

**Klinická genetiká, genetické  
poradenství, cytogenetika, DNA  
diagnostika  
(od pacienta k DNA a zpět)**

**OLG a LF MU**

**2013**

**Renata Gaillyová**

# Lékařská genetika

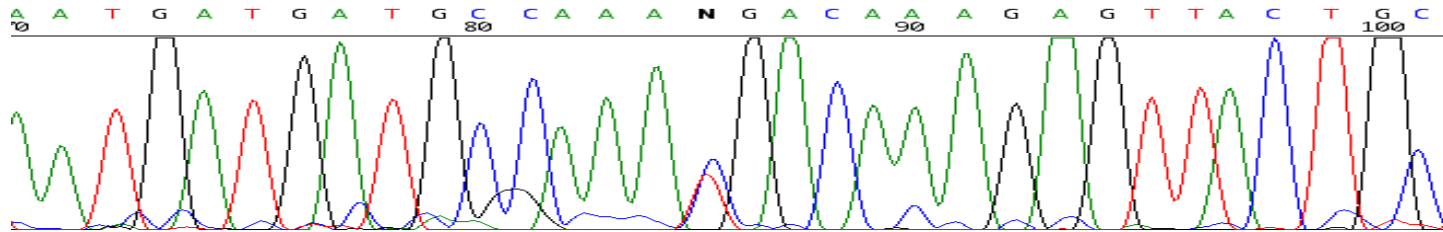
- Charakteristika, historie a současný stav oboru
- Genetická prevence
- Genetická vyšetření - indikace, postup
- Genetické poradenství
- Pacienti genetických poraden
- Genetická prevence

# Lékařská genetika

- Pokud se ve starších medicínských knihách psalo, že genetická onemocnění představují minoritu, je dnes opak pravdou.
- Pouze minorita onemocnění nemá menší či větší genetické dispozice.

# Lékařská genetika

- Medicína 21. století prochází i díky genetice revolučními změnami a zásadně mění pohled na etiologii a klasifikaci mnoha onemocnění a zároveň slibuje v budoucnu i významné změny v terapii.
- Klinická genetika se stala nejen uznávanou medicínskou specializací, ale bylo nezvratně prokázáno, že lidská genetika představuje důležité obecné a společné principy, které osvětlují a sjednocují veškerou lékařskou praxi.



# Historie

- J. G. Mendel - zakladatel vědního oboru
- 1865 - Mendelovy zákony
- 1944 - funkce DNA
- 1953 - struktura DNA
- 1956 - 46 chromosomů u člověka
- 1957 - léčba fenylketonurie
- 1959 - M. Down - 47, XX, +21
- 60. léta - založeno několik genetických laboratoří
- 1965 - 100. výročí Mendelových zákonů

# Lékařská genetika

I když v současné době jsou naše možnosti ještě velmi omezené a můžeme pouze zatím většinou

**„diagnostikovat neléčitelné“**

a vyhledávat osoby v riziku, lze terapeutické využití oboru v příštích desetiletích jistě očekávat.

# Lékařská genetika

- Lékařská genetika se zabývá diagnózou dědičných chorob a stará se o jejich medicínské, sociální a psychologické aspekty.
- Stejně jako ve všech ostatních oblastech medicíny i v genetice je zásadní stanovit správnou diagnózu a poskytnout vhodnou péči, která musí zahrnovat pomoc postiženému jedinci a členům rodiny tak, aby porozuměli povaze a důsledkům onemocnění a vyrovnali se se s nimi.

# Lékařská genetika

- Je-li však choroba dědičná, přistupuje další rozměr: potřeba informovat ostatní členy rodiny o jejich riziku a o možnostech, jak toto riziko modifikovat.
- Jako je specifickým znakem genetické choroby její tendence se vyskytovat v rodině opakovaně, je specifickým rysem genetického poradenství jeho zaměření nejen na původního pacienta, ale také na členy pacientovy rodiny, a to současné i budoucí.



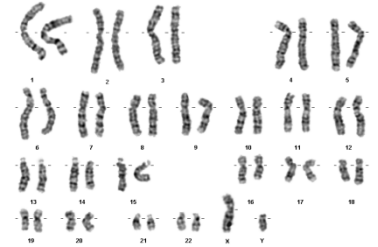
# Lékařská genetika

Medicína pro minulou, současnou  
a budoucí generaci

# Genetické pracoviště

- **Genetická poradna - ambulance**
- **Laboratoře cytogenetické**  
(prenatální, postnatální, molekulárně cytogenetické, onkocytogenetické)
- **Laboratoře DNA/RNA diagnostiky**  
(monogenně podmíněná onemocnění, onkogenetika, identifikace jedinců..)

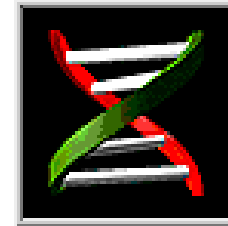
# Genetická onemocnění



- Vrozené chromosomové aberace

- Monogenně podmíněné nemoci

- Mitochondriální choroby



- Polygenně a multifaktoriálně dědičná onemocnění



# Zastoupení genetických chorob a vývojových vad podle etiologie

- **0,6 %** populace má vrozenou chromosomovou aberaci
- incidence vážných monogenně podmíněných chorob odhadnuta na **0,36%** u živě narozených novorozenců (studie na 1 000 000 dětí), méně než 10% se manifestuje po pubertě
- až **80 %** populace onemocní do konce života multifaktoriálně podmíněnou chorobou (genetická predispozice + vliv zevního prostředí)

# Vzácná onemocnění

- **Vzácné onemocnění je definováno frekvencí v populaci menší než 5 pacientů na 10 000 zdravých. Pacienti se vzácným onemocněním a jejich rodiny se často nacházejí ve velmi těžké životní situaci. Diagnostika těchto onemocnění vyžaduje specializované postupy a pro raritní výskyt choroby může správná diagnostika trvat několik měsíců, někdy i let. Dalším závažným problémem je, že na mnohá vzácná onemocnění zatím neexistuje účinný lék. Pro léčitelná vzácná onemocnění jsou léky obvykle extrémně drahé.**

# Vzácná onemocnění

- Ačkoli hovoříme o vzácných onemocněních, jedná se o skupinu více než 7000 chorob, není tedy vzácné vzácným onemocněním trpět.
- Předpokládá se, že některou z těchto nemocí trpí v Evropské unii zhruba 30 000 000 lidí, což představuje 6-8% všech obyvatel. V České republice tedy můžeme předpokládat vzácné onemocnění u 60 000 až 80 000 pacientů.
- Specializované týmy mají za cíl zlepšit diagnostiku, léčebnou péči a informovanost o těchto nemocech, pacientech a jejich rodinách a napomoci ke snadnějšímu přístupu k erudovanému týmu odborníků - lékařů, sociálních pracovníků, speciálních pedagogů a dalších.

