

Název vyšetření: Nádorové syndromy - NGS panel 50 genů (analýza celých genů, jejich kódujících oblastí a míst sestřihu: AKT1, APC, AR, ATM, ATR, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK12, CTNNB1, EPCAM, FAM175A, FANCD2, GATA3, GEN1, HOXB13, CHEK2, IDH1, KRAS, MED12, MLH1, MRE11, MSH2, MSH6, MUTYH, MYC, NBN, NF1, PALB2, PIK3CA, PIK3R1, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, RB1, RET, SPOP, STK11, TP53, VHL, WT1, XRCC2)

Popis:

Hereditární nádorové syndromy představují skupinu nádorových onemocnění, u kterých lze pozorovat silný vliv dědičnosti na jejich rozvoj. Některé diagnózy nádorových onemocnění opravdu mají tendenci vyskytovat se v určitých rodinách opakovaně. Typicky se jedná například o nádory prsu či tlustého střeva.

Důležité je ovšem upozornit, že naprostá většina nádorů není dědičných, ale vznikají tzv. **sporadicky**, tedy bez rozhodující dědičné příčiny. Samotný proces onkogeneze je zdoluhavý a mnohostupňový; genetická predispozice může tento proces podstatně urychlit; jako jiné predispozice se ale rovněž uplatnit nemusí. V případě hereditárních nádorových syndromů je ovšem genetická predispozice často natolik silná, že vede k rozvoji příslušného onemocnění ve velké většině případů.

Pro hereditární nádorové syndromy jsou charakteristické následující projevy:

- Opakovaný výskyt příslušného nádorového onemocnění v rodině.
- Nízký věk při diagnóze nádorového onemocnění (často 35 let i méně!).
- Vícenásobný či opakovaný výskyt nádorového onemocnění u postižené osoby.

Z hlediska genetické patogeneze jsou hereditární nádorové syndromy spojeny s:

- Mutacemi tumor-supresorových genů
- Mutacemi mutátorových genů
- Některými geneticky podmíněnými chorobami a komplexními syndromy

Typicky jde zejména o mutace tumor-supresorových genů. Tyto mutace mají recesivní charakter, tedy ke kompletnímu vyřazení tumor-supresorového genu je zapotřebí vyřazení (mutace) obou alel tohoto genu (tzv. Knudsonova teorie dvou zásahů). Z hlediska klinické genetiky se tyto hereditární nádorové syndromy ovšem dědí **autozomálně dominantně** (byť s neúplnou penetrancí). Důvodem je skutečnost, že vrozená (zárodečná) mutace příslušného tumor-supresorového genu je výrazným rizikem pro rozvoj příslušného onemocnění, které se tak rozvíjí u naprosté většiny osob s příslušnou zárodečnou mutací.

Nejčastější hereditární nádorové syndromy, které jsou v rámci této analýzy vyšetřovány:

Syndrom Li-Fraumeni (OMIM: 151623), mutace tumor-supresorového genu **TP53** (17p13.1) a genu **CHEK2** (22q12.1)

Hereditární karcinom prsu a ovarií (OMIM: 114480), nejčastěji mutace genů **BRCA1** (17q21), **BRCA2** (13q12.3), **BARD1** (2q35), **BRIP1** (17q23.2), **PALB2** (16p12.2), **RAD50** (5q31.1), **RAD51C** (17q22), **RAD51D** (17q12), **ATM** (11q22-q23), **CDK12** (17q12), **FAM175A** (4q21.23), **FANCD2** (3p25.3), **CHEK2** (22q12.1), **MRE11** (11q21), **NBN** (8q21), **RAD51B** (14q24.1), **RAD54L** (1p34.1), **TP53** (17p13.1), **CDH1** (16q22.1), **MSH6** (2p16),

PMS2 (7p22.2), **ABRAXAS1** (4q21.23), **GATA3** (10p14), **MRE11** (11q21), **PIK3CA** (3q26.32)

Faconiho anemie, mutace genů **BRIP1** (17q23.2), **PALB2** (16p12.2), **RAD51C** (17q22), **FANCD2** (3p25.3) a **XRCC2** (7q36.1)

Familiární adenomatózní polypóza (OMIM: [175100](#)), mutace genů **APC** (5q21-q22) a **MUTYH** (1p34.1)

