

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

OLG FN Brno

LF a PřF MU

2015

Renata Gaillyová

Lékařská genetika

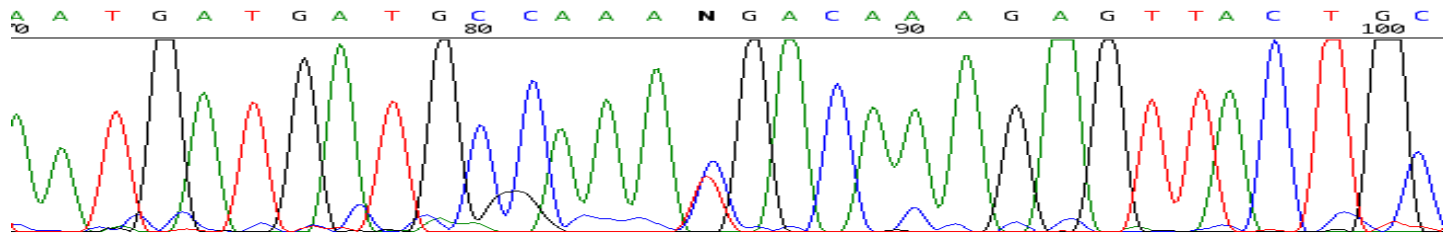
- Charakteristika, historie a současný stav oboru
- Genetická vyšetření - indikace, postup
- Pacienti genetických poraden
- Genetické poradenství
- Genetická prognóza
- Informovaný souhlas
- Etické a právní aspekty v lékařské genetice
- Prediktivní a presymptomatické testování

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 genetiky

- J. G. Mendel - zakladatel vědního oboru
- 1865 - Mendelovy zákony



Historie - CZ

- 1915 založena eugenická společnost
- 1939-1945
- II. světová válka
- Rassenhygiene
- 1948 totalita
- Lysenko
- Genetika označena za buržoazní pavědu

Historie

- 1944 - funkce DNA
- 1953 - struktura DNA
- 1956 - 46 chromosomů u člověka
- 1957 - léčba fenylketonurie
- 1959 - M. Down - 47, XX, +21

Historie - CZ

- 60. léta - založeno několik genetických laboratoří
- 1965 - 100. výročí Mendelových zákonů
- 1967 Společnost lékařské genetiky
- 1967 - Věstník MZ - lékařská genetiky uznána jako samostatný obor
- 1970 - normalizace - likvidace odborníků (prof. Sekla, prof. Brunecký...), popírána jedinečnost člověka, zastavovány skutečnosti o znečištění životního prostředí, útlum výuky..
- Postupný rozvoj oboru, síť genetických poraden, rozvoj laboratoří, výuka

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

se snaží odhalovat příčiny závažných dědičných onemocnění, nabízí primární a sekundární genetickou prevenci.

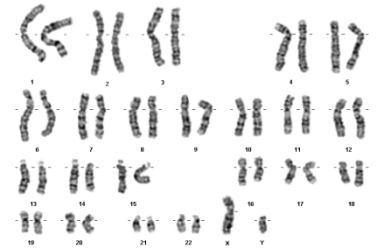
Lékařská genetika

Medicína pro minulou, současnou
a budoucí generaci

Charakteristika oboru lékařská genetika

- Interdisciplinární spolupráce
- Preventivní medicína
- Nedirektivní přístup
- Maximální množství informací rodině/pacientovi
- Informovaný souhlas rodiny-pacienta
- Vyšetřovací postup volí rodina/pacient

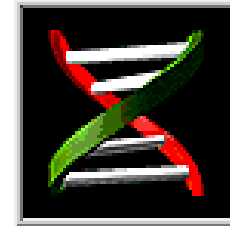
Genetická onemocnění



- 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)

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**

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.