# Genetická konzultace

## Shormáždění informací

- Osobní anamnesa
- Rodinná anamnesa
- Genealogické vyšetření,  
sestavení minimálně  
třígeneračního rodokmenu
- Etnické informace
- Konsanguinita
- Nonpaternita

# Klinickogenetické vyšetření

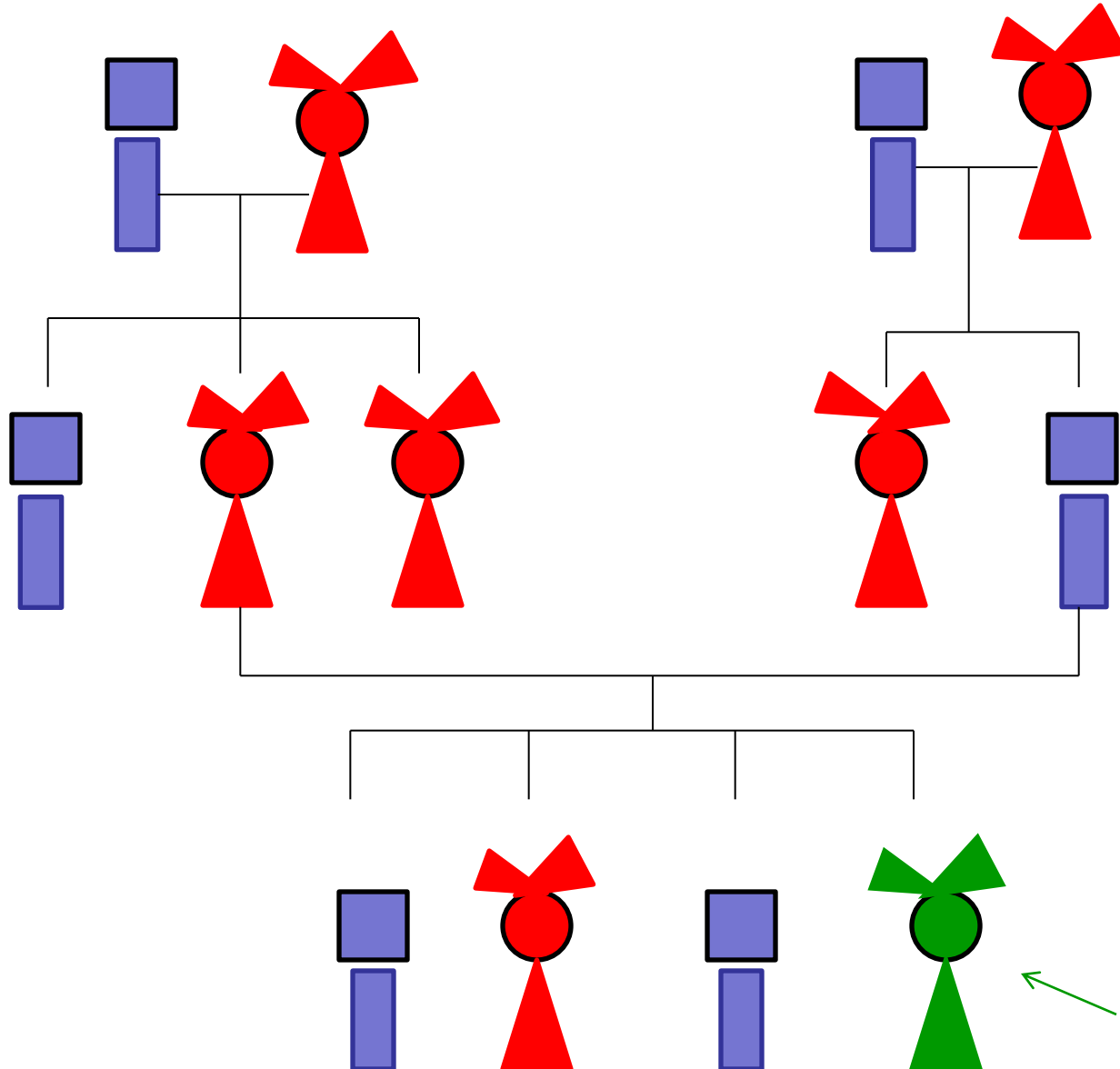
- Somatické odchylky - stigmatizace
- Vrozené vývojové vady
- Psychomotorický vývoj
- Mentální retardace
- Dermatoglyfy


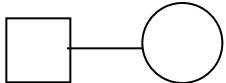

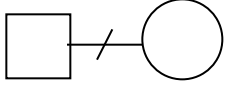




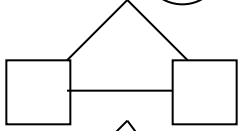


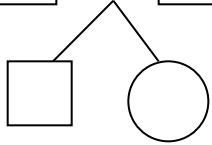

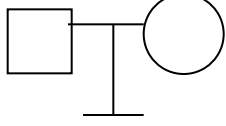
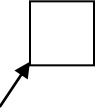