Kolorektální karcinom, mutace v genech **APC** (5q21-q22), **BRAF** (7q34), **CTNNB1** (3p22.1), **KRAS** (12p12.1), **MLH1** (3p21.3), **MSH2** (2p22-p21), **MSH6** (2p16), **MYC** (8q24.21), **PIK3CA** (3q26.32), **PMS2** (7p22.2), **PTEN** (10q23.3), **STK11** (19p13.3), **EPCAM** (2p21), **TP53** (17p13.1), **KRAS** (12p12.1) a **BRAF** (7q34)

Cowdenův syndrom (OMIM: [58350](#)), mutace genu **PTEN** (10q23.31) nebo **BMPR1A** (10q22.3)

Peutz–Jeghersův syndrom (OMIM: [175200](#)), mutace genu **STK 11** (19p13.3)

Familiární karcinom žaludku (OMIM: [192090](#)), mutace genu **CDH1** (16q22)

Ataxia teleangiectasia (OMIM: [208900](#)), mutace genu **ATM** (11q22.3)

Nijmegen breakage syndrom (OMIM: [251260](#)), mutace genů **NBN** (8q21.3), **RAD50** (5q31.1)

Neurofibromatóza typu 1 (OMIM: [162200](#)), mutace genu **NF1** (17q11.2)

Bloomův syndrom (OMIM: [210900](#)), mutace genu **BLM** (RECQL3, 15q26.1)

Hereditární karcinom prostaty (OMIM: [176807](#)), mutace genů **AKT1** (14q32.33), **APC** (5q21-q22), **AR** (Xq12), **ATM** (11q22-q23), **BRAF** (7q34), **BRCA1** (17q21), **BRCA2** (13q12.3), **CDH1** (16q22.1), **CDK12** (17q12), **CTNNB1** (3p22.1), **HOXB13** (17q21.32), **CHEK2** (22q12.1), **IDH1** (2q34), **KRAS** (12p12.1), **MED12** (Xq13.1), **MLH1** (3p21.3), **MSH2** (2p22-p21), **MSH6** (2p16), **MYC** (8q24.21), **PIK3CA** (3q26.32), **PIK3R1** (5q13.1), **PMS2** (7p22.2), **PTEN** (10q23.3), **RB1** (13q14.2), **SPOP** (17q21.33), **TP53** (17p13.1)

Burkitův lymfom (OMIM [113970](#)), mutace genů **PIK3R1** (5q13.1) a **RET** (10q11.21)

Retinoblastom (OMIM: [180200](#)), mutace genu **RB1** (13q14.2)

Karcinom ledviny (OMIM: [144700](#)), mutace genu **VHL** (3p25.3)

Wilmsův tumor (OMIM: [194070](#)), mutace genu **WT1** (11p13)

Při tvorbě knihovny je používáno amplifikační obohacení. Pokud by se zjistila jakákoliv odchylka, např. nedostatečné množství osekvenovaných readů, jejich horší kvalita, nedostatečné pokrytí jednotlivých úseků, apod., sekvenační běh se opakuje.

V případě nalezení patologické či suspektně patologické varianty analýzou NGS dat, se její přítomnost potvrzuje Sangerovým sekvenováním.

V rámci hodnocení NGS dat jsou filtry nastaveny tak, aby byly analyzovány pouze výše uvedené geny vyžádané lékařem. Nedochází tedy k sekundárním/nevyžádaným nálezům.

Jednotky: -

Referenční hodnoty:

Nalezené varianty řadíme dle účinku do kategorií: patologická, suspektně patologická, varianta nejasného významu, suspektně benigní a varianta benigní. Nalezené varianty jsou detailněji popsány v závěrečné zprávě.

Varianty suspektně benigní nebo benigní vydáváme ke zprávě na vyžádání.

Odběr:

- Nesrážlivá periferní krev 2x (1x pro verifikaci případného pozitivního výsledku), zkumavka s protisrážlivou látkou K₃EDTA nebo citrátem sodným
- Krev nesmí být odebrána do heparinu!
- Pro molekulárně genetické vyšetření stačí 2 ml krve v malé zkumavce.
- Odběr není třeba provádět na lačno!
- Odebraný materiál (krev) je třeba skladovat při 4-8°C, pokud není bezprostředně po odběru zaslán do laboratoře. Za těchto podmínek je možné uchovávat biologický materiál 7 dnů. Pokud se předpokládá delší uskladnění před odesláním do laboratoře, je vhodné odebraný biologický materiál zamrazit.

Biologický materiál: 2x nesrážlivá periferní krev

Provádí se: 1 x 45 dnů

Doba odezvy: 45 pracovních dnů