Genetické pracoviště

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

Metody v lékařské genetice

Genetická konzultace

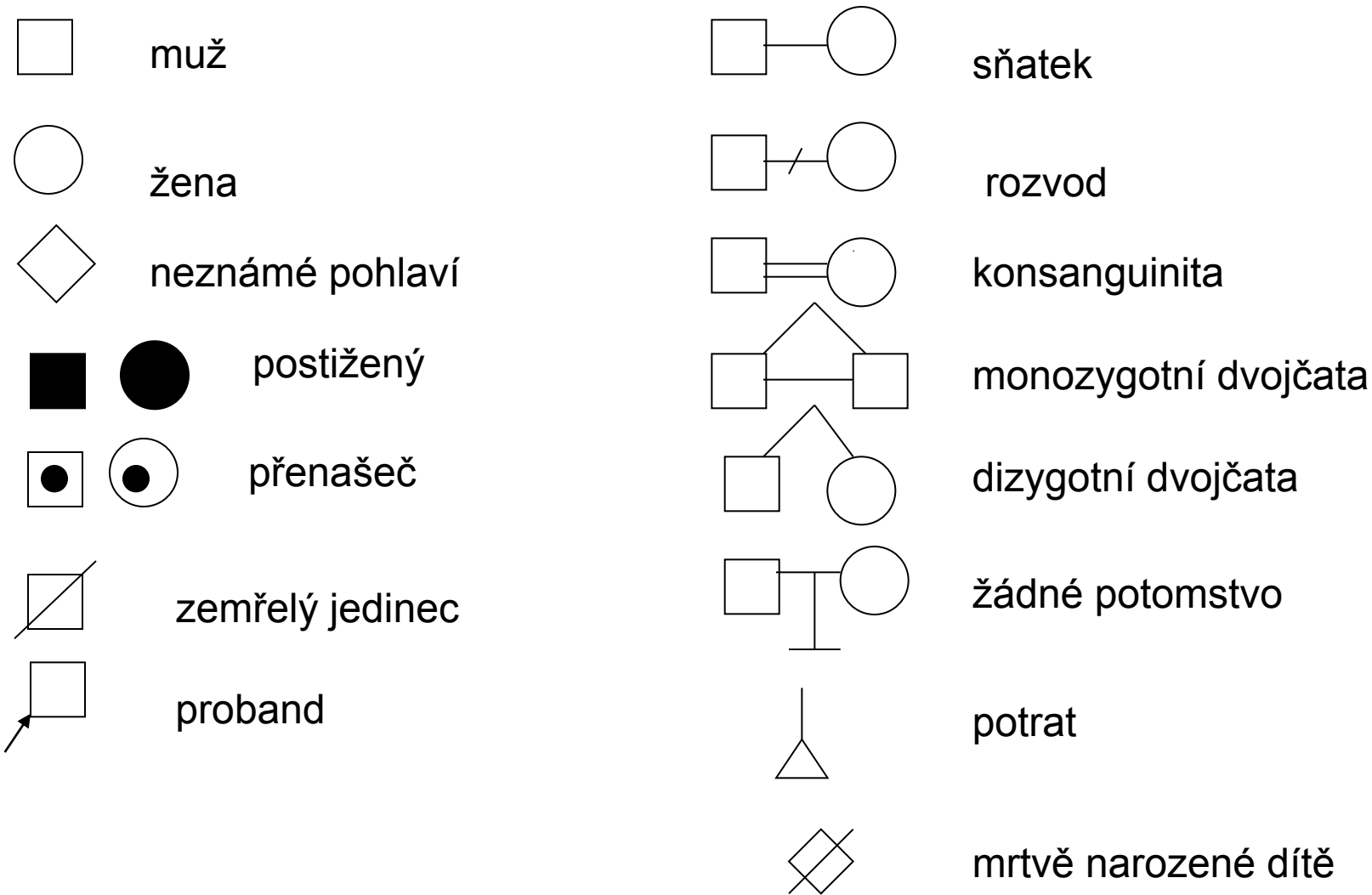