# Pozorování

# Genealogie

## sestavení rodokmenu

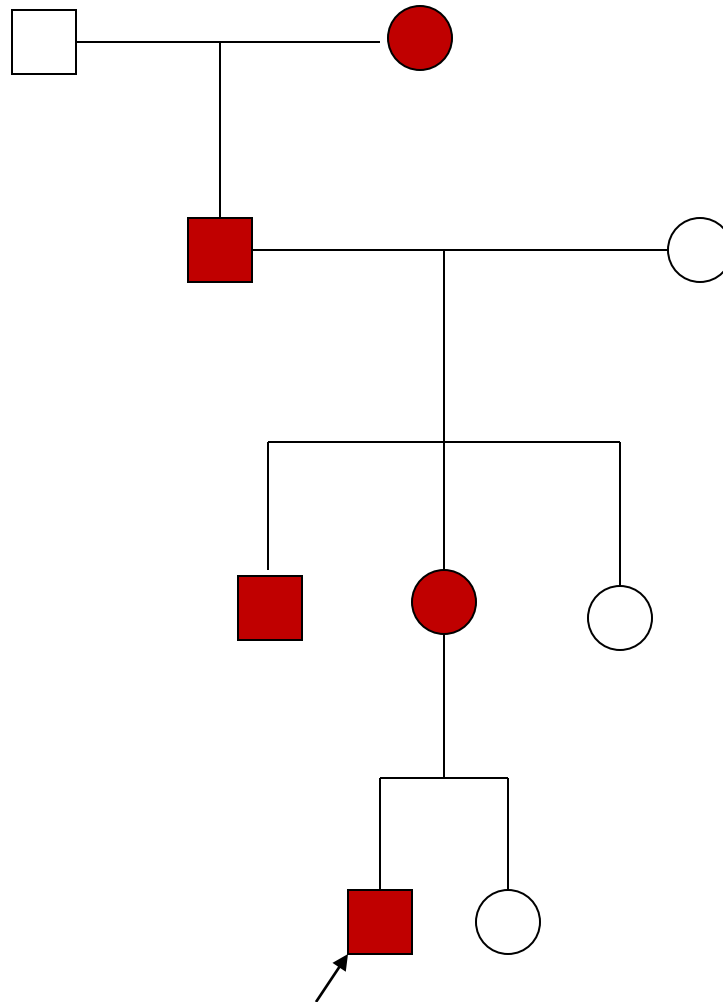


|  |                 |  |                      |
|--|-----------------|--|----------------------|
|    | muž             |     | sňatek               |
|    | žena            |    | rozvod               |
|    | neznámé pohlaví |    | konsanguinita        |
|   | postižený       |    | monozygotní dvojčata |
|   | přenašeč        |    | dizygotní dvojčata   |
|    | zemřelý jedinec |    | žádné potomstvo      |
|    | proband         |   | potrat               |
|  |                 |  | mrtvě narozené dítě  |

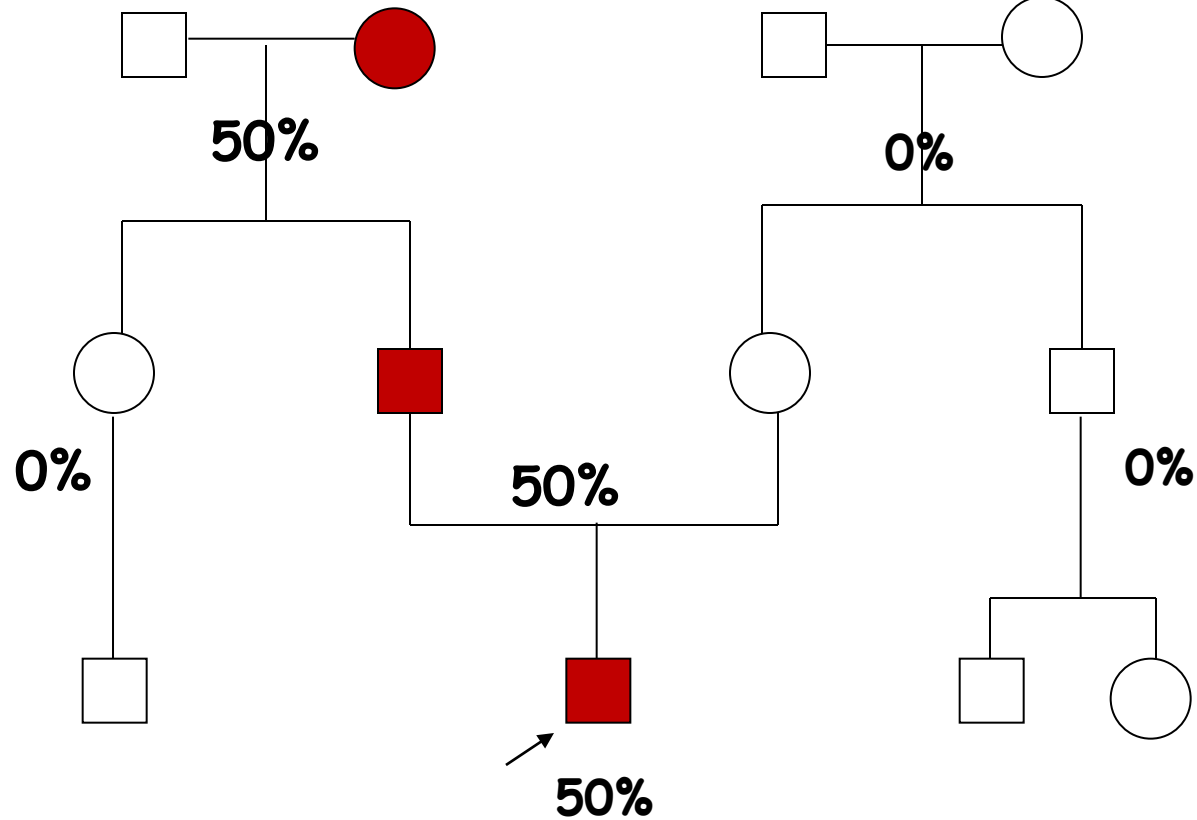
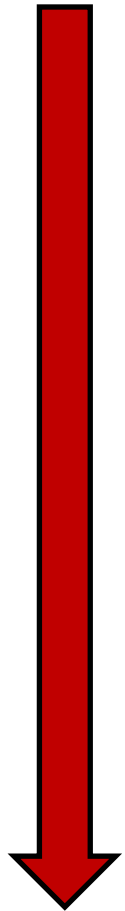
## Symboly používané k zakreslení rodokmenů

