

Lynchův syndrom (OMIM 120435, 120436)

Lynchův syndrom je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované predispozicí ke vzniku karcinomu tlustého střeva, karcinomu endometria u žen a některých dalších zhoubných nádorů způsobené patogenní zárodečnou variantou některého z MMR genů: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* a *EPCAM*.

Molekulárně genetickým vyšetřením Lynchova syndromu je zjišťována přítomnost patogenní varianty v genech *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* a *EPCAM* v genomové DNA probanda. Průkaz patogenní varianty potvrdí diagnózu nebo predispozici k Lynchovu syndromu na molekulární úrovni.

Vyšetření NGS-WES indikuje pouze lékař odbornosti 208 lékařská genetika.

Indikační kritéria

Diagnostické testování (potvrzení diagnózy Lynchova syndromu na molekulární úrovni)

Indikující lékař na žádance stanoví, které geny z panelu 26 genů obsažených v soupravě Hereditary Cancer Solution by Sophia požaduje analyzovat. Doporučujeme testování **Skupiny genů Lynchova syndromu** obsahující 5 výše zmíněných genů. **Indikující lékař má možnost některé geny z této skupiny genů vyloučit a tyto nevyšetřovat.**

V odůvodněných případech je možné na zvláštní indikaci vyžádat i analýzu dalších genů obsažených v panelu: *BRCA1* (GenBank NM_007294), *BRCA2* (GenBank NM_000059), *BRIP1* (GenBank NM_032043), *CHEK2* (GenBank NM_007194), *ATM* (GenBank NM_000051), *RAD51C* (GenBank NM_058216), *PALB2* (GenBank NM_024675), *TP53* (GenBank NM_000546), *BARD1* (GenBank NM_000465), *APC* (GenBank NM_000038), *CDH1* (GenBank NM_004360), *FAM175A* (GenBank NM_139076), *MRE11A* (GenBank NM_005591), *MUTYH* (GenBank NM_001128425), *NBN* (GenBank NM_002485), *PIK3CA* (GenBank NM_006218), *PTEN* (GenBank NM_000314), *RAD50* (GenBank NM_005732), *RAD51D* (GenBank NM_002878), *STK11* (GenBank NM_000455) a *XRCC2* (GenBank NM_005431) Ref.Seq. v aktuální platné verzi. (bližší informace na vyžádání).

Prediktivní testování možných přenašečů jedné patogenní varianty (potvrzená patogenní varianta v rodině s Lynchovým syndromem) se provádí metodou cíleného sekvenování dle Sangera.

Analytické metody

Metoda	Vyšetřované markery/oblasti:
Vyšetření zárodečných mutací diagnostickou soupravou pro hereditární nádorové syndromy masivním paralelním sekvenováním	Kitem Hereditary Cancer Solution by Sophia je provedena sekvenace 26 genů spojených s dědičným nádorovým onemocněním, analyzována je však jen skupina genů pro Lynchův syndrom : <i>MLH1</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000249.4), <i>MSH2</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000251.3), <i>MSH6</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000179.3), <i>EPCAM</i> (Ref.Seq. GenBank NM_002354.3) <i>PMS2</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000535.7) Analyzovány jsou všechny exony dle daného transkriptu s přesahem 25nt do intronů. Data z neindikovaných genů jsou před zobrazením výsledků jednotlivých pacientů k interpretaci zakryta a dále nejsou analyzována. Delece nebo duplikace jednoho nebo více exonů vyšetřovaných genů. Dle údajů výrobce je u soupravy Hereditary Cancer Solution by Sophia sensitivity stanovena na 99,20 % a specificita na 99,992 % (oba v 95% intervalu spolehlivosti).
Molekulárně genetické vyšetření variant vybraných genů metodou sekvenování dle Sangera	Sekvenace variant v genech: <i>MLH1</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000249.4), <i>MSH2</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000251.3), <i>MSH6</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000179.3), <i>PMS2</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000535.7)
Molekulárně genetické vyšetření metodou MLPA (kity P003, P248, P008, P072) a MS-MLPA (kit ME011 MRC Holland).	Delece nebo duplikace jednoho nebo více exonů genu <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>EPCAM</i> , <i>PMS2</i> , metylace promotoru genů <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>PMS2</i> a <i>MSH6</i> .
Vyšetření metodou NGS - panel v rámci WES	Variety a změny počtu kopií kódující oblasti genů <i>MLH1</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000249.4), <i>MSH2</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000251.3), <i>MSH6</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000179.3), <i>EPCAM</i> (Ref.Seq. GenBank NM_002354.3) <i>PMS2</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000535.7)

Doby odezvy vzorků (***STATIM** pouze po domluvě s laboratoří v odůvodněných případech)

Metoda	Doba odezvy: (pracovní dny)	
	Běžně	Statim
Molekulárně genetické vyšetření genů MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM masivním paralelním sekvenováním pomocí kitu Hereditary Cancer Solution by Sophia	120	*
Molekulárně genetické vyšetření vybraných genů metodou sekvenování dle Sangera - CÍLENÉ VYŠETŘENÍ VARIANTY	30	10
SOP Molekulárně genetické vyšetření metodou MLPA - CÍLENÉ VYŠETŘENÍ	30	10
Vyšetření metodou NGS - panel v rámci WES	120	*

Kontaktní informace	Požadavky na vzorek	Odkazy
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	Krev: 2 nezávislé odběry, každý min. 4 ml do K ₃ 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 Vzorek označit minimálně jménem, příjmením a rodným číslem pacienta a datem odběru vzorku.	https://www.omim.org/entry/120435 http://www.omim.org/entry/120436 http://www.omim.org/entry/609310 http://www.omim.org/entry/609309 http://www.omim.org/entry/600678 https://www.omim.org/entry/600259 http://www.omim.org/entry/185535 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/

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