické laboratórium a klinickú genetiku do jedného funkčného procesu.

Metódy: Metodika zberu, spracovania a uchovávania biologického materiálu bola zavedená v súlade s medzinárodnými štandardmi a legislatívnymi požiadavkami (GDPR, správna laboratórna prax) a bola konzultačne vytváraná v spolupráci s odborníkmi na raritné ochorenia z Českej republiky. Súčasťou procesu bola revízia informovaných súhlasov, odberu a zberu anamnestických údajov s cieľom znížiť administratívnu záťaž na strane pacienta aj indikujúceho lekára bez toho, aby bola dotknutá etická a právna robustnosť procesu. Vzorky sú evidované v certifikovanom biobankovom systéme a priamo prepojené na pracovné toky genomického laboratória, čo umožňuje kontinuitu od odberu cez spracovanie až po genomickú analýzu bez duplicitných krokov alebo strát dát.

Výsledky: Výsledkom zavedenia tohto modelu je funkčné prepojenie biobanky a genomického laboratória MediXbank, ktoré umožňuje realizáciu genomických analýz u vzoriek pacientov so suspektným zriedkavým ochorením na štandardizovanej, plne funkčnej infraštruktúre. Proces je

pripravený tak, aby výstupy genomických analýz mohli byť odovzdané klinickému genetikovi na ďalšie hodnotenie v kontexte fenotypu pacienta.

Záver: Model, v ktorom biobanka a genomické laboratórium fungujú ako jeden integrovaný proces postavený na medzinárodných štandardoch a overený v spolupráci so zahraničnými pracoviskami, predstavuje funkčný základ pre genomickú analýzu v odbornosti klinickej genetiky a vytvára tak podmienky pre budúce zapojenie do diagnostického procesu.

GENOMICKÁ VARIABILITA SLOVENSKEJ POPULÁCIE

Lojová I.[1,2], Radvánszky J.[1,2,3], Kucharík M.[1,2,4], Sládeček T.[2,4], Sitarčík J.[2,4,5], Sedláčková T.[2,4], Bokorová S.[2,4], Rusňáková D.[2,4], Forgáčová N.[1,2,7], Budiš J.[2,4], Szemes T.[2,3,4]
[1]Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Bratislava
[2]Vedecký park Univerzity Komenského, Bratislava
[3]Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského, Bratislava
[4]Geneton s. r. o., Bratislava
[5]Centrum vedecko-technických informácií Slovenskej republiky, Bratislava
[6]Ústav informatiky, Fakulta informatiky a informačných technológií Slovenskej technickej univerzity v Bratislave
[7]Laboratórium klinickej a molekulárnej genetiky, Detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb, Bratislava

Úvod: Vytváranie národných genomických súborov je kľúčové pre presné zachytenie genetickej variability slovenskej populácie a jej lepšie zastúpenie v európskych referenčných databázach. Ako kandidátna krajina projektu Genome of Europe (GoE) plánujeme sekvenovať rozsiahly súbor genómov reprezentujúcich Slovensko. Tento príspevok predstavuje výsledky pilotnej kohorty s viac ako 1 000 jedincami, ktorá slúži ako legacy dataset pre GoE.

Metódy: Analyzovali sme celogenómové sekvenačné dáta 1 018 jedincov slovenského pôvodu (150 bp paired-end, pokrytie ~30×) spolu s dostupnými metadátami. Varianty boli anotované pomocou VeP s využitím databáz ako dbSNP, gnomAD, ClinVar a OMIM. Vyhodnotený bol výskyt a frekvencia jednonukleotidových variantov (SNVs) a malých inzercií a delécií (indels) podľa typu ich funkčného dôsledku s osobitným dôrazom na klinicky interpretovateľné varianty, konkrétne varianty označené v databáze ClinVar ako patogénne alebo pravdepodobne patogénne (ClinVar-P/LP) a varianty predikované ako vysoko závažné (VeP-High-Impact). Zamerali sme sa aj na klinicky relevantné génové panely, najmä onkologické gény a panel ACMG-SF pre sekundárne nálezy.

Výsledky: V celej kohorte sme identifikovali 49 882 657 variantov, z toho 39 126 001 SNVs a 10 756 656 indelov. Zo všetkých variantov, 6 682 410 predstavovali nové alely neuvádzané v dbSNP. Z onkologicky asociovaných variantov (2 103 563) tvorili klinicky významné ClinVar-P/LP alebo VeP-High-Impact len 0,03 % (726). V paneli sekundárnych nálezov podľa ACMG-SF (120 527) tvorili tieto klinicky závažné varianty 0,095 % (114). Tieto skupiny sme podrobnejšie analyzovali a charakterizovali so zameraním na stanovenie populačnej mutačnej záťaže ako aj na je-

dincov so zdedenou predispozíciou k závažným, avšak preventabilným ochoreniam (v kontexte na metadáta jedincov).

Záver: Projekt vznikol ako reakcia na rastúce využívanie genetických dát vo výskume a klinickej praxi, ktoré poukázalo na potrebu cielenejšieho skúmania účinkov genetických variantov a systematickejšieho zhromažďovania metadát o pacientoch nad rámec populačných štatistík.

Finančná podpora: *ESFRI-ELIXIR, OPII pre ITMS:313011V578 (PreveLynch), APVV-24-0284, VEGA 2/0114/24, VEGA 2/0179/26*

PREKONCEPČNÁ GENETICKÁ PREVENCIA: KDE SME DNES A KAM SMERUJEME

Blahútová D., Navrátil R., Kubíček D., Veselá K.
Repromeda, s. r. o.

Úvod: Prekoncepčné genetické testovanie je v súčasnej reprodukčnej genetike dôležitým nástrojom primárnej prevencie narodenia potomka so závažným monogénovým ochorením. Hoci sú jednotlivé ochorenia vzácne, kumulatívne riziko narodenia dieťaťa s recesívne dedičným ochorením sa odhaduje približne na 1 : 200. Väčšina prenášačov je klinicky asymptomatická, a preto reprodukčné riziko páru nie je možné odhaliť bez cieleného genetického vyšetrenia. Súčasné medzinárodné odporúčania i prax poukazujú na posun od cieleného testovania k rozšírenému panetnickému skríningu prenášačstva, ktorého hlavným klinickým prínosom je identifikácia rizikových párov bez pozitívnej rodinnej anamnéze ešte pred samotným tehotenstvom. Napriek tomu, že sa rozsah panelov naprieč svetom významne líši, spoločným princípom je dôraz na klinicky závažné ochorenia, informovaný súhlas, genetické poradenstvo a možnosť ponúknuť konkrétne reprodukčné riešenie, predovšetkým PGT-M alebo prenatálnu diagnostiku.

Metodika: Prekoncepčné genetické testovanie je zamerané na najčastejšie recesívne dedičné ochorenia s frekvenciou prenášačstva < 1 : 200. Panel PANDA Carrier zahrňuje 110 génov asociovaných s častými a závažnými recesívnymi chorobami, vrátane technicky náročnejších génov, akými sú *SMN1*, *CYP21A2* a *HBA1/HBA2*. Súčasťou vyšetrenia sú tiež varianty relevantné pre poruchy plodnosti a vybrané rizikové faktory významné pre liečbu metódami asistovanej reprodukcie.

Výsledky: Celkovo bolo vyšetrených 4 663 pacientov, z toho 1 316 párov. Bolo reportovaných 4 856 mutácií. Reprodukčné riziko bolo identifikované u 7,5 % párov, pričom závažné patogénne varianty boli zachytené u 3,5 % párov.

Záver: Prekoncepčný genetický skríning predstavuje efektívny nástroj genetickej prevencie. Napriek tomu, že sa carrier skríning postupne stáva súčasťou modernej reprodukčnej genetiky, odporúčania lokálnych odborných spoločností zatiaľ nie sú jednotné a chýba štandardizovaný prístup k rozsahu testovania, výberu reportovaných génov, klasifikácii variantov aj interpretácii reprodukčného rizika páru. Veľkosť testov kolíše od cieleného vyšetrenia niekoľkých najčastejších ochorení až po rozsiahle panelové testy. Aktuálnym trendom v niektorých krajinách je prechod od panelových testov k celoexómovému sekvenovaniu, keď sú partnerom reportované iba rizikové varianty v zhodných génoch. Týmto spôsobom je možné zachytiť i etnicky špecifické varianty a zároveň nekomplikovať klinickú genetickú konzultáciu.

ZACHOVANÁ RECEPTIVITA ENDOMETRIA NAPRIEK OCHORENIAM ORGÁNOV MALEJ PANVY A ICH CHIRURGICKEJ LIEČBE: JEDNOBUNKOVÁ A CELOTKANIVOVÁ ŠTÚDIA

Abaffy P.[1], Jestřábová P.[2], Hlinecká K.[2], Lisá Z.[2], Richtárová A.[2], Lukavec V.[2], Kužel D.[2], Mára M.[2]

[1]GeneCore Facility, Biotechnologický ústav, Akademie věd České republiky, Biocev, Vestec, Česko

[2]Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie, Všeobecná fakultní nemocnice a první lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko

Liečba neplodnosti zostáva závažným medicínskym, psychologickým aj spoločenským problémom súčasnosti a o to naliehavejším, že sa prvé tehotenstvo čoraz častejšie posúva do štvrtého až piateho decénia života ženy. Práve v tejto skupine strmo rastie výskyt maternicových myómov (UF), hlbokej panvovej endometriózy (DE) a adenomyózy (AD); u žien s identifikovanou neplodnosťou sa ich podiel blíži k 40 %. Doteraz však zostávalo nejasné, či tieto ochorenia poškodzujú receptivitu maternicovej sliznice a aký vplyv má na ňu chirurgia zachovávajúca fertilitu.

Odpoveď sme hľadali pomocou transkriptomického opisu a charakterizácie endometria na úrovni celého tkaniva a jednotlivých buniek. Vzorky sme odoberali okolo 20. dňa cyklu (okno pre embryotransfer), počas výkonu zachovávajúceho fertilitu a dva mesiace po ňom. Kontrolnou skupinou sú pacientky s minimálnou/miernou endometriózou alebo s výlučne mužským faktorom neplodnosti. Sledovali sme rozdiely pred operáciou a po nej, ako aj u žien, ktoré si zvolili konzervatívny prístup k liečbe. Pomocou bulkRNA-Seq sme spracovali 246 vzoriek od 169 pacientok a pseudočasovou analýzou ich zaradili do šiestich štádií menštruačného cyklu, od proliferačnej fázy až po neskorú sekrečnú. Pre následnú analýzu na úrovni jednej bunky sme spracovali 104 vzoriek a celkovo približne 300 000 buniek (v priemere okolo 3 000 na vzorku). Bunky sme rozdelili na sedem hlavných typov a porovnali rozdiely medzi jednotlivými bunkovými typmi v rámci skupín menštruačného cyklu.

Prekvapivým pozorovaním bolo, že vzorky vykazovali rovnaký pseudočasový profil bez ohľadu na typ diagnózy a na to, či sa odoberali pred operáciou alebo až po nej. Nezistili sme ani žiadne diferenciálne exprimované gény. Detailnejšia analýza na úrovni jednotlivých buniek toto pozorovanie potvrdila. Bunky imunitného systému, najočakávanejší zdroj rozdielov, sa nijako nelíšili, a to ani v celkovom percentuálnom zastúpení, ani v zmenách génovej expresie. Podobne ani bunky epitelu neboli nijako ovplyvnené jednotlivými ochoreniami či chirurgickým zákrokom. Jediné rozdiely sme pozorovali v stromálnych bunkách, kde vypočítaná fáza menštruačného cyklu z celotkanivovej analýzy nekorelovala s fázou decidualizácie stromálnych buniek a objavovali sa bunky v rôznych štádiách.

Záverom môžeme konštatovať, že sme nepozorovali žiadnu molekulárno-biologickú zmenu endometria, ktorá by vysvetľovala zníženú fertilitu pacientok s ochoreniami orgánov malej panvy, a že sliznica maternice zostáva plne funkčná na uchytenie embrya. To je pre pacientky pozitívna správa – ich endometrium je v poriadku a operácia odstraňujúca problémy mu neškodí.

Štúdiu podporilo Ministerstvo zdravotníctva Českej republiky (NU23-06-00327, REAdME) a Biotechnologický ústav Akadémie vied Českej republiky (RVO 86652036).

O MRNA VAKCÍNACH, ĽUĎOCH A KUKURICI: ANALÝZA PRÍTOMNOSTI PLAZMIDOVEJ DNA V ĽUDSKOM GENÓME

Szemes T.[1,3], Halmová D.[3], TSedláčková T.[1,3], Rusňáková D.[1,3], Ciccolella S.[2], Budiš J.[1,3]
[1]Vedecký park Univerzity Komenského, Bratislava
[2] Università Degli Studii di Milano Bicocca, Milano, Taliansko
[3]Geneton, s. r. o., Bratislava

Úvod: V roku 2025 na základe poverenia vládou SR vykonalo Biomedicínske centrum SAV v spolupráci s Laboratóriom genomiky a bioinformatiky na Vedeckom parku Univerzity Komenského komprehenzívnu analýzu prítomnej DNA vybraných šarží mRNA vakcín, ktoré boli používané na očkovanie proti ochoreniu COVID-19. Okrem potvrdenia prítomnosti veľmi malého množstva DNA, sekvenačná analýza s využitím NGS umožnila stanoviť, že táto DNA pochádzala prakticky výlučne z plazmidového vektora slúžiaceho ako templát pri produkcii mRNA. Napriek vysokej miere fragmentácie bolo možné bioinformaticky rekonštruovať sekvenciu plazmidových vektorov jednotlivých šarží. Vo verejnom priestore sa objavili tvrdenia o integrácii plazmidovej DNA do ľudského genómu u očkovaných ľudí. V našej práci sme sa zamerali na stanovenie prítomnosti sekvencií plazmidového vektora vo WGS dátach.

Metódy: U viac ako 700 participantov štúdie projektu PanClinCov, ktorých vzorky periférnej krvi boli získané v rokoch 2021 až 2023 počas trvania pandémie COVID-19, sme vykonali celogenómové sekvenovanie WGS pomocou vysokoparalelného sekvenovania s krátkymi čítaniami na platforme Illumina NovaSeq 6000 a NovaSeq X. Participantov sme rozdelili do skupín na základe zaočkovanosti mRNA vakcínami na neočkovaných a očkovaných. Následne sme porovnali skupiny vzhľadom na prítomnosť sekvencií plazmidových vektorov zistených pri analýze šarží mRNA vakcín.