Shormáždění informací

- 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



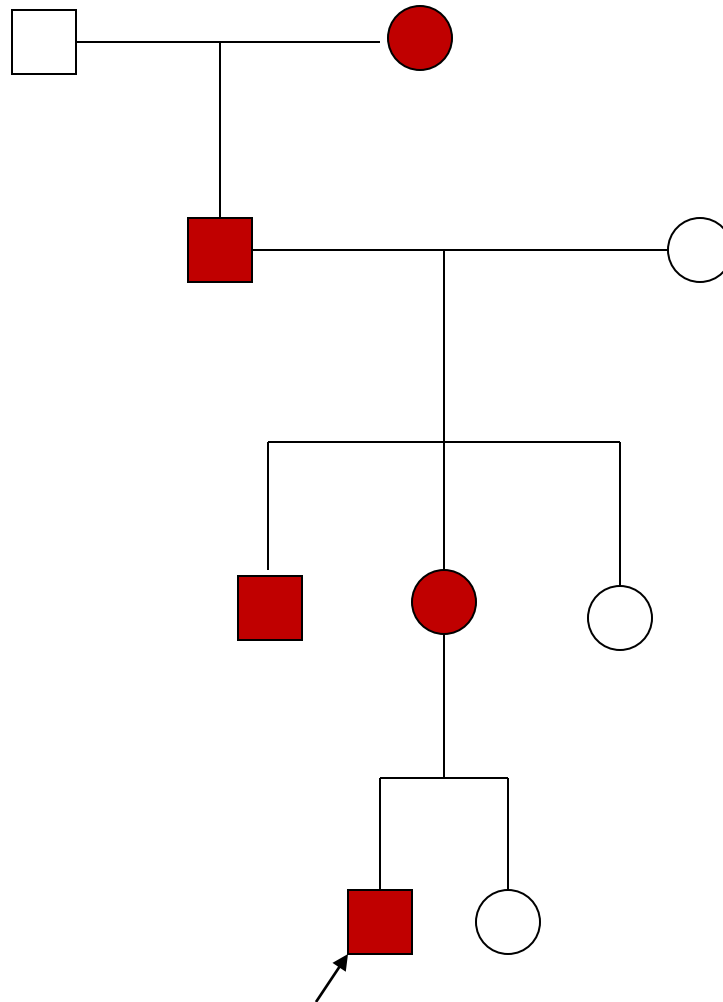
Genealogie

