

## Detekce rozsáhlých delecí a duplikací v genech spojených s neuromuskulárním onemocněním

Johana Kopčilová<sup>1,2</sup>, Tereza Kramářová<sup>1</sup>, Jana Zídková<sup>1</sup>, Kamila Réblová<sup>1</sup>, Lenka Fajkusová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centrum molekulární biologie a genetiky, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta MU; <sup>2</sup>Národní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta MU

**Úvod:** Neuromuskulární onemocnění (NMD) tvoří skupinu dědičných onemocnění vyznačující se velkou klinickou a genetickou heterogenitou. Aktuálně je popisováno více než 1100 NMD a 600 s nimi asociovaných genů. Varianty v těchto genech vedoucí ke vzniku onemocnění jsou nejčastěji malého rozsahu (missense, nonsense, frameshift, splicing), ale vyskytují se i delece nebo duplikace postihující několik exonů nebo celé geny. Detekce těchto rozsáhlých delecí/duplikací až do nedávna představovala problém, avšak v současnosti lze v rámci rutinní diagnostiky tyto přestavby identifikovat.

**Cíle:** Cílem molekulárně genetické diagnostiky NMD je identifikace patogenní varianty (variant) v genu asociovaném s onemocněním pacienta. To následně umožňuje predikci vývoje onemocnění, event. jeho cílenou léčbu; genetické poradenství a prenatální, popř. preimplantační genetickou diagnostiku v rodině pacienta. Byla provedena reanalýza NGS dat již vyšetřených pacientů s cílem detekce Copy number variations (CNV).

**Metodika:** Molekulárně genetická analýza je prováděna metodou sekvenování nové generace (NGS) panelu genů spojených s neuromuskulárními chorobami. CNV jsou detekovány algoritmem Copy number variant detection, který je součástí programu CLC Genomics Workbench/Qiagen a který provádí relativní porovnání pokrytí mezi zvolenou kontrolou a vzorkem. Identifikované CNV jsou ověřeny buď metodou MLPA nebo přímou sekvenční analýzou bodů zlomu.

**Výsledky:** V souboru pacientů s neuromuskulárními chorobami jsme identifikovali klinicky významné sekvenční varianty v genech asociovaných s NMD u 521 nepříbuzných pacientů. Ve 25 případech se jednalo o rozsáhlé delece/duplikace identifikované pomocí CNV analýzy NGS dat (4,8 % pozitivních záchytů).

**Závěr:** Vzhledem k velkému počtu genů asociovaných s NMD představuje molekulárně genetická diagnostika složitý problém, který se daří řešit metodami NGS. CNV analýza NGS dat umožňuje detekci variant, které by jinak rutinní diagnostice unikly, a nalezení molekulární příčiny onemocnění u vyššího procenta pacientů.

AZV ČR NU21-06-00363