Výsledky: V oboch skupinách, teda aj u očkovaných a neočkovaných participantov sme pozorovali fragmenty DNA s čiastočnou alebo úplnou identitou so sekvenciou plazmidových vektorov. Medzi skupinami očkovaných a neočkovaných sme nepozorovali signifikantný rozdiel v početnosti týchto plazmidovému vektoru podobných sekvencií.

Záver: Celogenómová analýza u viac ako 700 participantov nepreukázala rozdiely v prítomnosti sekvencií podobných plazmidovej vektorovej DNA prítomnej v mRNA vakcínach medzi skupinami očkovaných a neočkovaných. Tieto výsledky považujeme za dôkaz popierajúci tvrdenia a možnej integrácii DNA do ľudského genómu.

POSTEROVÁ SEKCIA

SPINOCEREBELÁRNE ATAXIE: MOLEKULOVO-GENETICKÁ DIAGNOSTIKA V LABORATÓRIU GENEXPRESS

Cicmanová Palčová L., Oravcová L., Kodada D., Kádaši Ľ.
Genexpress spol. s r. o., Bratislava

Úvod: Spinocerebelárne ataxie (SCA) zahŕňajú rozsiahlu skupinu genotypovo heterogénnych neurodegeneratívnych ochorení charakterizovaných progresívnou cerebelárnou ataxiou, poruchami okulomotoriky, dysartriou, periférnou neuropatiou, kognitívnou dysfunkciou a ďalšími symptómami. Spravidla sa v prvom kroku vyšetrujú SCA asociované s expanziami tandemových re-

petícií, konkrétne v našom laboratóriu SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA12, SCA17, SCA27B a DRPLA ako aj ďalšie geneticky podmienené ochorenia spojené s ataxiou alebo poruchami pohybu, vrátane CANVAS. V prípade negativity je v mnohých prípadoch indikované masívne paralelné sekvenovanie (MPS) zamerané na identifikáciu variantov v génoch súvisiacich s fenotypom ataxia (HP:0001251).

Materiál a metódy: Na detekciu expanzií sme využili *in house* konvenčné PCR reakcie a *repeat-primed* PCR reakcie (RP-PCR) a komerčný kit. MPS bolo realizované v rozsahu klinického exómu alebo celého exómu s využitím platformy Illumina NextSeq500 alebo NextSeq2000. Analýza dát bola uskutočnená pomocou nástrojov SOPHiA DDM™ (Sophia Genetics) a SeqOne (SeqOne Genomics). Klinická relevantnosť detegovaných variantov bola posudzovaná v súlade s ACMG/AMP odporúčaniami s ohľadom na fenotyp pacienta a dostupné databázy (ClinVar, NCBI, gnomAD, a i.).

Výsledky: U pacientov negatívnych na prítomnosť expanzií a následne indikovaných na MPS analýzu sa nám podarilo identifikovať aj kauzálne varianty asociované nielen s inými typmi SCA, ale aj s ochoreniami, ktorých klinické prejavy sa prekrývajú a zároveň zahŕňajú ataxiu.

Záver: Naše výsledky dokumentujú extrémnu rozmanitosť ochorení asociovaných s fenoypom ataxie. Prvolíniovú diagnostiku detekcie expanzií metódou konvenčnej PCR a RP-PCR reakcie je v prípade negativity opodstatnené doplniť metódou masívneho paralelného sekvenovania, ktorá významne zvýši diagnostickú záchytnosť a objasní etiológiu ochorenia u značnej skupiny pacientov s ataxiou.

KLINICKY VÝZNAMNÉ CHROMOZÓMOVÉ NÁLEZY U PÁROV S OPAKOVANOU STRATOU TEHOTENSTVA: RETROSPEKTÍVNA ANALÝZA 249 PÁROV Z REÁLNEJ PRAXE

Cingelová A.[1], Jeremica L.[1,2], Pilná H.[1], Krmelová J.[1], Horák J.[1], Koudová M.[1], Stejskal D.[1]
[1]GNTlabs by GENNET, Praha, ČR
[2]Katedra laboratórnych vyšetrovacích metód v zdravotníctve, Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety v Bratislave

Úvod: Opakovaná strata tehotenstva (RPL) predstavuje heterogénnu reprodukčnú poruchu s multifaktoriálnou etiológiou. Balansované chromozómové prestavby rodičov patria medzi etablované genetické príčiny reprodukčného neúspechu. Cieľom štúdie bolo zhodnotiť diagnostický výťažok a spektrum klinicky významných chromozómových nálezov detegovaných konvenčným karyotypovaním u párov odoslaných s diagnózou N96 podľa MKN-10 v rokoch 2023 – 2026.

Metódy: Retrospektívna analýza zahŕňala 249 párov, teda 498 pacientov, odoslaných na karyotypizáciu pre suspektnú RPL. Detailný počet, charakter a gestačný vek tehotenských strát neboli vzhľadom na retrospektívny charakter štúdie u všetkých párov dostupné. Cytogenetická analýza bola realizovaná z periférnych lymfocytov konvenčným pruhovaním. Priemerný vek žien bol 33,1 roka, mužov 35,6 roka. Benígne chromozómové heteromorfizmy boli z analýzy vylúčené.

Výsledky: Chromozómové nálezy boli identifikované u 21 z 249 párov (8,43 %). Patologický karyotyp bol zistený u 17 žien (6,83 %) a 4 mužov (1,61 %). U žien dominovala gonozomálna mozaika (n = 11; 64,7 %), nasledovaná balansovanými translokáciami (n = 3; 17,6 %), inverziami (n = 2; 11,7 %) a markerovým

chromozómom (n = 1; 5,8 %). U mužov boli identifikované balansované translokácie (n = 2; 50 %), mozaika markerového chromozómu (n = 1; 25 %) a derivovaný chromozóm Y (n = 1; 25 %). Vyšší záchyt u žien bol podmienený predovšetkým gonozomálnymi mozaikami, ktoré boli zaznamenané najmä u starších žien s priemerným vekom 36,8 roka.

Záver: Celkový záchyt klinicky významných chromozómových nálezov dosiahol 8,43 %, pričom frekvencia balansovaných translokácií a inverzií zodpovedala publikovaným údajom pre RPL. Vyšší záchyt bol ovplyvnený najmä zahrnutím gonozomálnych mozaík u žien, ktorých klinická relevancia vyžaduje interpretáciu v kontexte veku, stupňa mozaicizmu a fenotypu. Výsledky podporujú význam konvenčného karyotypovania v reprodukčnej genetike a genetickom poradenstve u párov s reprodukčným neúspechom.

PRÍNOS KONVENČNÉHO KARYOTYPOVANIA AKO SÚČASŤ RUTINNÉHO DIAGNOSTICKÉHO ALGORITMU CHRONICKEJ LYMFOCYTOVEJ LEUKÉMIE

Dobošová J.[1], Babjaková D.[1], Marciňáková A.[1], Blahová A.[2]
[1]Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, s. r. o., Košice
[2]Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, s. r. o., Bratislava

Úvod: Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je geneticky heterogénne B-lymfoproliferatívne ochorenie, ktorého prognóza je výrazne ovplyvnená prítomnosťou cytogenetických a molekulových aberácií. V rutinnej diagnostike sa využíva FISH analýza ako rýchla a cielená metóda detekcie klinicky relevantných chromozómových aberácií v lokusoch DLEU1, LAMP1, ATM a TP53. Molekulová diagnostika je doplnená o stanovenie IGHV mutačného statusu a podľa klinickej indikácie aj TP53 mutačného statusu. Konvenčné karyotypovanie poskytuje globálny pohľad na chromozómovú architektúru ochorenia, ktorý nie je dostupný z cielenej FISH analýzy.

Metódy: Cieľom práce bolo zhodnotiť prínos konvenčného karyotypovania po 72-hodinovej kultivácii periférnej krvi, ktorá sa zaviedla v našom laboratóriu lekárskej genetiky v Medirexe v Košiciach do rutinného diagnostického algoritmu CLL v marci 2025. Retrospektívne sme analyzovali vzorky pacientov vyšetrené v rámci zavedeného diagnostického postupu. Všetky tieto vzorky boli súbežne vyšetrené štandardným FISH panelom, molekulovou analýzou a konvenčným G-pruhovaním chromozómov z kultivovaných buniek. Metóda umožnila paralelné hodnotenie cielene zachytených aberácií spolu s celkovým cytogenetickým profilom.

Výsledky: FISH a molekulová analýza umožnila u časti pacientov detekciu klinicky relevantných chromozómových aberácií v sledovaných lokusoch, pričom konvenčné karyotypovanie odhalilo ďalšie numerické a štruktúrové chromozómové zmeny mimo rozsahu cielenej diagnostiky. V časti prípadov bol identifikovaný komplexný karyotyp, čo poukazuje na významnú heterogenitu cytogenetického profilu CLL. Zavedenie karyotypovania umožnilo rozšírenie diagnostického spektra o informácie o chromozómovej komplexite, ktoré nie sú dostupné z panelovo orientovaných metód.

Záver: Zavedenie konvenčného karyotypovania po 72-hodinovej kultivácii, spolu s FISH a molekulovými vyšetreniami, predstavuje významné rozšírenie rutinného diagnostického algoritmu o dôležitý komplementárny nástroj v manažmente CLL. Globálny pohľad na genomickú architektú-

ru prostredníctvom karyotypizácie prispieva k presnejšej stratifikácii pacientov.

PRERUŠENÁ KONTINUITA – KAZUISTIKA

Harkotová D.[1], Paučinová I.[1], Matúšová M.[2], Žibek Ševčiková L.[2], Pokrivčáková D.[2], Mančiková V.[2], Kováčová E.[1]
[1]Oddelenie lekárskej genetiky FNsP Žilina
[2]Unilabs, Bratislava

Prezentujeme kazuistiku pacientky narodenej v apríli 2025, s horizontálnym nystagmom, výraznou axiálnou hypotóniou, globálnym oneskorením psychomotorického vývinu a faciálnou dysmorfiou. Cytogenetické vyšetrenie preukázalo normálny ženský karyotyp. SNP microarray analýza identifikovala dve susediace heterozygotné delécie v oblasti 11p11.2 o veľkosti 226,7 kb a 3,0 Mb, oddelené krátkym zachovaným segmentom. Delécie zasahovali viaceré OMIM gény vrátane *EXT2, ALX4* a *PHF21A*, pričom prvá deletovaná oblasť zasahovala začiatok génu *EXT2* a druhá jeho koniec. Atypická architektúra nálezu môže zodpovedať komplexnej replikáciou sprostredkovanej prestavbe vzniknutej v rámci jednej mutačnej udalosti.

Rozsah delécií, ako aj klinický obraz pacientky koreloval s fenotypovým spektrom syndrómu Potocki-Shaffer. Ide o raritný contiguous gene mikrodelečný syndróm spôsobený deléciou oblasti 11p11.2. Charakterizovaný je predovšetkým vývinovým oneskorením, intelektovým deficitom, hypotóniou, kraniofaciálnou dysmorfiou a skeletálnymi abnormalitami. V literatúre bolo doposiaľ opísaných menej ako 100 pacientov.

Kazuistika poukazuje na význam SNP microarray analýzy v diagnostike pacientov s neurologickým postihnutím, a podporuje hypotézu replikáciou sprostredkovaného mechanizmu vzniku komplexných chromozómových prestavieb.

RARITNÝ PREJAV MAP SYNDRÓMU – KAZUISTIKA

Hudeková M., Nemčeková D.
Ambulancia lekárskej genetiky Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava

Úvod: MAP syndróm (MUTYH-asociovaná polypóza) je zriedkavé dedičné ochorenie s autozómovo recesívnym typom dedičnosti. Ide o onkogenetický syndróm, pri ktorom sú poškodené obe alely v géne *MUTYH*, ktorý je zodpovedný za opravu DNA mechanizmom bázovej excízie (Base Excision Repair). Hlavným prejavom tohto ochorenia je prítomnosť mnohopočetných adenomatóznych polypov v kolorekte, príp. v žalúdku či duodene. Zriedkavo sa môžu vyskytnúť malignity aj extrakolonicky – v ováriu či endometriu, hepatobiliárnom trakte, močovom mechúre alebo štítnej žľaze.

Kazuistika: V našej kazuistike uvádzame prípad 31-ročnej pacientky, u ktorej bol v jej 17. roku života diagnostikovaný low-grade papilárny urotelový karcinóm močového mechúra. Na Oddelenie lekárskej genetiky Onkologického ústavu sv. Alžbety bola odoslaná v rámci prediktívneho testovania patologického variantu v géne *MUTYH*, ktorý bol potvrdený u jej matky v heterozygotnom stave. Vzhľadom na jej osobnú onkologickú anamnézu sme realizovali širšie genetické vyšetrenie metódou masívneho paralelného sekvenovania (NGS panel génov) so záverom bialelického poškodenia v géne *MUTYH*, s najväčšou pravdepodobnosťou v zloženom heterozygotnom stave.

Záver: MAP-syndróm je vrodené ochorenie, ktoré býva častokrát poddiagnostikované z dôvodu zriedkavých fenotypových prejavov u rodičov (heterozygotných nositeľov patologického variantu). Včasná diagnostika MAP-syndrómu znamená pre pacientku skorú a účinnú endoskopickú, príp. chirur-

gickú prevenciu kolorektálneho karcinómu. Nemenej dôležitým aspektom odhalenia MAP-syndrómu u našej pacientky je následné testovanie a nastavenie manažmentu u jej súrodencov.

VÍCE VZORKŮ, MÉNĚ STRESU: IMPLEMENTACE AUTOMATIZACE V DIAGNOSTICKÉM NGS WORKFLOW NA ÚLG FN OLOMOUC

Janíková M.[1], Kolaříková K.[1], Kratochvílová R.[1], Soukup Vodičková M.[1], Langerová H.[1], Vrtěl P.[1], Filipová H.[1], Trávničková Š.[1], Vodička R.[1], Rožánková Z.[2], Zatloukalová K.[2], Maňáková J.[3], Savara J.[3], Vrtěl R.[1], Procházka M.[1]
[1]Ústav lékařské genetiky, LF UP a FN Olomouc
[2]Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomouc
[3]Ústav imunologie, LF UP a FN Olomouc

Úvod: Ústav lékařské genetiky (ÚLG) Fakultní nemocnice Olomouc má dlouholetou tradici v oblasti sekvenování, od Sangerova sekvenování až po současné masivně paralelní sekvenování (NGS). S neustále rostoucím počtem požadavků na genetická vyšetření a rozšiřováním portfolia panelů – od cílových genů *BRCA1/2* přes onkopanel CZECANCA (226 genů) až po celoexomové sekvenování (WES) – bylo nezbytné přistoupit k zásadní optimalizaci a automatizaci laboratorních procesů.