sestavení rodokmenu

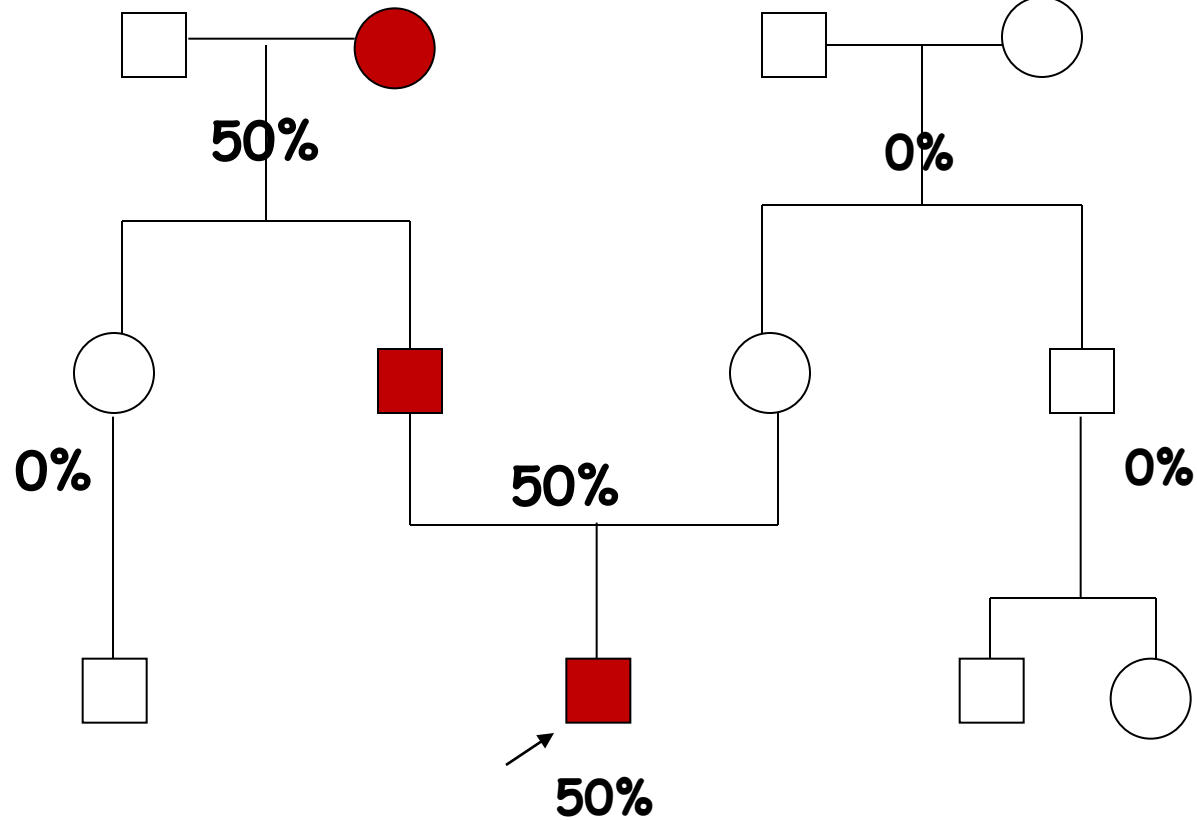
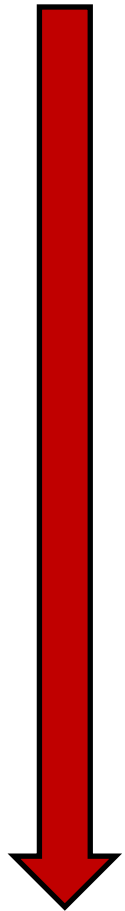
symoly používané k zakreslení rodokmenů

