



Hereditární nepolypózní karcinom tlustého střeva (HNPCC, Lynchův syndrom, MIM 120435, 120436)

Hereditární nepolypózní karcinom tlustého střeva (HNPCC, Lynchův syndrom) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované predispozicí ke vzniku karcinomu tlustého střeva, karcinomu endometria u žen a některých dalších zhoubných nádorů.

Lynchův syndrom je nejčastěji způsobený patogenní zárodečnou mutací genů *MLH1* (lokalizovaný na 3p22.2), *MSH2* (umístěný na 2p21-p16), *MSH6* (umístěný na 2p16.3) a *EPCAM* (logizovaný na 2p21).

Molekulárně genetickým vyšetřením hereditárního nepolypózního karcinomu tlustého střeva analýzou "Skupiny genů HNPCC" je zjišťována přítomnost patogenní mutace genech *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *EPCAM* v genomové DNA probanda. Průkaz patogenní mutace potvrdí diagnózu nebo predispozici k hereditárnímu nepolypóznímu karcinomu tlustého střeva na molekulární úrovni. Dle Doporučení Eurogentestu pro diagnostické NGS se jedná o vyšetření v režimu **testu typu A** (Matthijs et al., 2014).

užitečné odkazy:

<http://www.omim.org/entry/120435>

<http://www.omim.org/entry/600678>

<http://premm.dfci.harvard.edu/>

<http://www.omim.org/entry/120436>

<https://www.omim.org/entry/600259>

Matthijs et al., 2014

<http://www.omim.org/entry/609310>

<http://www.omim.org/entry/185535>

<http://www.omim.org/entry/609309>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>

BK1211/

Indikační kritéria

- **Testování je indikováno lékařským genetikem**
- **Diagnostické testování** (potvrzení diagnózy HNPCC na molekulární úrovni)
- Indikující lékař na žadance stanoví, které geny z panelu 27 genů obsažených v soupravě Hereditary Cancer Solution by Sophia požaduje analyzovat. Doporučujeme testování **Skupiny genů HNPCC** obsahující 4 výše zmíněné geny. **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: *PMS2*, *PMS2CL*, *TP53*, *APC*, *CDH1*, *NBN*, *RAD51D*, *MRE11A*, *MUTYH*, *PTEN*, *RAD50*, *STK11*, *FAM175A*, *PIK3CA*, *XRCC2* (bližší informace na vyžádání).
- Na žadance musí být jasně uvedeno, zda si pacient přeje zahrnout do závěrečné zprávy i **nevyžádané nálezy a status přenašeče** pro autosomálně recesivní onemocnění.
- **Prediktivní testování možných přenašečů jedné mutace** (výskyt potvrzené HNPCC v rodině) - provádí se 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 27 genů spojených s dědičným nádorovým onemocněním, analyzována je však jen skupina genů HNPCC : <i>MLH1</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000249) <i>MSH2</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000251) <i>MSH6</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000179) <i>EPCAM</i> (Ref.Seq. GenBank NM_002354) |



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.,

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

Ústav biologie a lékařské genetiky

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>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.</p> <p>Delece nebo duplikace jednoho nebo více exonů vyšetřovaných genů.</p> <p>Dle údajů výrobce je u soupravy Hereditary Cancer Solution by Sophia sensitivita stanovena na 99,20% a specificita na 99,992% (obojí v 95% intervalu spolehlivosti).</p> |
| Molekulárně genetické vyšetření variant vybraných genů metodou sekvenování dle Sangera | <p>Sekvence variant v genech:</p> <p><i>MLH1</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000249)</p> <p><i>MSH2</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000251)</p> <p><i>MSH6</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000179)</p> |
| Molekulárně genetické vyšetření metodou MLPA | Delece nebo duplikace jednoho nebo více exonů genu <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>EPCAM</i> |

Doby odezvy vzorků (STATIM pouze v odůvodněných případech)

| Metoda | Doba odezvy: (pracovní dny) | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------|
| | Běžně | Statim |
| Molekulárně genetické vyšetření genů <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>EPCAM</i> masivním paralelním sekvenováním pomocí kitu Hereditary Cancer Solution by Sophia | 250 | 25 |
| Molekulárně genetické vyšetření vybraných genů metodou sekvenování dle Sangera - CÍLENÉ VYŠETŘENÍ VARIANTY | 60 | 10 |
| SOP Molekulárně genetické vyšetření metodou MLPA - CÍLENÉ VYŠETŘENÍ | 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, každý 5 ml do K₃EDTA

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

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.