Metodika: V letech 2024 a 2025 prošlo pracoviště technologickou modernizací zahrnující nové sekvenátory NextSeq 2000 a SURFSeq 5000. Pro zefektivnění přípravy knihoven byla do workflow integrována automatická pipetovací stanice Sciclone G3 NGSx iQ Workstation (PerkinElmer/Revvity). Bioinformatické zpracování a klinická interpretace dat byly sjednoceny pod platformu Franklin (Genoox) umožňující práci s virtuálními panely.

Výsledky: Implementace automatizace a nových sekvenačních protokolů vedla k výraznému navýšení diagnostické kapacity. V oblasti hereditárních nádorových syndromů došlo k téměř 3násobnému zvýšení kapacity (na cca 270 %), kapacita pro celoexomové sekvenování (WES) se prozatím přibližně zdvojnásobila. Využití automatického pipetovacího robota a moderního softwarového vybavení umožnilo laboratoři zvládnout narůstající objem vzorků bez výrazného zvýšení stresu a personální zátěže.

Závěr: Automatizace přípravy knihoven ve spojení s vhodnou vyhodnocovací platformou představuje klíčový nástroj pro moderní diagnostiku. Tyto změny umožnily ÚLG FN Olomouc výrazně urychlit a zjednodušit NGS workflow, zvýšit průchodnost vzorků a udržet vysoký standard poskytované zdravotní péče v oblasti klinické genetiky.

ŠTRUKTÚRNE ABERÁCIE CHROMOZÓMU X V PRENATÁLNEJ DIAGNOSTIKE – X-VIAZANÁ ICHTYÓZA

Kozmér C.[1], Verchovodková V.[1], Landlová D.[1], Eckertová M.[1], Tóthová K.[1] , Tóthová Z.[1], Horváth M.[2], Krištínová D.[2], Rózová I.[2], Križan P.[2]
[1]Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, s. r. o., Bratislava
[2]Lekárska genetika, Gyncare, s. r. o., Bratislava

Genetická diagnostika je kľúčovou súčasťou prenatálnej starostlivosti, pričom jej cieľom je včasná detekcia chromozómových abnormalít a submikroskopických zmien u plodu. Významnú skupinu nálezov tvoria aberácie chromozómu X, ktorých interpretácia môže byť v prenatálnom období náročná najmä vzhľadom na variabilitu klinických prejavov a rozdielny vplyv u plodov mužského a ženského pohlavia.

Naším cieľom bolo analyzovať spektrum a frekvenciu štruktúrnych aberácií chromozómu X, ktoré sme zachytili v prenatálnom období počas päťročného obdobia v laboratóriu Medirex, s. r. o. Zamerali sme sa predovšetkým na nálezy v chromozómovej oblasti Xp22.3. Táto oblasť patrí medzi genomicky nestabilné regióny, ktoré sú predisponované k vzniku rekurentných mikrodelécií a mikroduplikácií v dôsledku prítomnosti segmentálnych duplikácií. Naše výsledky taktiež poukazujú na relatívne častý záchyt aberácií tejto oblasti v rámci molekulárnej a cytogenetickej analýzy plodovej vody. Oblasť Xp22.3 obsahuje aj gén *STS*, ktorý kóduje enzým steroid sulfatázu. Delécia génu *STS* je najčastejšou genetickou príčinou X-viazanej ichtyózy. Tieto nálezy korelujú s extrémne nízkou hodnotou nekonjugovaného estriolu (uE3) v prenatálnom biochemickom skríningu.

Prezentovaná kazuistika poukazuje na význam správnej interpretácie výsledkov prenatálnych skríningových vyšetrení, genetických nálezov a potrebu citlivého a individuálneho prístupu počas genetickej konzultácie.

17 ROKOV PRENATÁLNEJ GENETICKEJ DIAGNOSTIKY V MEDIREXE

Landlová D.[1], Majerová Ľ.[1], Horváth M.[2], Krištínová D.[2], Różová I.[2], Križan P.[2], Minárik G.[3]
[1]Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, s. r. o., Bratislava
[2]Ambulancia lekárskej genetiky, Gyncare, s. r. o., Bratislava
[3]TRISOMYtest, s. r. o., Nitra

Prenatálna diagnostika v priebehu rokov od svojho začiatku prešla mnohými významnými zmenami. Vo svojej práci prezentujeme ako sa menila prenatálna diagnostika v priebehu 17 rokov na našom pracovisku. Od roku 2009, kedy sme začali s dostupnou cytogenetickou analýzou a rýchlou detekciou najčastejších aneuploidií (QF-PCR), sa diagnostika v Medirexe postupne rozšírila o MLPA a arrayCGH, čím sa významne zlepšili záchyty submikroskopických zmien. Od roku 2012 sme k diagnostike z buniek plodovej vody pridali aj diagnostiku choriových klkov, ktorú ako jedno z mála pracovísk na Slovensku rutinne realizujeme dodnes. Prelomovým momentom v prenatálnej diagnostike bolo zavedenie neinvazívneho prenatálneho testovania (NIPT) z krvi tehotnej, od roku 2015 realizované TRISOMYtestom, ktoré významne ovplyvnilo aj následnú invazívnu diagnostiku. Paralelne s NIPT boli do našej praxe postupne implementované ďalšie metodiky rozširujúce portfólio diagnostiky (vyšetrenie génov *DHCR7, CFTR*, RhD-NIPT) a v posledných rokoch je to aj celoexómové sekvenovanie (WES), realizované zatiaľ v obmedzenom počte prísne zvolených prípadov. Na grafickom štatistickom spracovaní prezentujeme ako sa v priebehu rokov významne zvyšuje záchyt patológií ako následok efektívnejších skríningových metód a senzitívnejšej diagnostiky. Interdisciplinárna spolupráca (gynekológ, genetik, laboratórium) a široké portfólio potrebných vyšetrení umožňujú komplexnú, rýchlu a senzitívnu prenatálnu diagnostiku na jednom pracovisku, čo zefektívňuje klinický manažment tehotných žien.

KARDIOAKROFACIÁLNÍ DYSPLASIE 1

Laštůvková J.[1], Peldová P.[2], Dvořáčková N.[3], Kašák F.[4], Pecková A.[1], Čejnová V.[1]
[1]Oddělení lékařské genetiky, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z., Krajská zdravotní, a. s., Česká republika

[2]Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNMH, Fakultní nemocnice Motol a Homolka, Česká republika
[3]Genetika Ostrava, s. r. o., Česká republika
[4]Oddělení dětské kardiologie, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z., Krajská zdravotní, a. s., Česká republika

Úvod: Kardioakrofaciální dysplasie 1 (CAFD1) je velmi vzácné onemocnění, které bylo dosud popsáno pouze v několika rodinách. CAFD1 je způsobena heterozygotními patogenními variantami v genu *PRKACA* a poprvé byla popsána v r. 2020. Onemocnění je charakterizováno vrozenými srdečními vadami typu atrioventrikulárního septálního defektu, anomáliemi končetin zahrnujícími zkrácení končetin, brachydaktylii a postaxiální polydaktylii a faciální dysmorfií, může být přítomno též lehké mentální postižení / opoždění vývoje.

Metody: Vyšetření zárodečných mutací vybraných genů spojených s hereditárním kardiovaskulárním onemocnění metodou NGS – WES (Whole Exom Solution v2 by Sophia Genetics).

Výsledky: Prezentujeme případ 23-leté pacientky, která byla od narození sledována v genetické poradně pro VCC - defekt septa síní typu primum (inkompletní AV kanál), postaxiální polydaktylii na HK i DK, oční vadu, strabismus a lehkou mentální retardaci. U probandky byl zjištěn normální karyotyp 46,XX, MICROARRAY: arr (X,1-22)x2 – normální ženský profil. Na kontroly přestala docházet v 17 letech. Na naše pracoviště se probandka dostala v 17. týdnu 1. gravidity. U plodu byla zjištěna VCC – defekt atrioventrikulárního septa – nebalancovaný kompletní AV kanál s hypoplasií pravé komory a zúžením plicnice.

Vyšetření WES u probandky prokázalo přítomnost pravděpodobně patogenní varianty NM_002730.4(*PRKACA*):c.601G>A (p.Gly201Ser) – class 4. Varianta byla následně potvrzena u plodu v graviditě probandky. Segregační analýzou u rodičů byl prokázán *de novo* původ AD dědičné varianty u probandky a varianta byla reklasifikována na patogenní – class 5. Vzhledem k závažnosti srdeční vady u plodu se probandka rozhodla pro ukončení gravidity.

Závěr: Objasnění etiologie vzácných onemocnění má zásadní význam pro další péči o jedince s těmito onemocněními. Probandka je v současné době opět sledována kardiologem a další graviditu bude plánovat po asistované reprodukci s využitím cílené preimplantační genetické diagnostiky.

MOLEKULÁRNA CHARAKTERIZÁCIA DELÉCIE EXÓNU 48 GÉNU *DMD* V RODINÁCH S MIERNYM DYSTROFINOPATICKÝM FENOTYPOM

Latka S., Perašín J., Slíž I.
Laboratórium lekárskej genetiky, Unilabs Slovensko, s. r. o., Banská Bystrica

Patogénne varianty v géne *DMD* spôsobujú dystrofinopatie s variabilným klinickým fenotypom, pričom delécie a duplikácie exónov predstavujú najčastejšie kauzálne varianty. Cieľom práce bolo molekulárne charakterizovať jednoexónovú deléciu exónu 48 v géne *DMD* v dvoch slovenských rodinách bez zjavného vzájomného príbuzenského vzťahu. Napriek identickému MLPA nálezu boli pomocou qPCR mapovania naznačené rozdielne rozsahy delécií, minimálne 42 kb a 22 kb. Následne výsledky long-range gap PCR identifikovali prítomnosť delécie s minimálnou dĺžkou 42 kb v prvej a 39 kb v druhej rodine. V prvej rodine bola pomocou nested PCR a Sangerovho sekvenovania presne lokalizovaná delécia s rozsahom 42,5 kb zasahujúca exón

48. V druhej rodine nebolo možné spoľahlivo identifikovať body zlomu, avšak prostredníctvom bioinformatickej analýzy oblastí ohraničujúcich prítomnú deléciu bola odhalená 14 bp dlhá mikrohomológia, na základe ktorej je možné predpokladať deléciu s veľkosťou približne 40 kb zahŕňajúcu exón 48 v súlade s výsledkami qPCR mapovania a long-range gap PCR. Z výsledkov práce vyplýva, že identický MLPA nález nemusí byť výsledkom rovnakej molekulárnej udalosti.

KEĎ GAPO NIE JE GAPO: OD FENOTYPU KU GENETICKÉMU ODMASKOVANIU RECESÍVNEJ ALELY

Magyarová D.[1,2], Lukáčová I.[1,2], Eckertová M.[3], Krištínová D.[3,4]

[1]Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, s .r. o., Košice

[2]Ambulancia lekárskej genetiky, Gyncare, a. s., Košice

[3]Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, s. r. o., Bratislava

[4]Ambulancia lekárskej genetiky, Gyncare, a.s., Bratislava

GAPO syndróm (Growth retardation, Alopecia, Pseudanodontia, Optic atrophy; OMIM 230740) je zriedkavé autozómovo recesívne ochorenie spôsobené bialelickými variantmi v géne *ANTXR1*. Celosvetovo sa vyskytuje menej ako 100 prípadov. Prezentujeme pacientku s výraznou rastovou retardáciou a atypickým fenotypom, u ktorej bola identifikovaná kombinácia mikrodelécie a variantu v géne *ANTXR1* vedúca k mechanizmu genetického odmaskovania recesívnej alely.

Štvorročná probandka bola odoslaná na klinicko-genetické vyšetrenie pre disproporčne nízky vzrast. Dieťa sa narodilo v termíne s pôrodnou hmotnosťou 3 000 g a pôrodnou dĺžkou 44 cm. V osobnej anamnéze dominoval predsieňový septálny defekt, laryngomalácia, centrálny hypotonus a nízky vzrast. Aktuálna výška dieťaťa je 87 cm a hmotnosť 13,45 kg, pričom oba parametre sú hlboko pod 3. percentilom. Psychomotorický vývoj je primeraný veku. U probandky sme realizovali cytogenetické vyšetrenie, molekulovo-genetické vyšetrenie metódou Genome Screen a celoexómové sekvenovanie (WES).

Cytogenetickým vyšetrením sme stanovili fyziologický ženský karyotyp 46,XX. Metódou Genome Screen sme identifikovali mikrodeléciu chromozómovej oblasti 2p13.3 veľkosti 571,8 kb v heterozygotnom stave. Segregačnou analýzou sme zistili identickú mikrodeléciu u otca probandky a potvrdili sme jej paternálny pôvod. Celoexómovým sekvenovaním sme detegovali missense variant c.1031C>G; p.(Pro344Arg) v géne *ANTXR1*, klasifikovaný podľa ACMG kritérií ako variant nejasného klinického významu (VUS). Patologické varianty v géne *ANTXR1* sú asociované s nízky vzrastom a tento gén je súčasťou mikrodelécie 2p13.3 na druhom chromozóme. Zvažujeme, že klinický obraz nízkeho vzrastu probandky môže súvisieť s fenoménom genetického odmaskovania recesívnej alely. Segregačnou analýzou sme potvrdili prítomnosť uvedeného variantu u klinicky zdravej matky, čím bola preukázaná *trans* konfigurácia maternálne zdedeného variantu a paternálne zdedenej mikrodelécie. Pacientka nemá alopéciu, viditeľné abnormality mliečneho chrupu ani oftalmologické prejavy typické pre GAPO syndróm.

Potvrdenie *trans* konfigurácie podporuje hypotézu bialelického postihnutia génu *ANTXR1*. Prípad poukazuje na význam spoločnej interpretácie výsledkov genetických

laboratórnych metód (CNV a SNV nálezov) a fenotypu pacientky, čo môže viesť aj k prehodnoteniu vstupných klinických údajov a doplňujúcich klinických vyšetrení. Zároveň rozširuje diskusiu o fenotypovej variabilite ANTXR1-asociovaných ochorení.