Rodokmen

Autosomálně dominantní dědičnost

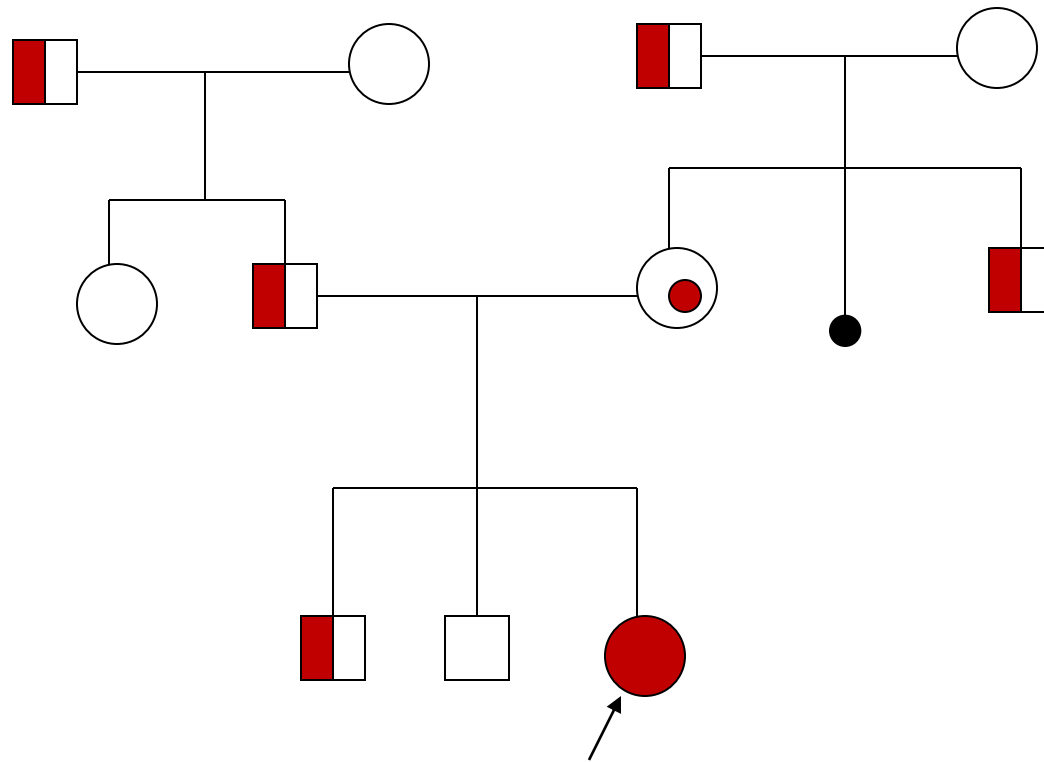


Autosomálně dominantní dědičnost riziko onemocnění potomka