# Rodokmen

## Autosomálně dominantní dědičnost

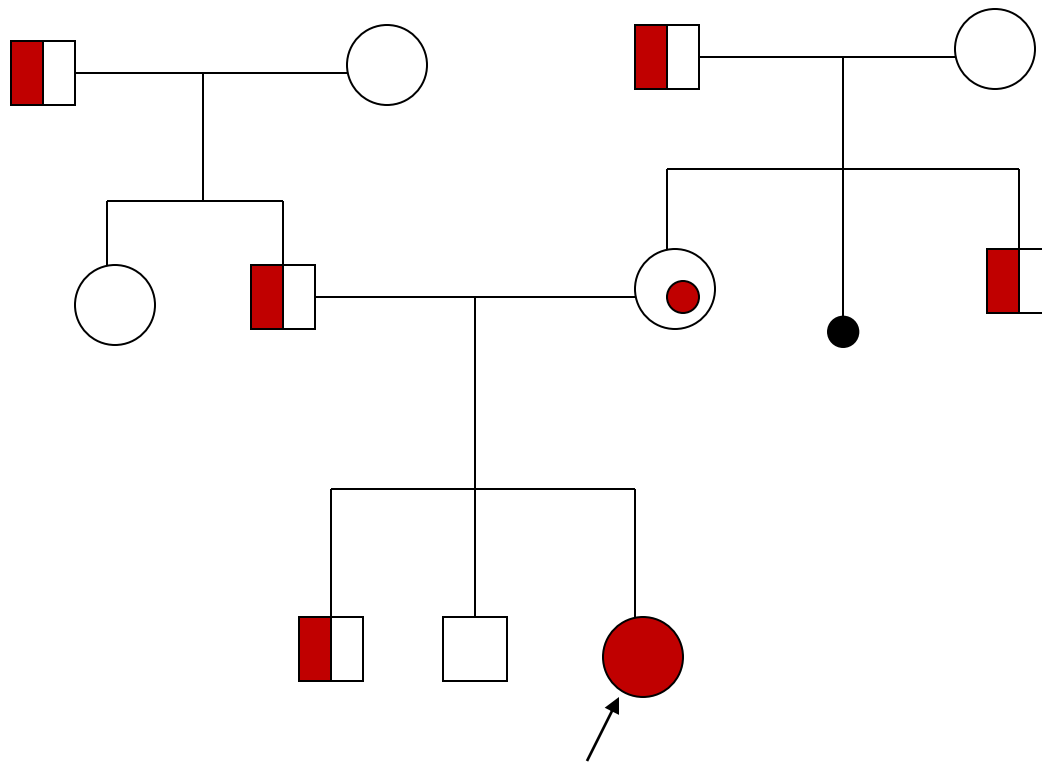


# Autosomálně dominantní dědičnost riziko onemocnění potomka



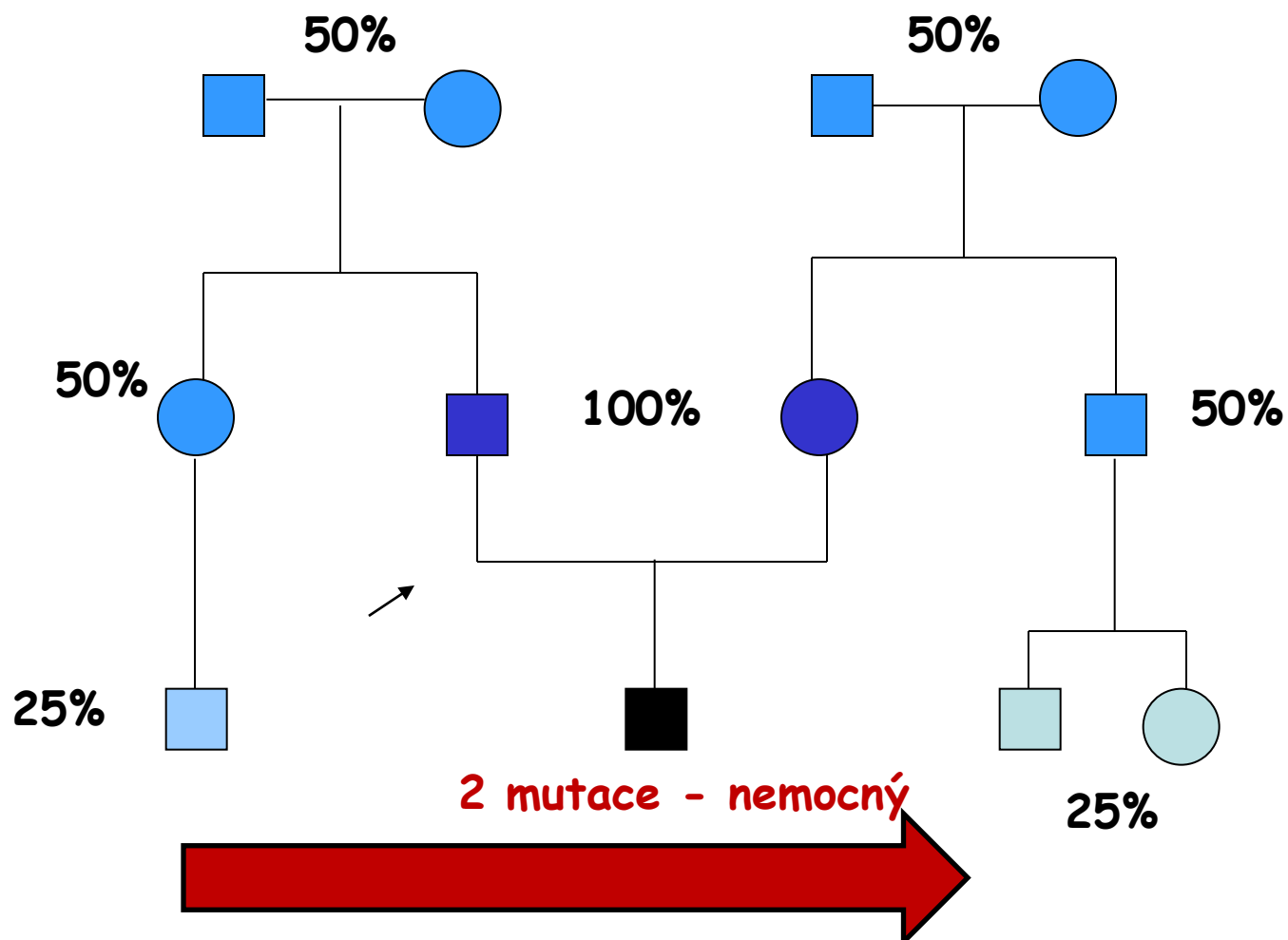
# Rodokmen

## Autosomálně recesivní dědičnost



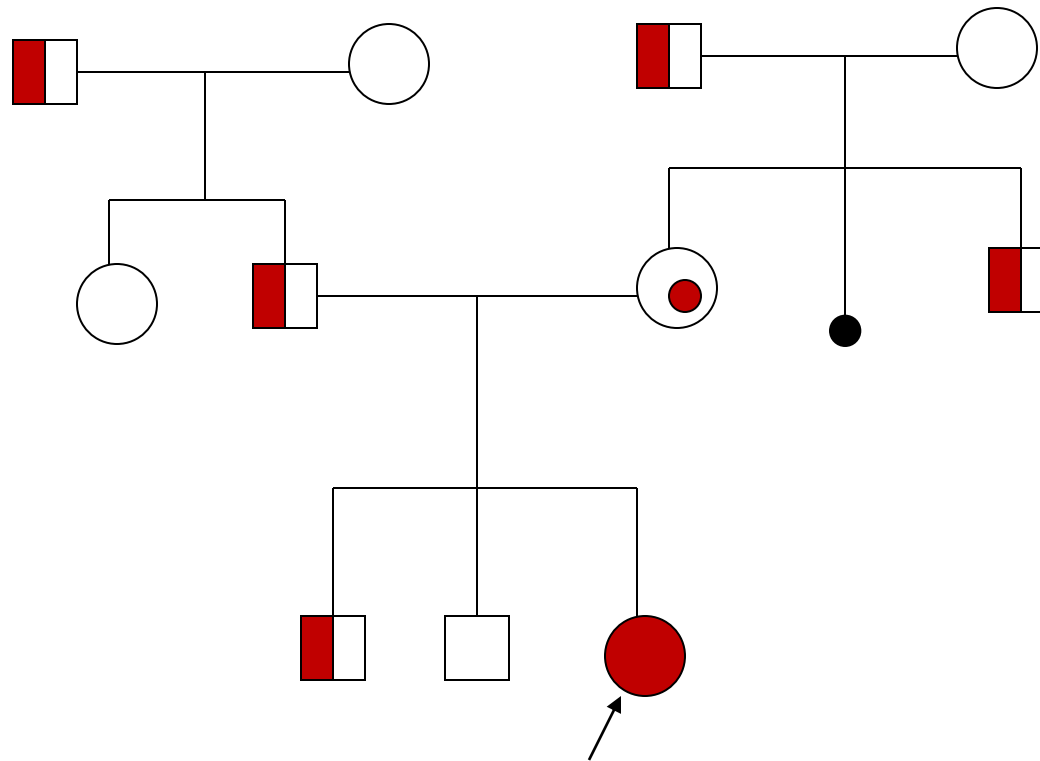
# Autosomálně recesivní dědičnost

## riziko nosičství mutace



# Autosomálně recesivní dědičnost

## Riziko pro sourozence

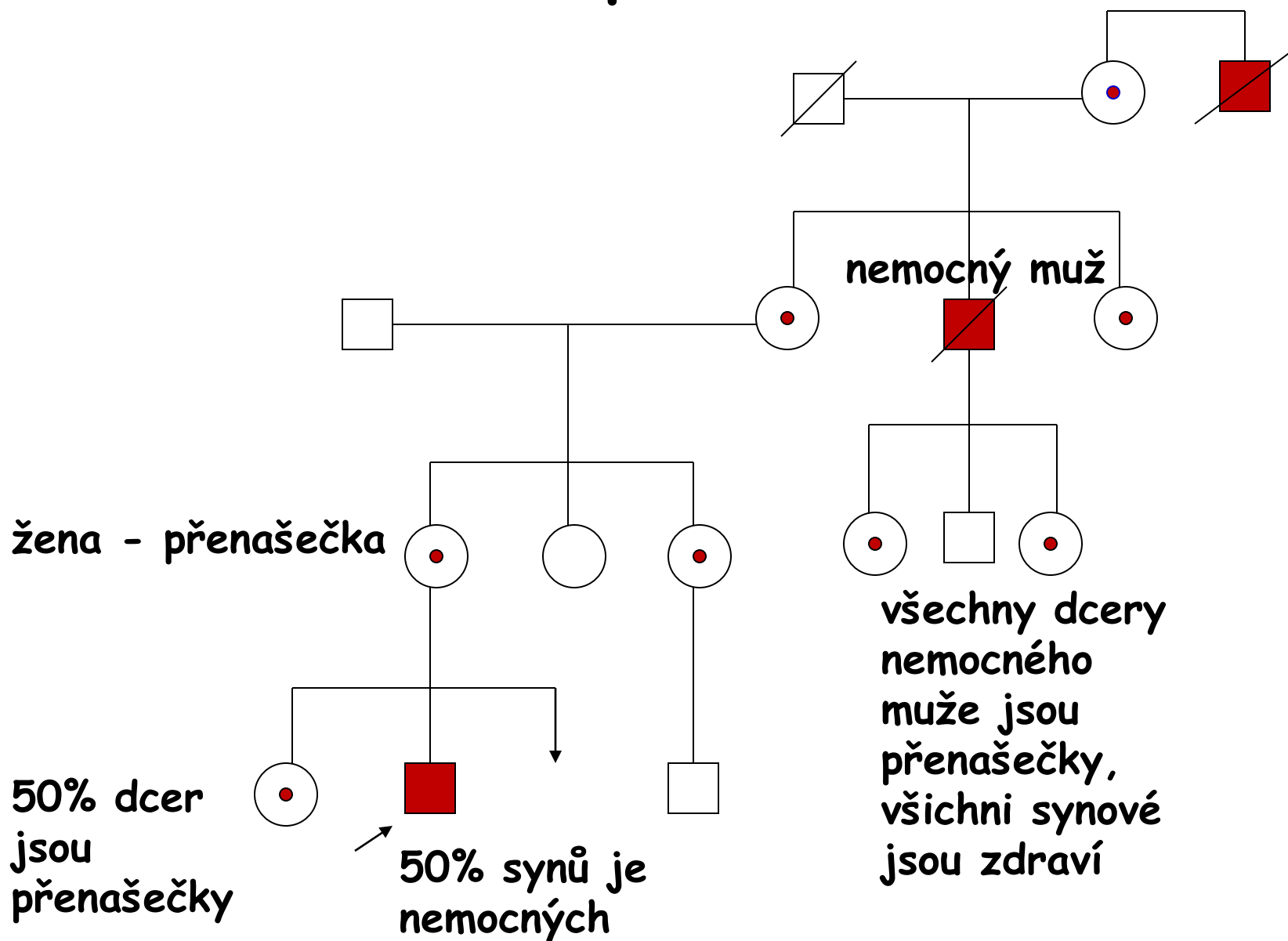