PRENATÁLNA DETEKCIA *DE NOVO* PATOGÉNNEHO VARIANTU V GÉNE *KCNB1* POMOCOU ROZŠÍRENÉHO NIPT: PRVÁ SLOVENSKÁ KAZUISTIKA

Michnová A.[1], Ruman Pálová E.[2], Minichová L.[3], Genčík M.[3], Wu Y.[4]
[1]Zentya, s. r. o., Bratislava
[2]OLM – ambulancia lekárskej genetiky, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice
[3]MedGene, s. r. o., Bratislava
[4]BGI Genomics, N.T. Hong Kong

Neinvazívne prenatálne testovanie (NIPT) založené na analýze cirkulujúcej voľnej DNA (cfDNA) v plazme matky predstavuje etablovanú skríningovú metódu na detekciu najčastejších chromozómových aneuploídií. Nová generácia rozšírených NIPT panelov umožňuje neinvazívny skríning vybraných monogénových ochorení, ktoré sú najčastejšie spôsobené *de novo* patogénnymi variantmi v génoch s autozómovo dominantným typom dedičnosti. Prezentujeme kazuistiku 32-ročnej tehotnej pacientky, u ktorej bol v gestačnom veku 12+5 vykonaný neinvazívny skríningový test (NIFTY MONO, zahŕňajúci 202 autozómovo dominantných ochorení). Analýza cfDNA identifikovala v géne *KCNB1* patogénny nonsense variant *c.349C>T, p.(Gln117Ter)* v heterozygotnom stave. Variant vedie k vzniku predčasného terminačného kodónu a skorému ukončeniu translácie. Predpokladaným následkom je degradácia mRNA prostredníctvom mechanizmu nonsense-mediated decay (NMD), ktorá vedie k haploinsuficiencii. Strata funkcie a haploinsuficiencia predstavujú štandardný mechanizmus ochorenia asociovaného s génom *KCNB1*. Patogénne heterozygotné varianty v géne *KCNB1* spôsobujú *Developmental and epileptic encephalopathy 26* (DEE26, OMIM *#616056*), závažné neurovývinové ochorenie charakterizované skorým nástupom epilepsie, oneskorením psychomotorického vývoja a poruchou intelektu. Pozitívny skríningový nález bol potvrdený Sangerovým sekvenovaním príslušného exónu génu *KCNB1* v DNA izolovanej z amniocytov. DNA analýza rodičov potvrdila vznik *de novo* variantu u plodu. Podľa dostupnej literatúry ide pravdepodobne o prvý zdokumentovaný prípad prenatálneho záchytu autozómovo dominantného monogénového ochorenia pomocou rozšíreného NIPT na Slovensku. Táto kazuistika dokumentuje potenciál rozšíreného NIPT pri prenatálnom skríningu vybraných monogénových ochorení. Zároveň zdôrazňuje, že pozitívny skríningový výsledok musí byť potvrdený invazívnym diagnostickým vyšetrením a interpretovaný v kontexte genetického poradenstva.

ZRIEDKAVÝ PRÍPAD SKELETÁLNEJ DYSPLÁZIE, KAZUISTIKA

Mistrík M.[1], Králiková M.[2]
[1]Ambulancia lekárskej genetiky, Unilabs, Spišská Nová Ves
[2]Laboratórium lekárskej genetiky, Unilabs, Bratislava

Na ambulanciu lekárskej genetiky bolo odoslané 4-ročné dievča s nízkym vzrastom a skeletálnou dysplóziou. V rámci diagnostiky sme ako prvý krok okrem karyotypu zvolili panelovú analýzu na podklade WESu. Analýza ukázala podozrenie na zriedkavú formu skeletálnej dysplázie, doplnená segregačná analýza podozrenie potvrdila.

Presná diagnostika umožnila ďalším špecialistom poskytnúť cielenú starostlivosť a spresniť genetické riziko v rodine.

KEĎ PRSTY NEPOČÚVAJÚ...

Panušková Z.[1], Martineková S.[1], Kantarská D.[1], Zelinková H.[2]
[1]Oddelenie lekárskej genetiky, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica
[2]Unilabs Slovensko, s. r. o., Bratislava

Úvod: Charcotova-Marie-Toothova choroba (CMT) predstavuje geneticky heterogénnu skupinu hereditárnych motorických a senzorických neuropatií. Najčastejšou formou je autozomálne dominantne dedičná, pričom druhou najčastejšou je X-viazaná dominantná forma CMTX1 spôsobená patogénnymi variantmi v géne *GJB1*. Muži s týmto ochorením bývajú výraznejšie postihnutí ako ženy. Klinický obraz zahŕňa progresívnu distálnu svalovú slabosť a atrofiu.

Metódy: V našom laboratóriu boli vykonané cytogenetické vyšetrenia z kultivovaných lymfocytov periférnej krvi so stanovením karyotypu. Následne boli realizované cielené molekulovo-genetické vyšetrenia (Unilabs) na prítomnosť familiárneho (maternálneho) patogénneho variantu c.658C>T (p.Arg220Ter) v géne *GJB1*.

Výsledky: Prezentujeme kazuistiku troch súrodencov s pozitívnou anamnézou CMTX1. U ich 29-ročnej matky, ktorá je vyštudovaná huslistka a ochorenie sa u nej manifestuje taktiež poruchou jemnej motoriky rúk, bolo realizované molekulovo-genetické vyšetrenie panelu génov pre hereditárne periférne neuropatie.

Identifikovaný bol heterozygotný X-viazaný patogénny variant c.658C>T, p.(Arg220Ter) v géne *GJB1*. Pacientka od detstva udávala zakopávanie a poruchu chôdze, od 16 rokov je v sledovaní neurológa s postupnou výraznou progresiou symptómov. Zhoršená koordinácia a citlivosť prstov jej v súčasnosti znemožňuje vykonávať jej povolanie, probandka je invalidizovaná.

Pacientka má tri deti, ktoré boli odoslané pediatrom na genetické vyšetrenie. U všetkých bol potvrdený normálny karyotyp bez chromozómových abnormalít. Následne bolo realizované cielené molekulovo-genetické vyšetrenie na prítomnosť familiárneho patogénneho variantu v géne *GJB1*. Segregačná analýza ukázala, že u najmladšej dcéry sa patogénny variant nenachádza, u staršej dcéry bol potvrdený v heterozygotnom stave a u syna v hemizygotnom stave.

Záver: Kombinácia diagnostických metód významne prispieva k presnej diagnostike hereditárnych neuropatií. Umožňuje identifikáciu nositeľov patogénneho variantu v rodine a podporuje personalizovaný manažment pacientov.

„OZVENY PREDKOV" – KAZUISTIKA

Paučinová I.[1], Babjak P.[2], Zelinková H.[3], Vaská A.[3]
[1]Oddelenie lekárskej genetiky FNsP Žilina
[2]Prenatal – ambulancia pre ultrazvuk v gynekológii a pôrodníctve, Žilina
[3]Unilabs Slovensko, s. r. o.

Niektoré príbehy sa nezačínajú v prítomnosti, ale v minulosti – v genetickej informácii, ktorá sa nenápadne prenáša naprieč generáciami. Prezentujeme kazuistiku tehotnej pacientky odoslanej na genetickú konzultáciu pre závažný ultrazvukový nález u plodu v 20. týždni gravidity. Prenatálne ultrazvukové vyšetrenie (19 + 4 g. t.) odhalilo komplexné postihnutie centrálneho nervového systému zahŕňajúce okcipitálnu meningoencefalokélu, lisencefáliu, hydrocefalus internus, agenézu corpus callosum a hypopláziu cerebella.

Rozsah malformácií viedol k indikácii komplexného genetického vyšetrenia, ktoré odhalilo raritné autozómovo recesívne ochorenie. Skutočný príbeh však pokračoval až po podrobnom zostavení rodokmeňa. Dôsledná analýza rodinnej anamnézy odkryla nečakané súvislosti medzi jednotlivými vetvami rodiny a vysvetlila pôvod ochorenia. To, čo sa spočiatku javilo ako izolovaná náhodná udalosť, sa ukázalo byť tichou ozvenou genetického odkazu predkov.

Kazuistika poukazuje na význam komplexnej molekulárno-genetickej diagnostiky v kombinácii s precízne odobratou rodinnou anamnézou. Aj v ére genomiky zostáva rodokmeň nenahraditeľnou súčasťou diagnostického procesu a pripomína, že odpovede na otázky súčasnosti sa niekedy skrývajú v príbehoch minulých generácií.

POSTAXIÁLNÍ POLYDAKTYLIE TYPU A7 ZPŮSOBENÁ HOMOZYGOTNÍ PATOGENNÍ VARIANTOU GENU *IQCE*

Pecková A.[1], Laštůvková J.[1], Tvrdá P.[2]
[1]Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z., Krajská zdravotní, a. s., Oddělení lékařské genetiky, Ústí nad Labem
[2]Laboratoř DNA diagnostiky, Oddělení lékařské genetiky, Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava

Úvod: Postaxiální polydaktylie typu A7 (PAPA7, OMIM #617642) je extrémně vzácné autozomálně recesivní onemocnění způsobené patogenními variantami genu IQCE. Dosud bylo celosvětově popsáno pouze několik desítek pacientů. Klinický obraz vykazuje značnou fenotypovou variabilitu i mezi členy jedné rodiny.

Vyšetření: Vyšetření panelu 1 037 genů asociovaných s vrozenými kostními anomáliemi metodou NGS.

Výsledky: Genetické vyšetření bylo doporučeno u holčičky z první fyziologické gravidity mladých zdravých rodičů pro postaxiální polydaktylii všech končetin a oboustrannou syndaktylii II.–III. prstu nohou. Pomocí cíleného panelu genů asociovaných s vrozenými kostními anomáliemi byla prokázána homozygotní patogenní varianta c.895_904del, p.(Val301SerfsTer8) v genu IQCE, která vysvětluje fenotyp pacientky a potvrzuje diagnózu postaxiální polydaktylie typu A7. Segregační analýza potvrdila heterozygotní přenašečství této varianty u obou rodičů. Rekonstrukční chirurgická léčba vrozených malformací proběhla bez komplikací. Ostatní somatický i psychomotorický vývoj probíhá přiměřeně věku.

Závěr: Kazuistika rozšiřuje spektrum pacientů s postaxiální polydaktylií typu A7 způsobenou patogenní variantou genu IQCE a potvrzuje přínos panelového NGS vyšetření u vrozených malformací končetin. Identifikace kauzální varianty umožnila přesné genetické poradenství včetně stanovení 25 % rizika opakování onemocnění v každé další graviditě a vytvořila předpoklady pro cílenou prenatální diagnostiku i preimplantační genetické testování (PGT-M), které rodiče plánují využít při dalším reprodukčním plánování.

TOXICKÝ ÚČINOK VITAMÍNU D – KAZUISTIKA

Poulová S.[1], Giertlová M.[1,2,3], Dluholucký M.[1,4], Giblák B.[1,4], Lysinová M.[1,5], Okáľová K.[1,6], Skalická K.[7]
[1]II. detská klinika SZU, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Banská Bystrica
[2]Ambulancia lekárskej genetiky, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Banská Bystrica

[3]Neurologická klinika, Lekárska fakulta, Univerzita P. J. Šafárika v Košiciach
[4]Ambulancia pediatrickej nefrológie, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Banská Bystrica
[5]Ambulancia pediatrickej endokrinológie a diabetológie, porúch látkovej premeny a výživy, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Banská Bystrica
[6]Ambulancia pediatrickej neurológie, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Banská Bystrica
[7]Laboratórium klinickej a molekulovej genetiky LF UK a NÚDCH Bratislava

Gén *CYP24A1* kóduje mitochondriálny enzým 1,25-dihydroxyvitamín D3 24-hydroxylázu, ktorý katalyzuje degredáciu 1,25-dihydroxyvitamínu D3 na neaktívne metabolity. Reguláciou hladiny vitamínu D tak zabezpečuje homeostázu vápnika a zabraňuje prejavom toxického účinku vitamínu D v organizme. Bialelické varianty v géne *CYP24A1* sú asociované s infantilnou hyperkalciémiou 1 (OMIM# 143880).

Prezentujeme kazuistiku 13-ročnej pacientky, ktorá bola pôvodne ako 7-mesačná hospitalizovaná pre závažnú hyperkalciémiu, hypermagneziémiu, hypervitaminózu D s USG verifikovanou nefrokalcinózou III. stupňa. Odvtedy nefrologicky dispenzarizovaná pre rozvoj CKD na podklade bilaterálnej medulárnej nefrokalcinózy III. stupňa s prevažne uspokojivými laboratórnymi výsledkami a dobrým klinickým stavom pacientky, v terapii obmedzované podávanie vitamínu D a minerálových prípravkov s obsahom vápnika.

DNA analýza NGS panelu génov pre hyperkalciémiu, nefrokalcinózu a CKD potvrdila u probandky v géne *CYP24A1* missense patogénny variant c.443T>C p.(Leu148Pro) a missense variant nejasného významu c.823T>C p.(Trp275Arg) v zloženom heterozygotnom stave. Segregačná analýza potvrdila prítomnosť identifikovaných variantov v trans konfigurácii, variant c.443T>C p.(Leu148Pro) zdedený od matky a variant c.823T>C p.(Trp275Arg) od otca.

Stanovenie mutácie v géne *CYP24A1* má klinický význam v ďalšom manažmente pacientky – obmedzením príjmu vitamínu D môžeme predchádzať rozvoju symptomatickej hyperkalciémie a zhoršovaniu prejavov nefrokalcinózy.

KEĎ FENOTYP NESTAČÍ: ÚLOHA CELOEXÓMOVÉHO SEKVENOVANIA V DIAGNOSTIKE VEĽMI ZRIEDKAVÉHO OCHORENIA

Purgatová A.[1], Horváth M.[1,2], Krištínová D.[2], Eckertová M.[1], Majerová Ľ.[1], Križan P.[2]
[1]Oddelenie lekárskej genetiky, MEDIREX, s. r. o., Bratislava
[2]Ambulancia lekárskej genetiky, Gyncare, a. s., Bratislava

Bohring-Opitzov syndróm je autozómovo dominantné ochorenie spôsobené mutáciami v géne *ASXL1*. Jeho odhadovaná incidencia je < 1 : 1 000 000 živonarodených detí, čím sa zaraďuje medzi veľmi zriedkavé (*ultra rare*) ochorenia. Odhaduje sa, že doteraz bolo celosvetovo identifikovaných iba 150 – 200 pacientov, pričom podľa údajov z NCZI je naša probandka prvým diagnostikovaným prípadom na Slovensku. Charakteristickým prejavom tohto ochorenia je kraniofaciálna dysmorfia, prenatálna a postnatálna rastová retardácia, oneskorenie psychomotorického vývoja, mentálna retardácia ťažkého stupňa a hypotonicko-spastický neurologický obraz s charakteristickým držaním horných končatín (tzv. BOS posture).

Prezentujeme kazuistiku probandky, u ktorej bola v detstve klinicky stanovená diagnóza Cornelia de Lange syndróm.

