

Popis klinické PANelové Diagnostické Analýzy (klinická PANDA):

Diagnostický genetický test vyšetřuje mutace způsobující nejčastější genetická onemocnění ve střeoevropské populaci, dále jsou vyšetřovány trombofilní mutace, geny / varianty s klinickým vztahem k neplodnosti, hormonální stimulaci, vývoje embryí a těhotenským ztrátám.

Popis vyšetřovaných genů/variant:

Cystická fibróza

Vyšetřována je 5'UTR oblast CFTR genu, celá kódující oblast genu CFTR ± 10 bp exon/intron překryv, poly-T /TG alelická varianta v intronu 8, mutace CFTRdele2,3kb, 1811+1,6kbA>G, 3272-26A>G a mutace 3849+10kbC>T. Patogenicita nalezených variant v genu CFTR je primárně hodnocena na základě databáze CFTR2 (<https://cftr2.org/>). Pokud varianta není v databázi CFTR2 uvedena, její anotace je založena na klasifikaci ACMG. V protokolu jsou uvedeny pouze patogenní varianty podle databáze CFTR2, nebo patogenní (5, P) a pravděpodobně patogenní varianty (4, LP) podle klasifikace ACMG. Detekované varianty jsou klasifikovány k datu vystavení protokolu, avšak s časem se z důvodu nových zjištění může klasifikace měnit. Vyšetřením nelze detekovat změny v počtu kopií (CNV) jednotlivých exonů, kromě delece exonů 2 a 3 (mutace CFTRdele2,3kb), popř. intragenové přestavby genu CFTR. Residuální riziko přítomnosti patogenní varianty v CFTR genu u vyšetřované(ho)pacientky(a) činí v případě negativního výsledku vyšetření (tj. bez průkazu přenašečství) $\sim 1:900$.

Spinální muskulární atrofie

Vyšetřována je delece exonu 7 a 8 SMN1 genu, která se vyskytuje u většiny přenašečů spinální muskulární atrofie. Vyšetření má 5% falešnou negativitu, jelikož existují přenašeči s 2 kopiemi exonu 7 a 8 genu SMN1 na jednom chromozomu a žádnou na chromozomu druhém, což nelze vyšetřením rozlišit. Odhadem 6% SMA pacientů může mít de novo deleci nebo jinou vrozenou intragenovou mutaci v genu SMN1. Residuální riziko přítomnosti patogenní varianty v SMN1 genu u vyšetřované(ho)pacientky(a) činí v případě negativního výsledku vyšetření (tj. bez průkazu přenašečství) $\sim 1:740$.

Hluchota (mutace v konexinu 26)

Vyšetřována je celá kódující oblast genu GJB2 (gen má pouze jeden exon). Anotace variant je založena na klasifikaci ACMG. V protokolu jsou uvedeny pouze patogenní (5, P) a pravděpodobně patogenní (4, LP) varianty. Detekované varianty jsou klasifikovány k datu vystavení protokolu, avšak s časem se z důvodu nových zjištění může klasifikace měnit. Vyšetřením nelze detekovat změny v počtu kopií (CNV) genu GJB2, popř. intragenové přestavby genu GJB2. Residuální riziko přítomnosti patogenní varianty v GJB2 genu u vyšetřované(ho)pacientky(a) činí v případě negativního výsledku vyšetření (tj. bez průkazu přenašečství) $\sim 1:1500$.

Fragilní X syndrom

Vyšetřován je počet CGG opakování v genu FMR1. Dle Evropské společnosti lékařské genetiky: počet (CGG)_n <45 = normální nález; 45-54 = normální nález v „šedé“ zóně; 55-200 = premutace; >200 = plná mutace.

Fenylketonurie

Vyšetřovány jsou nejčastější mutace c.1208C>T (p.Ala403Val) a c.1222C>T (p.Arg408Trp).

Trombofilní mutace a ANXA5

Vyšetřované mutace a varianty:

- F5; NM_000130.4; c.1601G>A – Leidenská mutace G1691A
- F5; NM_000130.4; c.3980A>G – R2 mutace (H1299R)
- F2; NM_000506.4; c.*97G>A – Protrombin G20210A
- MTHFR; NM_005957.4; c.665C>T – C677T
- MTHFR; NM_005957.4; c.1286A>C – A1298C
- SERPINE1; NM_000602.4; c.-820_-817G(4_5) – 5G/4G
- ANXA5 haplotyp WT,M1,M2
- WT haplotyp = -19G,1A,27T,76G
- M1 haplotyp = -19G,1C,27C,76G
- M2 haplotyp = -19A,1C,27C,76A

Odezva na hormonální stimulaci

Vyšetřovány jsou varianty v genu pro folikulostimulační hormon receptor, lutenizační-choriogonadotropní receptor a genu pro luteinizační hormon.

- FSHR; c.2039G>A (p.Ser680Asn)
- FSHR; c.-29G>A
- LHCGR; (insLQp.18)
- LHCGR; c.872A>G (p.Asn291Ser)
- LHB; c.82T>C & c.104T>C (v-LHβ)

Frekvence mozaicismu u embryí

Vyšetřována varianta HSPA4L; NM_001317381.1; c.1671+135A>G – PLK4

Mikrodelece na chromozomu Y

Vyšetřované geny SRY, ZFY, mikrodeleční oblasti:

- AZFa_DYS148
- AZFa_G65849
- AZFa_DDX3Y
- AZFb_DYS218
- AZFb_DYS222
- AZFb_DYS224
- AZFc_sY1035 (BPY2_ex 6)
- AZFc_SY254 (DAZ 1-4)
- AZFc_sY1291

Parametry sekvenování: 2x150 bp sekvenování, MiSeq systém (Illumina), single index, pokrytí genu CFTR 99,9% (při hloubce čtení 30x). Pokrytí ostatních genetických variant 100% (při hloubce čtení 30x), průměrná hloubka čtení pro exon 7 a 8 SMN1 genu je ~1500.