Riziko onemocnění pro sourozence nemocného - 25%  
Riziko přenašečství pro sourozence nemocného - 50%





# Rodokmen - X-recesivně vázaná dědičnost riziko pro děti



*P*-generace



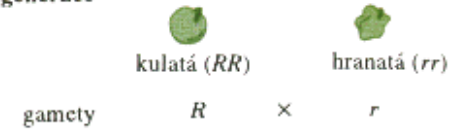
*F*<sub>1</sub>-generace  
(všechna semena kulatá)



*F*<sub>2</sub>-generace



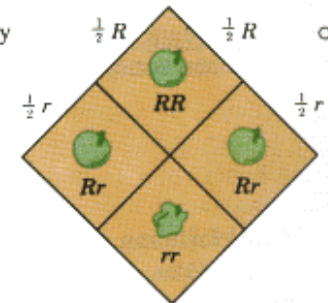
*P*-generace



*F*<sub>1</sub>-generace



*F*<sub>2</sub>-generace



$$\frac{1}{4}RR + \frac{1}{2}Rr = \frac{3}{4} \text{ kulatých semen}$$
$$\frac{1}{4}rr = \frac{1}{4} \text{ hranatých semen}$$

# Laboratoře cytogenetické

# Mílníky v lidské cytogenetice

- **1956** Tjio a Levan korigovali počet chromosomů na **46**  
(vizualizace chromosomů, colchicin+hypotonie)
- **1959** Lejeune a spol. - popsaná 1. trisomie