Symptómy probandky sa prekrývajú s fenotypovým spektrom Cornelia de Lange syndrómu ako aj Bohring-Opitzovho syndrómu. Cornelia de Lange syndróm je najčastejšie spôsobený mutáciami v géne *NIPBL*, menej často v génoch *SMC1A, SMC3* a *HDAC8*. Indikovali sme celoexómové sekvenovanie (WES), ktorým sme u probandky identifikovali variant v géne *ASXL1* (c.4243C>T; p.Arg1415*). Na základe rozšíreného molekulárno-genetického vyšetrenia sa nám podarilo stanoviť definitívnu genetickú diagnózu pacientky.

Úspešná revízia prípadu a doplnenie WES analýzy podčiarkuje nevyhnutnosť celoexómového sekvenovania v diferenciálnej diagnostike raritných ochorení. Segregačná analýza uvedeného variantu v géne *ASXL1* u rodičov probandky je zároveň nevyhnutná pre definitívne stanovenie modality dedičnosti ako aj rizika rekurencie v rodine. Tento krok má bezprostredný klinický význam v kontexte odporučenia adekvátneho a individuálneho manažmentu reprodukčných plánov príbuzných.

METODICKÁ OPTIMALIZÁCIA PRÍPRAVY A CHARAKTERIZÁCIE BIOTINYLOVANÝCH DNA PRÓB PRE HYBRIDIZAČNÉ TECHNOLÓGIE

Sedláčková T.[1,2], Rusňáková D.[1,2], Halmová D.[1], Ďuranová T.[2,3], Kubáňová M.[2,3], Kajsík M.[2], Budiš J.[1,2], Szemes T.[1,2]
[1]Geneton, s. r. o., Bratislava
[2]Vedecký park Univerzity Komenského, Bratislava
[3]Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

Úvod: Biotinylované DNA próby predstavujú kľúčový nástroj v širokom spektre molekulárno-biologických aplikácií vrátane cieleného záchytu sekvencií, hybridizačných esejí a selekcie špecifických fragmentov pre vysokokapacitné sekvenovanie (NGS). Efektivita týchto metód výrazne závisí od homogenity, dĺžkovej distribúcie a výťažnosti pripravených prób. Cieľom práce bola systematická optimalizácia fyzikálnych a enzymatických parametrov pri príprave biotinylovaných DNA prób zo zmesných genómových vzoriek.

Metódy: Genómová DNA bola izolovaná zo zmesných vzoriek a následne fragmentovaná ultrazvukovou sonikáciou s cieľom získať definované dĺžkové spektrum v rozsahu 150 – 1 000 bp. Pre dosiahnutie požadovanej dĺžkovej distribúcie boli testované rôzne podmienky fragmentácie v kombinácii s jednokrokovým a dvojkrokovým čistením pomocou magnetických častíc. Fragmentovaná dsDNA bola denaturovaná a podrobená biotynilácii pomocou enzymatických prístupov. Kontrola kvality, koncentrácie a dĺžkového profilu prób bola realizovaná pomocou fluorescenčnej kvantifikácie (Qubit) a kapilárnej elektroforézy na čipe (Agilent Bioanalyzer). Funkčnosť a výťažnosť prób bola následne verifikovaná v modelových hybridizačných systémoch.

Výsledky: Optimalizáciou sonikačných parametrov a čistiacich protokolov sa podarilo dosiahnuť vysokú reprodukovateľnosť dĺžkových profilov prób. Výsledky ukázali, že selektívne čistenie pomocou magnetických guličiek efektívne eliminuje nežiaduce krátke fragmenty a zvyšuje homogenitu vzorky. Testované podmienky biotinylácie a následnej eliminácie nezabudovaného biotínu zabezpečili vysokú väzbovú kapacitu prób k streptavidínovým nosičom bez výrazných materiálových strát.

Záver: Vyvinutý a optimalizovaný protokol umožňuje stabilnú a reprodukovateľnú prípravu biotinylovaných DNA prób s definovanou dĺžkovou distribúciou z genómovej DNA. Získané metodické poznatky vytvárajú univerzálny základ pre využitie takto pripravených prób v pokročilých hybridizačných a sekvenačných workflow.

Poďakovanie: *Táto práca vznikla vďaka finančnej podpore Agentúry na podporu výskumu a vývoja (APVV-23-0601).*

O DYSTROFIÁCH ROHOVKY A GÉNE *SLC4A11* – KAZUISTIKA

Tománková I.[1], Drenčáková P.[1], Chovančáková A.[2], Zelinková H.[3], Vaská A.[3]
[1]Ambulancia lekárskej genetiky Unilabs, Košice
[2]Detská očná a strabologická ambulancia UNLP v Košiciach
[3]Laboratórium lekárskej genetiky Unilabs, Bratislava

Gén *SLC4A11* sa spája s dvoma autozómovo recesívnymi ochoreniami, a to s kongenitálnou hereditárnou endoteliálnou dystrofiou rohovky (CHED) a Harboyan syndrómom. CHED je ochorenie manifestujúce sa od narodenia a vedie k vážnemu postihnutiu zraku. Vyskytuje sa častejšie v populácii s konsangvinnými rodinami. Pri oboch ochoreniach je prítomná dystrofia rohovky a pri Harboyan syndróme sa spája aj so senzorineurálnym postihnutím sluchu. Dystrofia rohovky je charakteristická bilaterálnym, symetrickým, nezápalovým edémom rohovky, ktorý je modro-sivej farby, vytvára na rohovke opacity mliečneho skla a je prítomný od narodenia. Edém rohovky postupne progreduje od jemného edému bez vezikúl až po subepiteliálnu tvorbu vezikúl. Nálezy na rohovke sú rovnaké pri CHED aj pri Harboyan syndróme. Senzorineurálna porucha sluchu sa zvykne pri Harboyan syndróme prejaviť až po rozvoji rozprávania u detí, medzi 2. – 33. rokom života. Liečba spočíva v operačnom riešení, keratoplastike.

Na našu ambulanciu bola očnou lekárkou odoslaná pacientka s podozrením na kongenitálnu dystrofiu rohovky. Okolo 6. mesiaca veku si mamka všimla preklipkávanie očami a zatienenie rohovky. Predsegmentové OCT ukázalo v prednej štruktúre rohovky dezorganizované vlákna rohovky, ktoré nemali lamelárnu štruktúru, epitel bol zachovaný. Objektívnym očným vyšetrením bol zistený edém epitelu rohovky, rohovky mali zníženú transparenciu v celom rozsahu.

Celoexómovým vyšetrením podľa HPO termínov bola u probandky nájdená pravdepodobne patogénna delécia génu *SLC4A11* a pravdepodobne patogénny variant c.379G>A p.(Glu127Lys) v heterozygotnom stave v géne *SLC4A11*. Segregačná analýza potvrdila maternálny pôvod delécie génu *SLC4A11* a paternálny pôvod patogénneho variantu. U probandky sme potvrdili ochorenie kongenitálna hereditárna endoteliálna dystrofia rohovky s možným rozvojom Harboyan syndrómu a senzorineurálnej poruchy sluchu. Podľa súčasnej literatúry sa uvažuje o súvislosti niektorých raritných heterozygotných variantov v géne *SLC4A11* s late-onset ochorením Fuchsova endoteliálna dystrofia rohovky (FED). Ide o geneticky heterogénne ochorenie s autozómovo dominantným typom dedičnosti, prejavujúce sa okolo 5tej dekády života. Vzhľadom na túto skutočnosť sa ponúka otázka, či aj rodičia probandky sú ohrození dystrofiou rohovky.

SÍCE ZAČNE, ALE NEDOKONČÍ

Tomášová R., Kováčová E., Harkotová D., Paučinová I.
Oddelenie lekárskej genetiky FNsP Žilina

Prezentujeme prípad pacienta odoslaného na genetickú konzultáciu pre mužskú infertilitu. Po rozbore genealógie a zisteným skutočnostiam sme indikovali cytogenetické vyšetrenie. Analýza chromozómov v kombinácii s FISH metódou odhalili zaujímavé nálezy a výsledky, ktoré prispeli k objasneniu genetickej príčiny klinického stavu. Ich interpretácia a význam budú opísane v kazuistike.

NAŠE ZKUŠENOSTI S RUTINNÍM EXOMOVÝM SEKVENOVÁNÍM A HODNOCENÍM CELOEXOMOVÝCH DAT ZA POUŽITÍ VYHODNOCOVACÍ APLIKACE FRANKLIN (GENOOX) V MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ LABORATOŘI, GNTLABS BY GENNET

Urbanová M., Hrabíková M., Soldatova I., Král J., Hovhannisyan M., Vlčková R., Černá L., Jelínková S., Hodúlová M., Bittóová M., Koudová M.
Molekulárně genetické laboratoř GNTlabs by GENNET, s.r.o.

Úvod: K analýze exomových vyšetření jsme od začátku roku 2024 začali na našem pracovišti používat celoexomové sekvenování (WES) a aplikaci Franklin, Genoox, pro sekundární a terciární analýzu. Dohromady tvoří dobrý nástroj pro vyhledávání zárodečných variant v genech asociovaných s pacientskými HPO termy.

Metoda: K přípravě knihoven používáme WES panel od Twist Bioscience (Exome 2.0 VCGS). Práci nám usnadňují tři automatizované pipertovací stroje CyBio Felix (Analytik Jena), které umožňují zpracovat standardně 192 (ale až 384) vzorků týdně. Knihovny sekvenujeme na platformě NovaSeq X Plus s flowcellou 10B (Illumina). Primární výstupní data z NovaSeq X Plus analyzuje software DRAGEN (FPGAtechnology). Sekundární a terciární analýzu provádí aplikace Franklin (Genoox). Aplikace Franklin je univerzální nástroj sloužící k hodnocení celoexomových dat s využitím obsáhlé databáze a umělé inteligence. Pomáhá rychle dospět k závěru o klinickém dopadu nalezených variant.

Výsledky: Celkem jsme za roky 2024-2025 vyšetřili 959 pacientů na celoexomové vyšetření. Jednalo se o 577 případů (singly, dua, tria). 156 případů z nich tvořilo prenatální klinický exom, kde jsme našli kauzální nález v 17,3 %. 421 případů z nich tvořilo postnatální klinický exom, kde jsme našli kauzální nález v 24,7 %.

Závěr: Úspěšnost nalezení kauzální varianty přímo souvisí s přesnou definicí fenotypů. Znalost správné diagnózy je zásadní pro budoucnost plodu i páru, probanda a dalších rodinných příslušníků. Rádi bychom představili postup zpracování našich vyšetření za použití celoexomového sekvenování a ukázali zajímavé kazuistiky našeho exomového vyšetření.

SVEDČÍ *DE NOVO* VARIANT C.83G>T P. (ARG28LEU) V GÉNE ACTG1 O BARAITSEROVOM-WINTEROVOM SYNDRÓME TYPU 2?

Vasil M.[1], Zelinková H.[1], Vaská A.[1], Bašistová K.[1], Gáborová K.[1], Lukačovičová I.[1], Štofčíková M.[2], Repovský A.[2], Fedorčáková M.[3]
[1]Unilabs Slovensko, s. r. o.
[2]Diagnosticum, s. r. o., Humenné
[3]Detská neurologická ambulancia, Humenné

Autori opisujú nález pacienta, kde predpokladajú, že dovoľuje uvažovať o BRWS2, podľa podkladov publikovaných v OMIM (# 614583). Nález tiež rozširuje fenotypové spektrum BRWS2 o nález atrofie mozočka. Identifikovaný *de novo* variant c.83G>T p.(Arg28Leu) v géne *ACTG1* je v kontexte kli-

nického obrazu hodnotený ako pravdepodobne patogénny a podporuje diagnózu Baraitserovho-Winterovho syndrómu typu 2.

PATOGENNÍ VARIANTY V GENU *PPOX* U ČESKÝCH PACIENTŮ S PORFYRIÍ VARIEGATA

Záhoráková D.[1], Kučerová J.[1], Medek K.[1], Puchmajerová A.[1], Brůha R.[2], Zeman J.[1], Martásek P.[1]
[1]Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika
[2]IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Úvod: Porfyria variegata (PV) je vzácná autozomálně dominantní akutní jaterní porfyrie způsobená sníženou aktivitou protoporfyrinogen oxidázy, sedmého enzymu biosyntetické dráhy hemu. Klinicky se projevuje kožní fotosenzitivitou, akutními neuroviscerálními symptomy nebo jejich kombinací. Diagnóza vychází z charakteristických biochemických nálezů a je potvrzena průkazem patogenní varianty v genu PPOX. Vzácně může být onemocnění způsobeno bialelickými variantami v genu PPOX, které vedou k časné manifestaci velmi závažného fenotypu. Cílem práce je shrnout molekulárně genetické nálezy u 10 nepříbuzných probandů s potvrzenou diagnózou PV.

Metody: Molekulárně genetická analýza genu PPOX byla provedena sekvenováním kódujících exonů a přilehlých intronových oblastí. Identifikované varianty byly klasifikovány podle doporučení ACMG/AMP. U příbuzných probandů bylo provedeno cílené vyšetření zaměřené na detekci familiární kauzální varianty.

Výsledky: Celkem bylo identifikováno 9 různých patogenních variant, z toho 3 missense varianty, 3 varianty vedoucí k předčasnému ukončení translace a 3 varianty ovlivňující sestřih. Nejčastěji zastoupenou variantou byla c.616+1G>A. U dvou probandů byla zjištěna vzácná bialelická forma PV. Rodinné testování umožnilo identifikaci dalších asymptomatických nosičů s rizikem rozvoje příznaků onemocnění.

Závěr: Molekulárně-genetické vyšetření genu PPOX je nezbytnou součástí diagnostiky porfyrie variegata. Včasné stanovení genetické příčiny umožňuje genetické poradenství a prevenci vyvolávajících faktorů akutních porfyrických atak. Vyšetření příbuzných pacientů umožňuje odhalení asymptomatických nosičů, kteří mohou díky informovanosti o své genetické predispozici dodržovat preventivní opatření a vyhýbat se známým vyvolávajícím faktorům porfyrických příznaků.

Práce byla podpořena grantovým projektem RVO-VFN 64165.