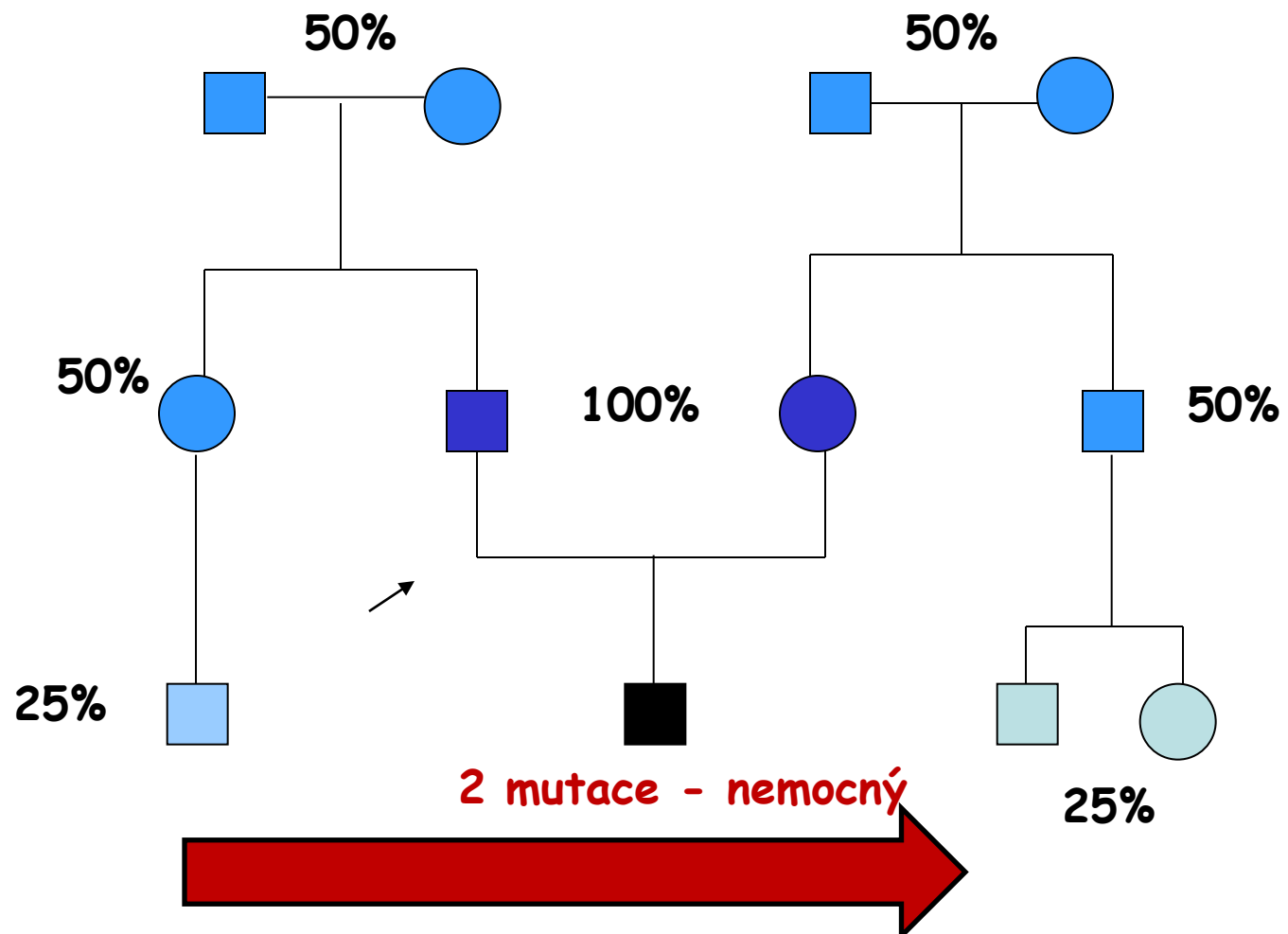
Rodokmen

Autosomálně recesivní dědičnost



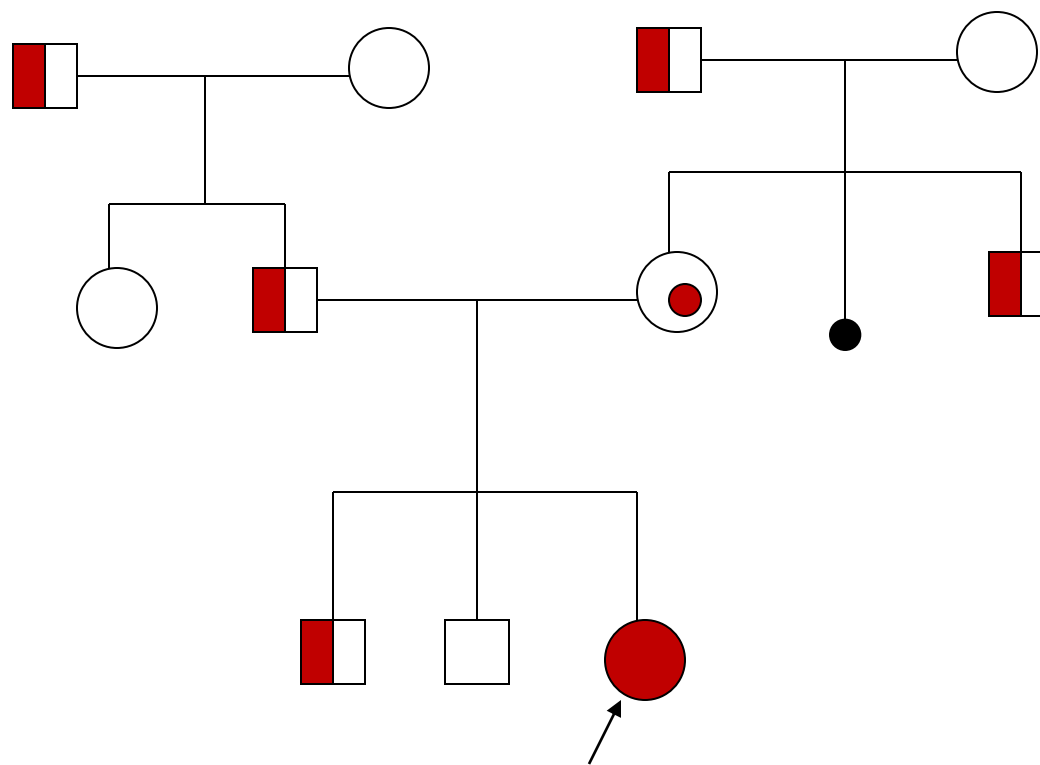
Autosomálně recesivní dědičnost

riziko nosičství mutace



