



FN MOTOL

Fakultní nemocnice v Motole

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Laboratoře ÚBLG



Ústav biologie a lékařské genetiky

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

Přednosta: Prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA

<http://www.fnmotol.cz/ubl/>

Vyšetření onemocnění ze skupiny RASopathií

Diagnózy ze skupiny RASopathií jsou hereditární autozomálně dominantní onemocnění, které jsou způsobovány mutacemi v genech spojených s RAS/MAPK signalizační kaskádou. Prostřednictvím RAS/MAPK dráhy je ovlivňována proliferace buněk, jejich diferenciací, migrací, stárnutím i smrtí. Mutace vedou k deregulaci signalizace a poruše transdukce signálu.

Vzhledem k fenotypovému překryvu jednotlivých diagnóz ze skupiny RASopathií je prováděno molekulárně-genetické vyšetření všech genů souvisejících s RASopathiemi (geny *PTPN11*, *SOS1*, *SOS2*, *RAF1*, *RIT1*, *BRAF*, *KRAS*, *MEK1*, *MEK2*, *HRAS*, *SHOC2*, *NRAS*, *CBL*, *RRAS*, *LZTR1*, *RASA2*).

Jednotlivé syndromy ze skupiny RASopathií:

- syndrom Noonanové (OMIM 163950)
- Costello syndrom (OMIM 218040)
- kardiofaciokutánní syndrom (CFC syndrom; OMIM 115150)
- syndrom Noonanové s mnohočetnými píhami (dříve syndrom LEOPARD; OMIM 151100)
- *CBL*-mutation associated syndrom

Vzhledem k nákladnosti vyšetření si vyhrazujeme právo zhodnotit indikační kritéria pacienta k vyšetření.

Indikační kritéria

- **Vyšetření je indikováno lékařským genetikem.**
- Prenatální vyšetření není prováděno rutinně, pouze po předchozí domluvě s provádějícím pracovníkem.
- K žádance o vyšetření žádáme o přiložení vyplněného klinického dotazníku (ke stažení na stránkách ÚBLG, sekce „Dokumenty ke stažení“).

Analytické metody

Metoda	Vyšetřované markery/oblasti:
Vyšetření zárodečných mutací vybraných hereditárních onemocnění masivně paralelním sekvenováním pomocí diagnostické soupravy – panel Unicorn	<p>Je provedena sekvenace 43 genů panelem Unicorn, analyzována je však jen skupina genů asociovaných s RASopathiemi: <i>PTPN11</i> (Ref. Seq. GenBank NM_002834.3), <i>SOS1</i> (Ref. Seq. GenBank NM_005633.3), <i>RAF1</i> (Ref. Seq. GenBank NM_002880.3), <i>RIT1</i> (Ref. Seq. GenBank NM_006912.5), <i>BRAF</i> (Ref. Seq. GenBank NM_004333.4), <i>KRAS</i> (Ref. Seq. GenBank NM_004985.3), <i>NRAS</i> (Ref. Seq. GenBank NM_002524.4), <i>HRAS</i> (Ref. Seq. GenBank NM_005343.2), <i>MAP2K1</i> (Ref. Seq. GenBank NM_002755.3), <i>MAP2K2</i> (Ref. Seq. GenBank NM_030662.3), <i>CBL</i> (Ref. Seq. GenBank NM_005188.3), <i>SHOC2</i> (Ref. Seq. GenBank NM_007373.3), <i>SOS2</i> (Ref. Seq. GenBank NM_006939.2), <i>RRAS</i> (Ref. Seq. GenBank NM_006270.4), <i>LZTR1</i> (Ref. Seq. GenBank NM_006767.3), <i>RASA2</i> (Ref. Seq. GenBank NM_006506.3)</p> <p>Analyzovány jsou všechny exony dle daného transkriptu s přesahem 5nt do intronů, včetně ověření delecí či duplikací jednoho nebo více exonů vyšetřovaných genů. Data z neindikovaných genů jsou před zobrazením výsledků jednotlivých pacientů k interpretaci zakryta a dále nejsou analyzována.</p> <p>Z důvodu fenotypového překryvu RASopathií s diagnózami neurofibromatóza typu 1 a Legiův syndrom jsou analyzované také geny zodpovědné za tyto syndromy (<i>NF1</i>, <i>SPRED1</i>). Nález patogenní varianty v těchto genech je reportován jako sekundární nález při vyšetření genů souvisejících s RASopathiemi.</p>



FN MOTOL

Fakultní nemocnice v Motole

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Laboratoře ÚBLG

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

Přednosta: Prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA

<http://www.fnmotol.cz/ublg/>

Ústav biologie a lékařské genetiky

Cílené molekulárně genetické vyšetření variant metodou sekvenování dle Sangera

Cílená sekvenace variant v genech:

PTPN11 (Ref. Seq. GenBank NM_002834.3), *SOS1* (Ref. Seq. GenBank NM_005633.3), *RAF1* (Ref. Seq. GenBank NM_002880.3), *RIT1* (Ref. Seq. GenBank NM_006912.5), *BRAF* (Ref. Seq. GenBank NM_004333.4), *KRAS* (Ref. Seq. GenBank NM_004985.3), *NRAS* (Ref. Seq. GenBank NM_002524.4), *HRAS* (Ref. Seq. GenBank NM_005343.2), *MAP2K1* (Ref. Seq. GenBank NM_002755.3), *MAP2K2* (Ref. Seq. GenBank NM_030662.3), *CBL* (Ref. Seq. GenBank NM_005188.3), *SHOC2* (Ref. Seq. GenBank NM_007373.3), *SOS2* (Ref. Seq. GenBank NM_006939.2), *RRAS* (Ref. Seq. GenBank NM_006270.4), *LZTR1* (Ref. Seq. GenBank NM_006767.3), *RASA2* (Ref. Seq. GenBank NM_006506.3)

Doby odezvy vzorků (STATIM pouze v odůvodněných případech)

Metoda	Doba odezvy: (pracovní dny)	
	Běžně	Statim
Vyšetření zárodečných mutací vybraných hereditárních onemocnění masivně paralelním sekvenováním pomocí diagnostické soupravy – panel Unicorn	250	40
Cílené molekulárně genetické vyšetření variant metodou sekvenování dle Sangera	60	10

Kontaktní informace

Oddělení lékařské molekulární genetiky

ÚBLG 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, Praha 5,
150 06

Centrální příjem vzorků:

Po – Pá
7:30h – 14.30h

Požadavky na vzorek

Krev – 2 nezávislé odběry, **5 ml do K₃EDTA** každý
Druhý vzorek slouží k ověření zachycené patogenní varianty u diagnostického testu, resp. k ověření každého výsledku prediktivního testu. Tímto postupem je minimalizována možnost chyby způsobené záměnou při manipulaci se vzorky.

Izolovaná DNA - 50 - 300 ng/μl a více v množství 100 μl a více

DNA z plodové vody – pouze cílené vyšetření

Vzorek označit minimálně jménem, příjmením a rodným číslem pacienta a datem odběru vzorku.

Odkazy

Transport vzorku musí respektovat maximální dobu stability vzorku - viz Laboratorní příručka ÚBLG. Transport vzorku poštou musí vyhovět požadavkům České pošty.