Piatok 9. október 2026

KLINICKÁ GENETIKA I – KAZUISTIKY

ČO NÁM (NE)POVIE NGS A ČO ODHALÍ STR: RARITNÝ PRÍPAD PARTENOGENETICKÉHO CHIMERIZMU

Baldovič M.[1,2], Durišová K.[1], Vogelová S.[3], Bľandová G.[1], Krasňanská G.[4], Eliaš V.[1], Laurová R.[1], Ďurišová P.[1], Konečný M.[4]
[1]Laboratórium genomickej medicíny, AGEL Gen, Univerzitný vedecký park Univerzity Komenského, Bratislava

[2]Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Bratislava
[3]Ambulancia lekárskej genetiky AGEL Gen, Nitra
[4]Katedra biológie, Fakulta prírodných vied, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave, Trnava

Partenogenetický chimerizmus predstavuje mimoriadne zriedkavý genetický jav, pri ktorom jedinec obsahuje dve geneticky odlišné bunkové línie vzniknuté z jedného oocytu s endoduplikovaným materským genómom tesne pred oplodnením dvoma spermiami. Diagnostika tohto typu chimerizmu je vzhľadom na jeho raritu a genetickú komplexnosť náročná. Prezentujeme prípad 11-ročnej pacientky s negatívnou rodinnou anamnézou genetických ochorení a normálne vyvinutými ženskými vonkajšími genitáliami, odoslanej na genetické vyšetrenie pre podozrenie na aortopatiu a kolagenopatiu. Cytogenetické vyšetrenie odhalilo mozaiku 46,XX/46,XY v pomere 57:43. Na potvrdenie pôvodu jednotlivých bunkových línií bola vykonaná analýza X-STR a autozomálnych STR markerov z DNA izolovanej z periférnej krvi a bukálneho steru vrátane rodičovských vzoriek. Vo všetkých X-STR lokusoch bola identifikovaná jediná materská alela. Z 23 analyzovaných autozomálnych STR lokusov bolo 18 informatívnych, pričom vo všetkých bola prítomná iba jedna materská alela a maximálne tri alely na lokus. Odhadnutý pomer hlavných a vedľajších genotypov bol 59 : 41 v periférnej krvi a 89 : 11 v bukálnom stere. Výsledky vylúčili mikrochimerizmus po zaniknutom dvojčati a podporili diagnózu XX/XY partenogenetického chimerizmu pozostávajúceho z dvoch odlišných otcovských a jedného zdvojeného materského genómu. Prípad poukazuje na význam STR analýzy pri diagnostike chimerizmu, keďže samotná SNP analýza neumožňuje spoľahlivú klasifikáciu jeho pôvodu.

DEFICIT TYMIDINKINÁZY 2 (TK2D) – LIEČITEĽNÁ MITOCHONDRIÁLNA MYOPATIA

Giertlová M.[1,2], Trúsiková E.[3], Okáľová K.[3], Poulová S.[2], Zelinková H.[4], Matúšová M.[4]
[1]Neurologická klinika, Lekárska fakulta, Univerzita P. J. Šafárika v Košiciach
[2]Ambulancia lekárskej genetiky, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou v Banskej Bystrici
[3]Ambulancia pediatrickej neurológie, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou v Banskej Bystrici
[4]Laboratórium lekárskej genetiky, Unilabs Slovakia, s. r. o., Bratislava

Prezentujeme unikátnu kazuistiku pacientky detskej formy mitochondriálnej myopatie spojenej s deficitom tymidínkinázy, u ktorej bola úspešne začatá liečba deoxynukleotidmi (Kegevvi). Deficit timidínkinázy (gén *TK2,* AR dedičnosť) je ultravzácny myopatický typ Mitochondriálneho deplečného syndrómu 2 resp. s mhohopočetnými deléciami v mtDNA (OMIM #609560). Extramuskulárne prejavy v zmysle encefalopatie a kardiomyopatie sú pozorované najmä pri infantilnej forme ochorenia.

Enzým TK2 zohráva kľúčovú úlohu v dráhe recyklácie pyrimidínových deoxynukleotidov prostredníctvom fosforylácie deoxythymidínu (dThd) a deoxycytidínu (dCtd). Pri nedostatku TK2 dochádza k narušeniu rovnováhy mitochondriálnych deoxynukleozidtrifosfátov, čo spôsobuje poruchy replikácie mtDNA. TK2d sa môže

prejavovať buď ako kvantitatívna porucha mtDNA (úbytok mtDNA), kvalitatívna porucha charakterizovaná chybami počas replikácie mtDNA, ktoré vedú k viacerým deléciám mtDNA, alebo ako kombinácia oboch. Závažnosť ochorenia úzko súvisí s počtom kópií mtDNA v svalovom tkanive, čo vedie k plynulému spektru klinických prejavov od infantilnej formy s rapídnou progresiou až po neskoré formy s miernejším priebehom. Vzhľadom na progresívny charakter ochorenia dochádza u neliečených pacientov k predčasnému úmrtiu.

U našej pacientky bola rodičmi pozorovaná svalová slabosť od 5. roka života. Neurologické vyšetrenie potvrdilo ľahký myopatický nález v EMG, hyperCKémiu a hyperlatacidémiu. V klinickom obraze bol prítomný myopatický syndróm s pozitívnym Gowersovým príznakom, axiálna a pletencová svalová slabosť, skolióza a hypermobilita. Panelovým sekvenovaním sme u pacientky potvrdili prítomnosť známeho patogénneho variantu c.416C>T p.(Ala139Val) v géne *TK2* (NM_004614.5). U pacientky bola schválená liečba pyrimidínovými nukleozidmi doxecitínom a doxribtimínom (Kegevvi) ešte v rámci sústrastného programu. Liek Kegevvi bol pre liečbu deficitu tymidinkinázy schválený Európskou liekovou agentúrou v roku 2026. Naša kazuistika potvrdzuje význam včasnej genetickej diagnostiky neuromuskulárnych ochorení.

DLOUHÁ CESTA K DIAGNOZE 3

Gřegořová A.[1], Nosková L.[2]
[1]ÚKMPLG FN Ostrava
[2]VFN Praha

Náš příběh začal narozením chlapečka s atypickým tvarem lbi - nález odpovídal předčasnému srůstu metopického švu, nález vyžadoval operační intervenci. Iniciálně odpovídal vývoj dítěte širší věkové normě, rodinná anamnéza byla negativní, jen u maminky byla nápadná čelní oblast. O 3 roky později se narodil druhý chlapec s podobným fenotypem. O graviditě jsme nevěděli.

U chlapců byla indikována DNA analýza tehdy dostupných genů pro kraniosynostozy (*FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST1, MSX2*) bez nálezu patogenní varianty. Následně provedena celogenomová array, která bez patogenní mikrodelece či mikroduplikace.

Postupně bylo patrno, že se PMV obou chlapců odkloňuje od normy, stává se opožděným.

Rodina zařazena na WES v rámci výzkumného projektu týmu p .prof. S. Kmocha, AZV č.NU23-07-00281, kdy výsledky přinesly odpověď předčasného srůstu metopického švu i opožděného vývoje obou chlapců.

Projekt AZV č.NU23-07-00281

PARCIÁLNA MATERNÁLNA UPD11 U PLODU S POČETNÝMI ANOMÁLIAMI

Lenhartová N.[1], Kršiaková J.[1], Mitrušková B.[1], Tomka M.[2], Petrovič R.[2]
[1]Oddelenie lekárskej genetiky, Ústav klinickej imunológie a lekárskej genetiky, Univerzitná nemocnica Martin
[2]Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky – Centrum zriedkavých genetických chorôb

Úvod: V nasledujúcej kazuistike opisujeme prípad plodu z prvej gravidity s ťažko patologickým prenatálnym nálezom. Matka bola odoslaná na prenatálnu genetickú diagnostiku pre nález početných anomálií plodu na USG vyšetrení v prvom trimestri (nuchálny edém, absencia nosových kostí,

VSD, susp. koarktácia aorty, IUGR). Integrovaný biochemický skríning bol vysoko pozitívny na riziko trizómie 21 (> 4 : 5), trizómie 18 (1 : 8) a trizómie 13. Suponovaná bola tiež monozómia X, a triploídia plodu. Metodikou qPCR nebola potvrdená trizómia uvedených rizikových chromozómov, Trisomy test XY bol negatívny. Pacientka absolvovala amniocentézu v 17 t.t. a ďalšiu genetickú diagnostiku.

Metódy a výsledky: Metodikou aCGH bola u plodu diagnostikovaná duplikácia chromozómovej oblasti 11p15.5-p15.1 o veľkosti 19 Mb, zahŕňajúca kritickú imprintovanú oblasť pre BWS/SRS. MS-MLPA potvrdila abnormálny metylačný profil v zmysle duplikácie maternálnej alely – nález zodpovedajúci diagnóze Silver-Russel syndróm. Karyotypizáciou buniek z plodovej vody bola zároveň identifikovaná nevyvážená translokácia, s časťou krátkeho ramena chromozómu 11 translokovanou na chromozóm 1 v telomerickej oblasti 1q44, čím vznikol derivovaný chromozóm 1 s obrazom parciálnej trizómie 11 maternálneho pôvodu.

Záver: U plodu s početnými anomáliami detegovanými USG vyšetrením v I. trimestri a s vysoko pozitívnym výsledkom integrovaného biochemického skríningu pri negatívnom výsledku NIPT bola ako príčina patologického prenatálneho nálezu identifikovaná parciálna trizómia chromozómu 11, zahŕňajúca imprintované regióny pre BWS/SRS. Maternálna UPD11 je v etiológii Silver-Russelovho syndrómu vzácna, pričom kauzálne duplikácie oblasti 11q15.5 boli v literatúre opisované ako následok balansovaných translokácii maternálneho pôvodu. V našom prípade sa však duplikácia 11p15.5 u matky plodu nepotvrdila.

MRPL34 – NOVÝ GÉN PRE KOMBINOVANÝ DEFICIT OXPHOS

Škopková M.[1], Štufková H.[2], Brennerová K.[3], Andrésová A.[1], Hnízda A.[2], Křížová J.[2], Volfová N.[2], Hromníková D.[1], Borecká S.[1], Vanisová M.[2], Zeman J.[2], Honzík T.[2], Tesařová M.[2], Gašperíková D.[1], Hansíková H.[2]
[1]Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava
[2]Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
[3]Detská klinika NÚDCH a LF UK, Bratislava

Mitochondriálne ribozómy (mitoribozómy) sú zodpovedné za transláciu proteínov kódovaných mitochondriálnou DNA (mtDNA), ktoré sú následne kľúčovou súčasťou komplexov oxidatívnej fosforylácie (OXPHOS). Mitoribozómy cicavcov pozostávajú z malej 28S (mt-SSU) a veľkej 39S podjednotky (mt-LSU). Mt-SSU obsahuje 12S rRNA a 30 mitochondriálnych ribozomálnych proteínov (MRP), zatiaľ čo mt-LSU obsahuje 16S rRNA, 52 MRP a mitochondriálnu tRNAVal. Mutácie v týchto komponentoch mitoribozómov môžu byť jednou z príčin mitochondriálnych ochorení.

V štúdii uvádzame prípad pacientky manifestujúcej sa závažnou laktátovou acidózou v skorom dojčenskom veku, svalovou hypotóniou, zaostávaním v psychomotorickom vývoji, poruchou rastu a ovariálnou dysfunkciou, u ktorej sme hneď v úvode diferenciálnej diagnostiky predpokladali poruchu energetického metabolizmu. Sekvenovaním celého exómu bol identifikovaný nový homozygotný variant v géne *MRPL34* (c.242G>C, p.Arg81Pro) kódujúcom jeden z proteínov tvoriacich štruktúru mt-LSU. Ochorenie spojené s mutáciami v tomto géne zatiaľ nebolo opísané. Našim cieľom bolo preveriť kauzalitu tohto variantu a širšie charakterizovať jeho vplyv na funkciu mitochondrií. Proteomická analýza fibroblastov pacienta

ukázala znížené hladiny MRPL34 a podjednotiek cytochróm c oxidázy kódovaných mtDNA. Analýza mitochondriálnej siete preukázala významnú fragmentáciu a elektrónová mikroskopia odhalila abnormálne mitochondrie so zníženým počtom krist. Vo fibroblastoch pacienta sme detegovali aj zníženú hladinu mtDNA. Biochemické analýzy preukázali zníženú úroveň mitochondriálnej translácie a kombinovaný deficit komplexov OXPHOS I, IV a V. Komplementáciou funkčným MRPL34-WT vo fibroblastoch pacientky došlo k obnoveniu aktivity komplexu IV, zatiaľ čo MRPL34-R81P túto aktivitu nekomplementoval – čo potvrdilo funkčný vplyv tohto variantu. Modelovanie mitoribozómu naznačilo, že táto substitúcia môže narušiť stabilitu mitoribozómov a zvýšená hladina 16S rRNA naznačuje poruchu v priebehu zostavovania komplexu veľkej podjednotky mitoribozómu.

Naše zistenia podporujú význam patogénnych variantov v *MRPL34* ako príčiny mitochondriopatií a odhaľujú ich kľúčovú úlohu v mitochondriálnej translácii.

Práca bola realizovaná z grantových prostriedkov: RVO-VFN-64165, UNCE/24/MED/022, Cooperatio 207040-1 Pediatrics, APVV-22-0257, BBMRI.sk a NU22-01-00499.

PRPS1 P.(SER169LEU): JEDNA VARIANTA – DVĚ ONEMOCNĚNÍ?

Zikánová M.[1], Škopová V.[1], Barešová V.[1], Tan WH[2], Parent X.[3], Messer L.[4]
[1]Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN, Praha
[2]Boston Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA
[3]Laboratoire de Biochimie, Hôpitaux Civils de Colmar, Colmar, France
[4]Rheumatology Department, Civilian Hospitals Colmar, Colmar, Alsace, France

Úvod: Gen *PRPS1* kóduje fosforibosylpyrofosfát syntetázu 1 (PRPS1), klíčový regulační enzym purinového metabolismu. Patogenní varianty v genu *PRPS1* jsou spojeny s X-vázaným onemocněním s širokým fenotypovým spektrem zahrnujícím jak deficit enzymu, tak jeho superaktivitu. Cílem práce bylo charakterizovat klinické a molekulární souvislosti varianty PRPS1(NM_002764.4):c.506C>T p.(Ser169Leu) u dvou pacientek s výrazně odlišným fenotypem.

Metody: Byla analyzována klinická, biochemická a molekulární data pacientek. Funkční dopad varianty byl zjišťován pomocí rekombinantních proteinů exprimovaných v *E. coli*. U jedné pacientky byla dále provedena analýza alelové exprese metodou RNA sekvenování ve fibroblastech a krvi a stanovení enzymové aktivity.