# Cytogenetické vyšetření

- Karyotyp

zdravá žena 46,XX

zdravý muž 46,XY

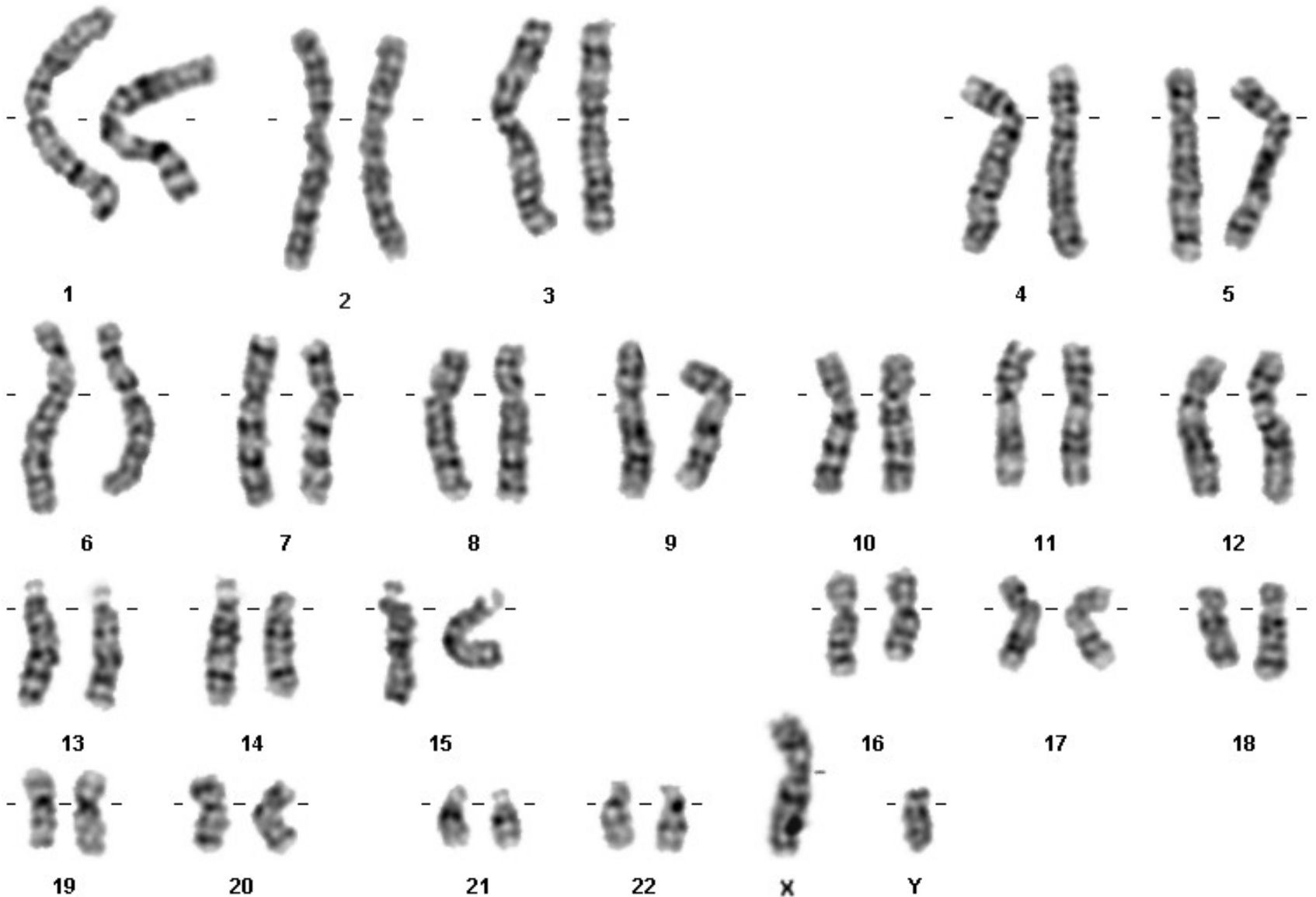
- Patologický nálezn

vrozené chromosomové aberace

získané chromosomové aberace

(onkocytogenetika)

# Normální mužský karyotyp - G pruhy



# Materiál pro cytogenetické vyšetření VCA

- prenatálně
- buňky plodové vody
- choriové klky
- placenta
- pupečnicková krev
- tkáně potracených plodů
  
- postnatálně
- periferní krev (+ Heparin)
- vzorky různých tkání (biopsie kožní, stěry bukalní sliznice..)

# Cytogenetické vyšetření postnatální

- Obvykle 2-3 ml krve + 5-6 kapek Heparinu
- Protřepat
- Předat do laboratoře
- Objednané termíny vyšetření
  
- Kultivace
- Výsledek nejdříve za 7-10 dní, obvykle za 1 měsíc



# Nejčastější indikace k postnatálnímu stanovení karyotypu

1. typický fenotyp - podezření na VCA
2. novorozenec s mnohočetnými vývojovými vadami
3. neprospívající kojeneček +/- stigmata
4. psychomotorická retardace +/- stigmata
5. anomálie genitálu
6. porucha pohlavního vývoje
7. sterilní a infertilní páry
8. dárci gamet

# Nejčastější indikace k prenatálnímu stanovení karyotypu (plodu)

1. Patologický UZ nále z plodu
2. Patologický nále z v biochemickém screeningu
3. Vyšší věk rodičů
4. Rodiče nesou balancovanou chromosomovou aberaci
5. Předchozí porod dítěte s vrozenou chromosomovou aberací

# DNA analýza

# Molekulárně genetické vyšetření

- Monogenně dědičná onemocnění
- Detekce mutací na úrovni DNA-RNA - přímá analýza
- Segregace patologie v rodině - nepřímá analýza
- Submikroskopické změny na chromosomech
- Onkogenetická vyšetření
- DNA/RNA analýza, CHG, HR-CGH, array CGH, MLPA

# Na začátku byla DNA

**1869** - objev molekula DNA - švýcarský lékař Miescher vyizoloval DNA z bílých krvinek. Nedařilo se však vytvořit dostatečně čistý vzorek na to, aby DNA mohla být dále zkoumána.

**1952** - objev dvojšroubovité struktury DNA

**1953** - byl tento poznatek veřejně publikován autory - objeviteli Jamesem Watsonem a Francisem Crickem

**1962** - Nobelova cena

# Molekulární biologie

- Metodiky využívané stále šířeji v laboratorní praxi mnoha oborů
- Využití v klinické genetice je jednou z možností využití metod molekulární biologie

# Diagnostika chorob na molekulární úrovni

- Stále se rozšiřuje počet onemocnění s objasněnou molekulární podstatou
- Stále se zvyšuje počet onemocnění s možností DNA diagnostiky
- Stále se rozšiřuje spektrum metod využívaných v DNA diagnostice - při vyhledávání mutací způsobujících závažná dědičná onemocnění

# DNA analýza dědičných onemocnění

- Diagnostické testy - potvrzení klinické diagnózy na molekulární úrovni, případně potvrzení segregace patologické alely v rodině
- Prediktivní (presymptomatické) testování - onemocnění s pozdním nástupem klinických příznaků, onkologie
- Prenatální testy



# Genetické poradenství a DNA analýza

- Vyšetření na molekulární úrovni by vždy mělo doprovázet genetické poradenství
- Diagnostika na molekulární úrovni musí být vždy prováděna s informovaným souhlasem pacienta nebo jeho zákonného zástupce
- Výsledek molekulárně genetického vyšetření by měl být vždy interpretován erudovaným lékařem - klinickým genetikem

# Molekulárně genetické vyšetření

- Protokolární postupy - cílené vyšetření vysoce suspektního onemocnění
- Pokud možno přesná klinická dg.
- Informovaný souhlas
- Interdisciplinární spolupráce  
(klinický lékař, klinický genetik, molekulární biolog, pacient)
- Genetické poradenství před prováděným molekulárně genetickým vyšetřením a při předání - interpretaci výsledku vyšetření

# DNA banka

- Slouží k uchování biologického materiálu, který bude možno využít v případě zavedení nových metodik, postupů či vyšetření u různých dědičných onemocnění
- Izolace a uložení DNA v DNA bance se souhlasem pacienta nebo rodiny umožňuje zachování vzácného materiálu, který v budoucnu může umožnit rodinám využít diagnostické, presymptomatické či prenatální vyšetření

# DNA banka

- Slouží k uchování biologického materiálu, který bude možno využít v případě zavedení nových metodik, postupů či vyšetření u různých dědičných onemocnění
- Izolace a uložení DNA v DNA bance se souhlasem pacienta nebo rodiny umožňuje zachování vzácného materiálu, který v budoucnu může umožnit rodinám využít diagnostické, presymptomatické či prenatální vyšetření

