

## 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 diferenciace, migrace, stárnutí i smrt. 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 pihami (dříve syndrom LEOPARD; OMIM 151100)
- *CBL*-mutation associated syndrom

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

**Vyšetření je indikováno lékařským genetikem.**

### Indikační kritéria

- 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 <b>skupina genů asociovaných s RASopathiemi</b>:</p> <p><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>NFI</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 84/1, 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/>

Metoda	Vyšetřované markery/oblasti:
Cílené molekulárně genetické vyšetření variant metodou sekvenování dle Sangera	Cílená sekvenace variant v genech: <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)

### 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

4. patro, G

ÚBLG 2. LF UK a FN Motol

V úvalu 84/1, Praha 5,

150 06

#### Centrální příjem vzorků:

Po–Pá

7:30 až 14:30 h

### Požadavky na vzorek

**Krev:** 2 nezávislé odběry, každý min. 4 ml do K<sub>3</sub>EDTA

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:** koncentrace 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

Tartaglia et al, Nature Genet 2001, 29:465; Tartaglia et al, Am J Hum Genet 2002, 70:1555; Roberts et al, Nat Genet 2007, 39:70; Tartaglia et al, Nat Genet 2007, 39:75; Pandit et al, Nat Genet 2007, 39:1007; Razzaque et al, Nat Genet 2007, 39:1013; Aoki et al, Am J Hum Genet 2013, 93:173; Yamamoto et al, J Med Genet 2015, 52:413; Niihori et al, Nat Genet 2006, 38:294; Rodriguez-Viciana et al, Science 2006, 311:1287; Schubert et al, Nat Genet 2006, 38:331; Nava et al, J Med Genet 2007, 44:763; Cirstea et al, Nat Genet 2010; 42(1):27; Cordeddu et al, Nat Genet 2009; 41:1022; Aoki et al, Nature Genet 2005, 37:1038-1040; Martinelli et al., Am J Hum Genet 2010, 87:250

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