Výsledky: První pacientka, 27letá žena z Francie, trpěla od osmi let věku záchvaty dny, těžkou hyperurikémií, urolitiázou, destruktivní erozivní artropatií a ztrátou sluchu, tedy projevy typickými pro PRPS1 superaktivitu. Druhá pacientka, 16letá dívka z USA, vykazovala asymetrickou retinopatii, ztrátu sluchu, hypotonii, mírnou ataxii a lehkou poruchu exekutivních funkcí, fenotyp odpovídající spíše deficitu PRPS1. Rekombinantní enzym PRPS1 s variantou p.(Ser169Leu) měl nedetekovatelnou aktivitu. Heterohexamerní komplexy obsahující jak zdravý, tak mutovaný protein byly aktivní, avšak vykazovaly sníženou citlivost k alosterické inhibici ADP. RNA sekvenování fibroblastů francouzské pacientky ukázalo výraznou převahu exprese zdravé alely (poměr C/T přibližně 96:4), která odpovídala normální aktivitě enzymu, zatímco v krvi byla exprese obou alel vyrovnaná (přibližně 50:50). Biologický materiál druhé pacientky nebyl k dispozici.

Závěr: Varianta p.(Ser169Leu) je spojena s mimořádnou fenotypovou variabilitou zahrnující projevy odpovídající jak PRPS1 de-

ficitu, tak PRPS1 superaktivitě. Fenotypová heterogenita tohoto vzácného X-vázaného onemocnění je pravděpodobně podmíněna tkáňově specifickými rozdíly v expresi mutantní a zdravé alely PRPS1. Naše výsledky dále naznačují, že neúplná X-inaktivace umožňující koexpresi obou alel a tvorbu heterohexamerních komplexů se sníženou citlivostí k inhibici ADP může představovat klíčový mechanismus vzniku fenotypu PRPS1 superaktivity.

Financování: *Tato práce byla podpořena granty MZČR a AZV NU23-01-00500 a NU23-07-00281 a projektem MULTIOMICS_CZ (Program Johannes Amos Comenius, MŠMT ČR,// CZ.02.01.01/00/23_020/0008540) – Spolufinancováno EU.*

PORUCHY REPARAČNÝCH ENZÝMOV PRI GLYKOGENÓZE TYPU 1B

Bzdúch V.[1], Brennerová K.[1], Fajkusová L.[2], Hrčková G.[1]
[1]Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava
[2]Sekce vrozených genetických chorob, Fakultní nemocnice, Brno

Glykogenéza typu 1B patrí medzi najzriedkavejšie glykogenózy s výskytom približne 1: 500 000 živo narodených detí. Je spôsobená deficitom enzýmu glukóza-6-translokázy. (G6PT). Tento enzým patrí do skupiny reparačných enzýmov, ktoré môžu pôsobiť aj na iné substráty a vytvárať potenciálne toxické metabolity (substrátová promiskuita). Na rozdiel od klasickej glykogenózy 1A je dominantným príznakom glykogenózy 1B neutropénia s výskytom rekurentných pyogénnych infekcií. Kazuistika 1: Pacientka je sledovaná na našej klinike od 4 mesiacov pre sklon k hypoglykémiám, suponovaný klasický typ glykogenózy 1A a nastavená na frekventné kŕmenie. Vo veku 5 rokov postupné znižovanie počtu neutrofilov s opakovanými bakteriálnymi infekciami. Molekulovo genetickým vyšetrením boli v géne *SLC37A4* dokázané mutácie c.1042-1043 del CT a p.Gly Cys v heterozygotnom stave, čo potvrdilo glykogenózu 1B. Od detstva prekonala časté infekcie, hospitalizovaná pre neprospievanie s vracaním, preto bola potrebná perkutánna endoskopická gastrostómia a neskôr pre opakované laryngitídy aj tracheostómia. Kazuistika 2: U pacientky od narodenia hypotónia a hepatopatia s hepatomegáliou a nefromegáliou. V 6. mesiaci zaznamenaná hypoglykémia a hyperlipidémia. Od narodenia prekonala opakovane otitídy, stomatitídy, gastroenteritídy a pyodermie. V 14 mesiacoch zistená neutropénia a vo veku 20 mesiacov bol dokázaný deficit G6PT. Molekulovo genetickým vyšetrením bol v géne *SLC37A4* dokázaný zložený heterozygótny stav s mutáciami c.1042-1043 del CT a p.Gly50 Val čo potvrdilo diagnózu glykogenózy 1B.

Záver: Deficit G6PT u pacientov s glykogenózou 1B vedie k akumulácii 1,5 anhydroglucitol fosfátu (1,5AG6P) v neutrofiloch, ktorý je za fyziologických pomerov eliminovaný správnou funkciou reparačných enzýmov glukóza 6-fosfatázou 3 v kooperácii s G6PT. Akumulácia 1,5AG6P inhibuje fosforyláciu glukózy a tým aj glykolýzu, dôležitý energetický zdroj zrelých neutrofilov. Týmto mechanizmom je vysvetlená dysfunkcia neutrofilov a ich apoptóza pri glykogenóze 1B.

EHLERS-DANLOS SYNDROM V ZAJÍMAVÝCH KLINICKÝCH KAZUISTIKÁCH

Hladíková A.[1,2], Kyselová K.[1], Kolaříková H.[3], Funioková V.[3], Porubová P.[3], Tvrdá P.[3]
[1]Centrum lékařské genetiky Spadia, Frýdek-Místek
[2]Ústav laboratorní medicíny, Lékařská fakulta Ostravské univerzity

[3]Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky Fakultní nemocnice Ostrava

Ehlers-Danlos syndrom typ VIIC: dermatosparaktický typ (dEDS) je extrémně vzácná genetická porucha tvorby pojivové tkáně. dEDS se projevuje závažnými defekty v tvorbě kolagenních fibril v důsledku mutací v genu ADAMTS2 (správné odštěpení N-terminálního propeptidu z prokolagenu typu I, II a III). Při absenci tohoto enzymu nebo snížené aktivitě dochází ke vzniku neorganizovaných kolagenních fibril. To má za následek výrazné oslabení pojivových tkání po celém těle. Onemocnění se projevuje od narození a raného dětství a typická forma je poměrně výrazná: extrémní křehkost kůže, kůže je volná, měkká, s „těstovitou" texturou, nadměrně volná (laxní) a vrásčitá, zejména v obličeji. Snadno se trhá, což často vede infektům a špatnému hojení, typické je také velmi snadná tvorba hematomů. Pacienti mívají charakteristický vzhled obličeje, včetně otoků očních víček, modrých skléry, epikanty, mikrognatia a opožděné uzavírání fontanel. Kloubní hypermobilita bývá mírná až středně těžká. Defekt tvorby kolagenu se projevuje malým vzrůstem, opakovanými luxacemi/subluxacemi kloubů, a také deformitami drobných kloubů, u nohou typicky planovalgózní postavení, skolióza, bolesti páteře, výhřezy plotének. Křehkost pojivové tkáně postihuje i vnitřní orgány, což vede k opakovaným kýlám (pupeční, tříselné) a v ojedinělých případech až k ruptuře vnitřních orgánů, i když cévní ruptury nejsou tak časté jako u vaskulárního typu EDS. Často je pozorováno postnatální zpomalení růstu nebo malý vzrůst.

Vaskulární typ EDS (vEDS) je spojen s extrémní fragilitou tkání a představuje nejzávažnější formu v rámci celého spektra EDS. Defekt kolagenu typu III (kóduje gen *COL3A1*) vede k extrémní křehkosti (fragilitě) dutých orgánů a cévního řečiště. Arteriální komplikace jsou nejčastější příčinou morbidity: spontánní ruptury, disekce nebo aneuryzmata tepen. Nejčastěji jsou postiženy tepny v břiše (60–70 %), hrudníku a krku (karotidy), vzácněji též riziko trhlin v rohovce nebo odchlípení sítnice. U dětí jsou tyto komplikace vzácné, ale riziko strmě stoupá po 20. roce věku. Spontánní perforace tlustého střeva (nejčastěji colon sigmoideum) bývá první závažnou příhodou u cca 15–20 % pacientů. V dospělosti hrozí riziko ruptury dělohy během těhotenství (III. trimestr), ruptury jater nebo sleziny jsou vzácnější. Rizikovým je vznik spontánní pneumotoraxu nebo hemopneumotoraxu. V dětském věku bývá klinický obraz méně specifický. Kromě vývojových změn růstu dlouhých kostí a hematomů literatura popisuje nápadně prosvítající kůži s viditelnou žilní kresbou, změny na kůži a hypermobilitu drobných kloubů. Typická facies zahrnuje úzký nos a tenké rty, zapadlé tváře, vystouplé oči (tzv. „vaskulární tvář"), u malých dětí však tento vzhled nemusí být vyjádřen. Akrogerie je předčasné stárnutí kůže na rukou a nohou (vypadá jako „pergamen"). Hypermobilita je omezena na malé klouby (prsty), velké klouby bývají stabilnější než u jiných typů EDS. Riziko spontánní perforace tlustého střeva (často první závažná manifestace v mladé dospělosti) a spontánního pneumotoraxu.

V prezentaci představujeme kazuistiku 33letého pacienta s dermatosparaktickým typem EDS a příběh 4-leté holčičky s vaskulární formou EDS.

KLINICKÁ GENETIKA II – KARDIOGENETIKA

GÉN NIE JE ROZSUDOK: SKRYTÉ POZADIE KARDIOMYOPATIÍ. NEÚPLNÁ PENETRANCIA A VARIABILNÁ EXPRESIVITA CEZ OPTIKU KLINICKÝCH KAZUISTÍK

Vojvodová M.[1], Lukačková Pobjecká R.[1], Grünnerová L.[2]
[1]AgelLab, s. r. o., Bratislava
[2]Ústav lekárskej biológie, genetiky a lekárskej genetiky UNB a LF UK, Bratislava

Kardiomyopatie predstavujú klinicky aj geneticky heterogénnu skupinu ochorení myokardu, pri ktorých genetické vyšetrenie zohráva významnú úlohu v diagnostike, stratifikácii rizika aj manažmente pacientov a ich rodín. Prednáška bude zameraná na genetický pohľad na kardiomyopatie s dôrazom na význam variabilnej expresivity a neúplnej penetrancie génov asociovaných s hypertrofickou, dilatačnou, arytmogénnou a ďalšími formami kardiomyopatií.

Vieme, že rovnaký genetický variant nemusí viesť k rozvoju rovnakého fenotypu, môže zahŕňať celé spektrum klinických ťažkostí, od asymptomatického nosičstva až po ťažké srdcové zlyhanie. O úlohe modifikujúcich génov, epigenetických faktorov a vplyvov prostredia, ktoré formujú výsledný fenotyp vieme menej. Zmeny na molekulárnej úrovni spojené s klinickým fenotypom a progresiou KMP tak nemožno vysvetliť len genetickými mutáciami. Epigenetika a faktory prostredia pravdepodobne významne modifikujú klinické prejavy KMP a pričom ich interpretácia zostáva často komplexná. Napriek pokroku v identifikácii genetických nálezov spojených s KMP, ako aj zlepšenou klinickou diagnostikou, dôsledky týchto mutácií a presné detaily vedúce k hypertrofii, dilatácii a/alebo kontraktilnej poruche zostávajú nejasné.

Cieľom prednášky je poukázať na dôležitosť multidisciplinárneho prístupu, v ktorom sa spája precízna kardiologická diagnostika s genetickou interpretáciou, čo je nevyhnutné pre správny manažment pacientov a prediktívne testovanie ich príbuzných.

GENETIKA AORTÁLNÍCH SYNDROMŮ, VÝSLEDKY MEZIOBOROVÉHO CENTRA IKEM, PRAHA, CZ

Tománková S.[1], Votýpka P.[2], Peldová P.[2], Gardáš D.[1], Szarszoi O.[1], Pirk J.[1], Kautzner J.[1], Macek M.[2], Krebsová A.[1]
[1]IKEM, Praha, ČR
[2]Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNMH, Praha, ČR

Cíle: Aortální syndromy (AOS) jsou heterogenní skupinou dědičných onemocnění spojených s rizikem aneuryzmatu a disekce aorty. Cílem naší studie bylo stanovit dědičné příčiny u pacientů léčených v našem interdisciplinárním centru.

Pacienti a metody: V letech 2014–2025 jsme identifikovali 653 dospělých probandů (454 mužů / 199 žen, průměrný věk při diagnóze 50/53 let) s potenciálně dědičným AOS (podle doporučení pro aortální onemocnění). Naše kohorta zahrnovala 133/653 případů s akutní disekcí (přeživších nebo post mortem). Všichni probandi/příbuzní podstoupili klinickou genetickou konzultaci a molekulárně genetickou analýzu s využitím sekvenování nové generace (cílené/exomové sekvenování; SOPHiA GENETICS, Švýcarsko). Rodinný kaskádový screening byl proveden u 717 příbuzných (1,1 na případ).

Výsledky: Varianty třídy 4 a 5 v asociovaných genech byly zjištěny u 57 (9 %) všech případů (12 % v případech disekce). Iden-

tifikované geny nesoucí patogenní mutaci kódují FBN1 (28/57, 46 %), COL3A1 a TGFBR1 (5/57, každý 10 %), MYH11 (3/57, 6 %), PKD1, TGFBR2, COL4A5, COL1A1 a COL1A2 (2/57, každý 3,5 %), COL4A3, JAG1, MFAP5, SLC2A10 a SMAD6 (1/57, každý 1,8 % každý). Rodinný kaskádový screening identifikoval dalších 32/717 jedinců s G+, zatímco klinický screening prokázal aortopatii až u 270/717.

Závěr: Záchyt P/LP DNA variant DNA u potenciálně dědičného aortálního syndromu je nízký. Nejčastějšími diagnózami jsou Marfanův a Loyes-Dietzův syndrom. Navzdory genetickému testování klinický kardiologický screening identifikoval až 38 % rizikových příbuzných, kteří podstoupili individualizovanou kardiologickou a chirurgickou léčbu. Naše výsledky dokumentují současný stav kardiogenetické péče o aortální syndromy a jsou v souladu se současnými poznatky a doporučeními.

Financováno: *Ministerstvo zdravotnictví České republiky, grant č. NW25J_02_00024*

NÁHLA KARDIÁLNA SMRŤ A MOŽNOSTI POST-MORTEM GENETICKÉHO VYŠETRENIA NA SLOVENSKU

Grünnerová L.[1], Petrovič R.[1], Vojvodová M.[2], Illíková V.[3]

[1]Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

[2]Ambulancia lekárskej genetiky, AGEL LAB, Bratislava

[3]Detské kardiocentrum, NÚSCH, a.s., Bratislava

Post-mortem genetické vyšetrenie náhlych kardiálnych úmrtí je dnes v zahraničí neoddeliteľnou súčasťou kardiogenetiky, na Slovensku však nebolo rutinne dostupné do roku 2025. V súčasnosti prebieha na našom území zavádzanie pilotného projektu post-mortem genetického vyšetrovania prípadov náhlej kardiálnej smrti v súlade s odporúčaniami Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC), Európskej resuscitačnej rady (ERC) a Európskej spoločnosti pre kardiovaskulárne patológie (AECP).