# Pacienti genetické poradny

- Zemřelí, již nežijící členové rodin
- Dospělí
- Těhotné ženy
- Plody- budoucí děti
- Děti
- Partneři plánující rodičovství

# Pacienti genetických poraden

- rodiny s výskytem dědičného onemocnění, chromosomové aberace, vývojové vady
- páry léčené pro poruchy reprodukce
- těhotné ženy se zvýšeným rizikem postižení plodu
- příbuzenské páry
- osoby se zvýšeným rizikem indukovaných mutací (vliv zevního prostředí)
- dárci gamet
- pacienti s onkologickým onemocněním

# Děti

- s vrozenými vývojovými vadami a jejich rodiny
- s podezřením či potvrzením dědičné choroby a jejich rodiny
- s podezřením nebo potvrzenou dědičnou poruchou metabolismu a jejich rodiny
- s podezřením na vrozenou chromosomální aberaci (atypická vizáž, vývojové vady, neprospívání, předčasný porod)

- děti s předčasnou  
či opožděnou  
pubertou
- děti s vývojovými  
vadami genitálu
- děti pro náhradní  
rodinnou péči (z  
kojeneckého  
ústavu)



# Děti a dospělí pacienti

- s psychomotorickou retardací
- s malým nebo nadměrným růstem
- rodiny s výskytem onkologického onemocnění u dítěte nebo při opakovaném výskytu onkologického onemocnění v rodině

# Dospělí pacienti

- příbuzenské páry
- osoby dlouhodobě exponované škodlivinám zevního prostředí
- transsexuálové
- partneři léčení pro neplodnost a partneři s opakovanými spontánními potraty
- dárci spermií a dárkyně vajíček

# Těhotné ženy

- s pozitivní rodinnou anamnézou (neplodnost, opakované potraty, dědičná onemocnění, vývojové vady)
- s nepříznivou anamnézou v těhotenství (dlouhodobé onemocnění, léky v těhotenství, akutní onemocnění v počátku těhotenství - teploty, léky, rtg vyšetření, CT, očkování, návykové látky...)

# Těhotné ženy

- s patologickým nálezem v biochemickém screeningu
- s patologickým UZ nálezem u plodu- vývojová vada u plodu
- starší 35 let (event. součet věku rodičů 70 a více let)

# Postup při vyšetření v genetické poradně

- Konzultace
- Klinicko-genetické vyšetření
- **Informovaný souhlas**
- Návrh a zahájení laboratorních genetických vyšetření - odběr krve většinou stačí
- Další odborná vyšetření
- Shromáždění výsledků a dokumentace
- Genetická prognóza

# Genetické poradenství

- Specializovaná konzultace a genealogická studie partnerů, případně specializovaná laboratorní vyšetření, které mohou potvrdit nebo vyloučit podezření na genetickou zátěž v rodině

# Cíl genetického poradenství

Stanovit přesnou klinickou diagnosu  
a na jejím základě vyslovit pro danou  
rodinu genetickou prognosu se všemi  
důsledky

# Genetické poradenství genetická prognóza

- Povaha a důsledky postižení
- Riziko opakování onemocnění v rodině
- Možnost dalšího vyšetření nyní nebo v budoucnu
- Možnosti dalších vyšetření před graviditou nebo v těhotenství - prenatální vyšetření
- Doporučení sledování a léčby u specialistů
- Informace a kontakty na svépomocné organizace, specializovaná pracoviště a instituce



# Svépomocné organizace

- Organizace obvykle zaměřené na jednu chorobu nebo skupinu onemocnění s podobnými příznaky
- Mohou významně pomáhat lidem, kteří mají zájem sdílet své zkušenosti s někým, kdo má stejné problémy, předávají vzácné informace (novým pacientům, ale i lékařům a dalším profesionálům), sledují novinky v léčbě a prevenci, podporují výzkum...

# Genetické poradenství

- Základní úlohou genetického poradenství je poskytnout pacientům s geneticky podmíněným onemocněním, případně jejich příbuzným, dostatek informací o charakteru dědičné choroby, o jejím dalším průběhu, možnostech léčby a o výši rizika opakovaného výskytu u dalších příbuzných.

# Prevence v lékařské genetice

- Primární
- Sekundární

# Primární genetická prevence

- Preventivní postupy, které můžeme nabídnout před (optimálně plánovanou) graviditou

# Sekundární genetická prevence

- Postupy v graviditě
- Prenatální diagnostika
- Postnatální diagnostika

**Vnímání a hodnocení**

**genetického rizika a genetické**

**prognosy je zcela individuální**

# Vnímání genetického rizika je ovlivněno

- osobními zkušenostmi
- charakterem
- touhou po dítěti
- počtem zdravých dětí v rodině
- možnostmi prenatální diagnostiky

# Dědičná onemocnění

- Vyrovnání se s dědičným onemocněním
- Porozumění povaze a důsledkům nemoci
- Nutná informace o rizicích pro další členy rodiny a o možnosti preventivního a presymptomatického vyšetření příbuzných
- **Nedirektivní přístup**



Hlavním cílem genetické konzultace je pomoci rodině porozumět a vyrovnat se s genetickým onemocněním,

ale ne redukovat výskyt geneticky podmíněných onemocnění v populaci!

Rozhodnutí rodiny není  
okamžité a definitivní.

Genetik neříká,  
jak by se rodina měla rozhodnout,  
ale jak se může rozhodnout !!!

**Rodina si vybírá  
z nabídky možných  
postupů a vyšetření  
dle vlastních etických kritérií.**

**Genetik pomáhá rodině  
jejich rozhodnutí a přání,  
v souladu s platnými  
právními předpisy,  
realizovat.**

## Můžete navštívit

- cyklus přenášek v Mendlově muzeu genetiky na Mendlově náměstí
- „Lékařská genetiká pro veřejnost“
- příští přednáška bude:
- 29.12.2012 v 17 hodin

Genetická prevence - Rare Disease Day