Post-mortem genetické vyšetrenie spoločne s kaskádovým kardiologickým skríningom predstavuje v súčasnosti vysoko efektívny nástroj identifikácie osôb vo zvýšenom riziku kardiovaskulárnych komplikácií, čo je predpokladom primárnej prevencie náhlej kardiálnej smrti a srdcovej zástavy príbuzných obetí. Náhla kardiálna smrť je často prvou manifestáciou choroby u dovtedy asymptomatického jedinca. V tomto kontexte predstavuje pitva jedinú možnú príležitosť určenia príčiny danej choroby, ktorá viedla k smrti. Post-mortem genetické vyšetrenie indikované vo všetkých prípadoch náhlej arytmickej smrti do veku 50 rokov, v prípadoch hypertrofickej, dilatačnej a arytmogénnej kardiomyopatie, v prípade detekcie aneuryzmy alebo disekcie aorty alebo inej veľkej tepny alebo akútneho infarktu myokardu so stanoveným vekovým limitom. Post-mortem genetické vyšetrenie je indikované po vzájomnej koordinácii lekárskeho genetika, molekulárneho genetika a súdneho lekára a je možné ho realizovať podľa § 29 ods. 1 písm. b) zákona č. 373/2011 Z. z. o špecifických zdravotných službách.

Cieľom tejto prednášky je prezentácia aktuálneho stavu projektu, jeho centrálnej koordinácie a tiež zhrnutie praktických postupov v prípade identifikácie prípadu náhleho kardiálneho úmrtia v rámci celého územia Slovenska. Genetická konzultácia príbuzných obetí je kľúčovou súčasťou tohto procesu a je nevyhnutným predpokladom zabezpečenia následnej adekvátnej starostlivosti o príbuzných. Všetkým prvostupňovým príbuzným obetí bez ohľadu na výsledok mo-

lekulárno-genetického vyšetrenia je nevyhnutné navrhnúť kaskádový kardiologický skríning. Súčasné odporúčania kladú dôraz na vytvorenie multidisciplinárnej a multicentrickej spolupráce odborníkov z oblasti súdneho lekárstva, genetiky a kardiológie, čo je v rámci tohto projektu našou veľkou víziou.

KLINICKÁ GENETIKA III

ANALÝZA SMN TRANSKRIPTOV AKO STRATÉGA PRE DIAGNOSTIKU ZRIEDKAVÝCH PRÍPADOV SPINÁLNEJ MUSKULÁRNEJ ATROFIE (SMA)

Daubnerová I.[1], Králiková A. M.[1], Nosková L.[2], Kotysová L.[1], Zemjarová Mezenská R.[1]
[1]Oddelenie lekárskej genetiky, AGEL Lab Bratislava
[2]Laboratoř pro výzkum vzácných onemocnění, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, Praha, Česká republika

Prednáška bola podporená finančným príspevkom spoločnosti AGEL Lab s.r.o. Spoločnosť AGEL Lab s.r.o. žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporenej prednášky.

Spinálna muskulárna atrofia (SMA) je zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom dochádza k degenerácii α-motoneurónov predných rohov miechy a mozgového kmeňa, čo vedie k postupne sa zhoršujúcej svalovej slabosti, atrofii a paralýze. Vzhľadom na progresívny charakter ochorenia a najvyššiu účinnosť liečby pri jej včasnom začatí je skorá diagnostika SMA kľúčová.

SMA je spôsobená poruchami v géne *SMN1* (*survival motor neuron 1*), lokalizovanom na chromozóme 5 v oblasti q13, ktorá sa vyznačuje zvýšenou genomickou nestabilitou a náchylnosťou na rekombinačné udalosti vedúce k vzniku štruktúrnych prestavieb. Približne 95 % prípadov SMA je spôsobených homozygotnou deléciou exónu 7 génu *SMN1*, pričom zvyšných 3 – 5% pacientov tvoria zložení heterozygoti s deléciou jednej alely *SMN1* génu a iným typom patogénnej zmeny prítomnej na druhej alele. Detekciu týchto variantov pomocou rutinných diagnostických metód však významne komplikuje vysoký stupeň sekvenčnej homológie medzi génom *SMN1* a jeho paralógom *SMN2*.

MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) a kvantitatívna real-time PCR (qPCR) sa rutinne používajú na stanovenie počtu kópií *SMN1* a *SMN2* génov a vo väčšine prípadov umožňujú rýchlu a efektívnu diagnostiku ochorenia. Tieto metódy však neumožňujú identifikáciu intragénových patogénnych variantov génu *SMN1* u pacientov s jednou kópiou *SMN1* génu. Zlepšenie molekulárnej diagnostiky atypických prípadov SMA preto vyžaduje alternatívne molekulárno-diagnostické prístupy.

Na našom pracovisku sme preto navrhli a overili nový molekulárno-diagnostický postup založený na špecifickej amplifikácii transkriptov *SMN1* a *SMN2* v kombinácii s následným Sangerovým sekvenovaním. Metóda umožňuje spoľahlivé rozlíšenie týchto takmer identických sekvencií, a tým identifikáciu zriedkavých patogénnych variantov v kódujúcej oblasti génu *SMN1*, ktoré konvenčné metódy založené na analýze počtu kópií nedokážu zachytiť. Zároveň umožňuje potvrdiť delécie exónov 2a–6 génu *SMN1*, čím rozširuje diagnostické možnosti a môže prispieť k úspešnému genetickému dodiagnostikovaniu atypických a nejednoznačných prípadov SMA.

DVOJITÉ DIAGNÓZY U DETÍ S NEUROVÝVINOVÝMI PORUCHAMI

Drenčáková P.[1], Matúšová M.[2], Vaská A.[2], Nosková L.[3], Zikánová M.[3], Kmoch S.[3], Minichová L.[4], Genčík M.[4], Giertlová M.[5], Tománková I.[1], Hančárová M.[6]
[1]Ambulancia lekárskej genetiky Košice, Unilabs Slovensko, s. r. o.
[2]Laboratórium lekárskej genetiky Bratislava, Unilabs Slovensko, s. r. o.
[3]Laboratoř pro studium vzácnych nemocí, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN v Prahe
[4]Medgene, s. r. o.
[5]Neurologická klinika, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
[6]Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Úvod: U približne 3 – 4 % pacientov s neurovývinovými poruchami je výsledný fenotyp podmienený súčasným výskytom dvoch alebo viacerých genetických ochorení

Výsledky: Prezentujeme kazuistiky pacientov s viacerými geneticky-podmienenými diagnózami. V prvej kazuistike predstavujeme chlapca s globálne oneskoreným psychomotorickým vývinom, faciálnou dysmorfiou, nízkym vzrastom, intelektovým deficitom a prejavmi poruchy autistického spektra, u ktorého sme celoexómovým sekvenovaním potvrdili pravdepodobne patogénny variant v géne *ARID1B de novo* pôvodu spojený s rozvojom Coffin-Siris syndrómu, aj pravdepodobne patogénny variant v géne *KDM5C* s X-viazanou recesívnou dedičnosťou spojený s rozvojom KDM5Cneurovývinovej poruchy. V ďalších kazuistikách prezentujeme prípady z našej ambulancie, kde u pacientov s neurovývinovými poruchami boli nájdené mikroduplikačné alebo mikrodelečné syndrómy asociované s neurovývinovými ochoreniami spravidla s neúplnou penetranciou a variabilnou expresivitou a zároveň monogénové neurovývinové ochorenia (ANK2-asociovaná neurovývinová porucha, neurofibromatóza, EIF3F-asociovaná porucha intelektového vývinu, PPFIBP1-asociovaná neurovývinová porucha s epilepsiou, mikrocefáliou a abnormalitami mozgu, X-viazaná intelektová vývinová porucha 21 asociovaná s génom *IL1RAPL1*, Renpenning syndróm).

Záver: Pacienti s dvomi genetickými diagnózami môžu mať symptómy oboch diagnóz. Pri veľkej zhode vo fenotype však môžu byť diagnózy aj klinicky nerozlíšiteľné, môže dôjsť k synergickému alebo antagonistickému pôsobeniu mutovaných génov a k rozvoju miernejšieho alebo naopak extrémnejšieho fenotypu u pacienta. Dvojité diagnózy u pacientov s neurovývinovými poruchami môžu predstavovať diagnostickú výzvu a niekedy môžu byť podkladom netypických fenotypových prejavov ochorení.

OD NEZNÁMÉ PŘÍČINY POZITIVNÍHO VÝSLEDKU NOVOROZENECKÉHO SCREENINGU K MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ DIAGNÓZE

Nosková L.[1], Giertlová M.[2], Drenčáková P.[3], Šaligová J.[4], Potočňáková Ľ.[4], Mydlová Z.[5], Šebová C.[6], Hnízda A.[1], Krijt J.[1]; Kmoch S.[1]
[1]Laboratoř pro studium vzácných nemocí, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
[2]Neurologická klinika, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta
[3]Ambulancia lekárskej genetiky, Unilabs Slovensko s.r.o., Košice
[4]Detská fakultná nemocnica a LF UPJŠ v Košiciach
[5]Skríningové centrum novorodencov SR, DFNsP Banská Bystrica
[6]Národný ústav detských chorôb, Bratislava

Úvod: V rámci projektu objasnění molekulárně genetické příčiny vzácných one-

mocnění nejasné etiologie se na naše pracoviště dostávají i případy, kdy výsledky biochemických vyšetření jasně ukazují na metabolické onemocnění nebo metabolickou odchylku, ale v rámci diagnostického algoritmu nebyla nalezena jejich příčina. V příspěvku budeme prezentovat případy s pozitivním výsledkem novorozeneckého screeningu, u kterých byla úspěšně uzavřena molekulárně genetická diagnóza.

Metody: Pro identifikaci a funkční charakterizaci byla použita kombinace molekulárně genetických metod (analýza exomu, cílená transkriptomická analýza) a biochemických metod (strukturní analýza, analýza enzymové aktivity, stanovení hromadění substrátu pomocí LC-MS/MS).

Výsledky: U matky dítěte se sníženou hladinou karnitinu zachycenou novorozeneckým screeningem byla pomocí exomového sekvenování nalezena vzácná homozygotní varianta v genu *BBOX1*. Tento gen kóduje enzym účastnící se posledního kroku *de novo* syntézy karnitinu. Totožná varianta byla v homozygotním stavu nalezena u dalších pěti rodin s novorozenci se sníženou hladinou karnitinu. Strukturní a enzymatická analýza ukázala, že mutovaný protein není schopen tvorby stabilního dimeru a ztrácí enzymovou aktivitu; důsledkem je hromadění substrátu enzymu (γ-butyrobetainu) v moči a séru. U dětí se tak jedná o maternálně podmíněný sekundární deficit karnitinu.

U třech dětí s biochemickým deficitem 3-metylkrotonyl-CoA karboxylázy a negativními výsledky přímé sekvenace kódujících oblastí genů MCCC1 a MCCC2 byla nalezena cílenou transkriptomickou analýzou dosud nepopsaná hluboká intronová variantu v genu MCCC2 v homozygotním stavu vedoucí k začlenění 64 bazí z intronu 10 a vzniku předčasného stop kodonu.

Závěr: Vyšetření varianty v BBOX1, která je etnicky specifická, může pomoci při diferenciální diagnostice příčin deficitu karnitinu v rámci novorozeneckého screeningu. Novou intronovou variantu v genu MCCC2 lze cíleně testovat u pacientů s 3MCC deficitem bez nálezu patogenních variant v kódujících oblastech.

Grantová podpora: NU23-07-00281, LM2023067, UNCE/MED/007, MULTIOMICS_CZ

GENETICKÁ PODSTATA ZTRÁTY SLUCHU U ČESKÝCH PACIENTŮ

Tvrdá P.[1,2], Porubová P.[1], Paprskářová M.[1], Plevová P.[1], Kudrejová M.[1], Hilscherová Š.[1], Dyrčíková V.[1], Bednářová P.[1], Šafránková T.[1]
[1]Oddělení lékařské genetiky, Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika
[2]Ústav lékařské genetiky, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Fakultní nemocnice Olomouc, Česká republika

Úvod: Vrozená ztráta sluchu je nejčastější smyslovou poruchou u člověka, která postihuje přibližně 1 až 2 novorozence z tisíce. Geneticky podmíněná ztráta sluchu představuje přibližně polovinu všech případů. Z hlediska genetiky se jedná o vysoce heterogenní onemocnění, za jehož vznikem stojí velké množství genů a různé typy dědičnosti.

Metodika: Identifikace kauzálních variant byla provedena pomocí masivně paralelního sekvenování (MPS) za použití vlastního panelu, který cílí na klíčové genetické oblasti spojené s vrozenou ztrátou sluchu.

Výsledky: Výsledky naší práce potvrdily, že genetická příčina stojí za přibližně polovinou všech případů vrozené ztráty sluchu u sledovaných pacientů. V testované ko-

hortě byli úspěšně identifikováni pacienti s nesyndromovou i syndromovou ztrátou sluchu. U části pacientů se podařilo identifikovat kauzální varianty v mitochondriální DNA a také varianty způsobující vzácná syndromová onemocnění.

Závěr: Včasná identifikace příčiny vrozené ztráty sluchu je klíčová pro **úspěšné** začlenění pacienta do běžného života, neboť umožňuje neprodleně zahájit adekvátní péči a cílenou léčbu vyžadovanou konkrétní diagnózou. Pro dosažení optimálních výsledků je nezbytná úzká mezioborová spolupráce s foniatry, klinickými genetiky, oftalmology a dalšími specialisty, což platí zejména u syndromových forem onemocnění, kde porucha sluchu bývá doprovázena dalšími zdravotními komplikacemi.

XXXVI. IZAKOVIČOV MEMORIÁL 2026
Program a abstrakty

Spracovala spoločnosť SOLEN, s. r. o.

Adresa redakcie: SOLEN, s. r. o., Ambrova 5, 831 01 Bratislava,
www.solen.sk, e-mail: redakcia@solen.sk
Redaktorka: Mgr. Andrea Dúbravčíková, dubravcikova@solen.sk
Grafická úprava a sadzba: dtp@solen.sk
Obchodné oddelenie: sales@solen.sk

Vydavateľ nenesie zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých článkov či inzerátov.
Suplement neprešiel jazykovou korektúrou.
Reprodukcia obsahu je povolená len s priamym súhlasom redakcie.
Publikácia je zostavená iba z tých príspevkov, ktoré boli zaslané v termíne určenom vydavateľstvom.

ISBN: 978-80-....