Autosomálně recesivní dědičnost

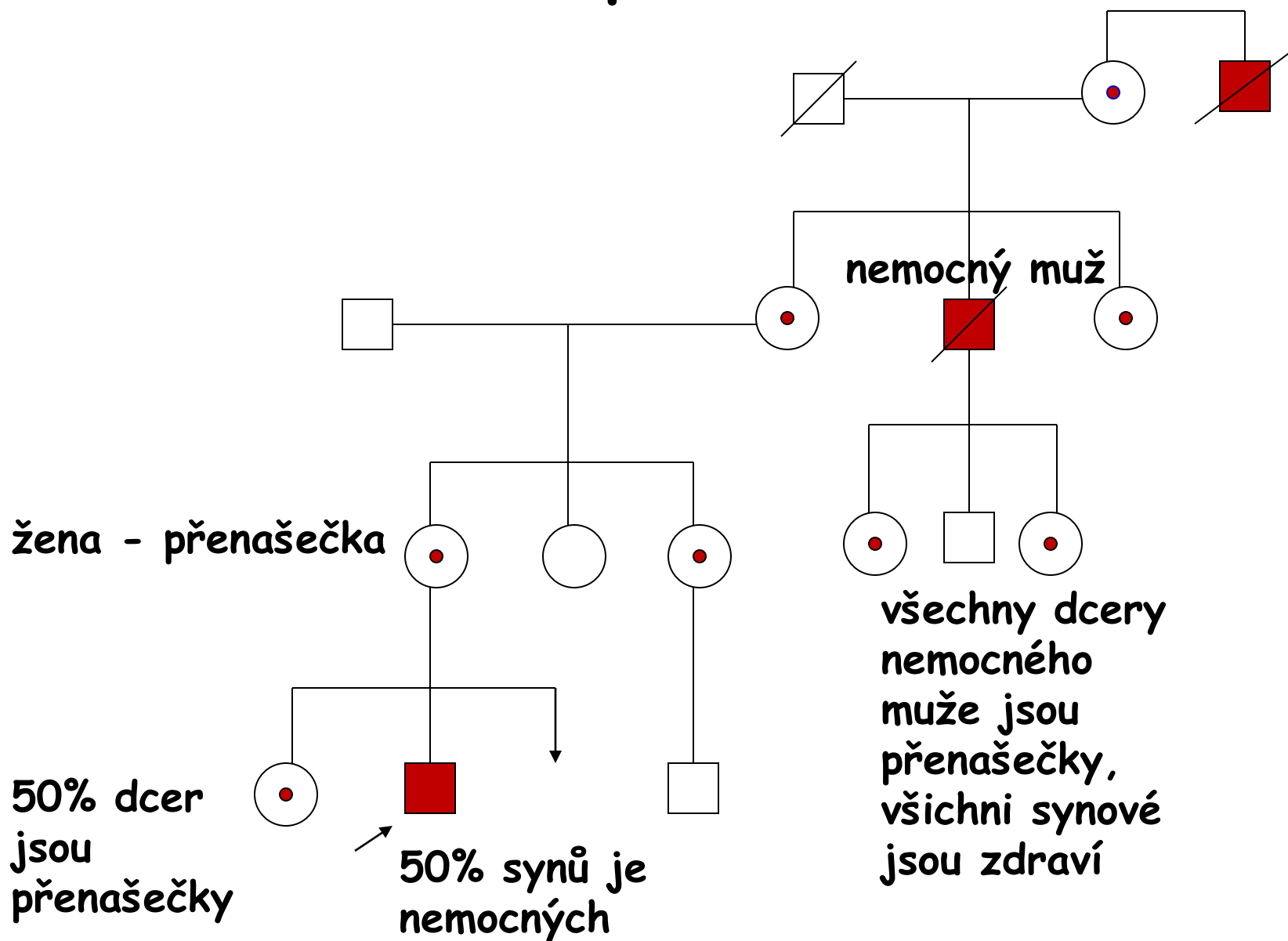
Riziko pro sourozence



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

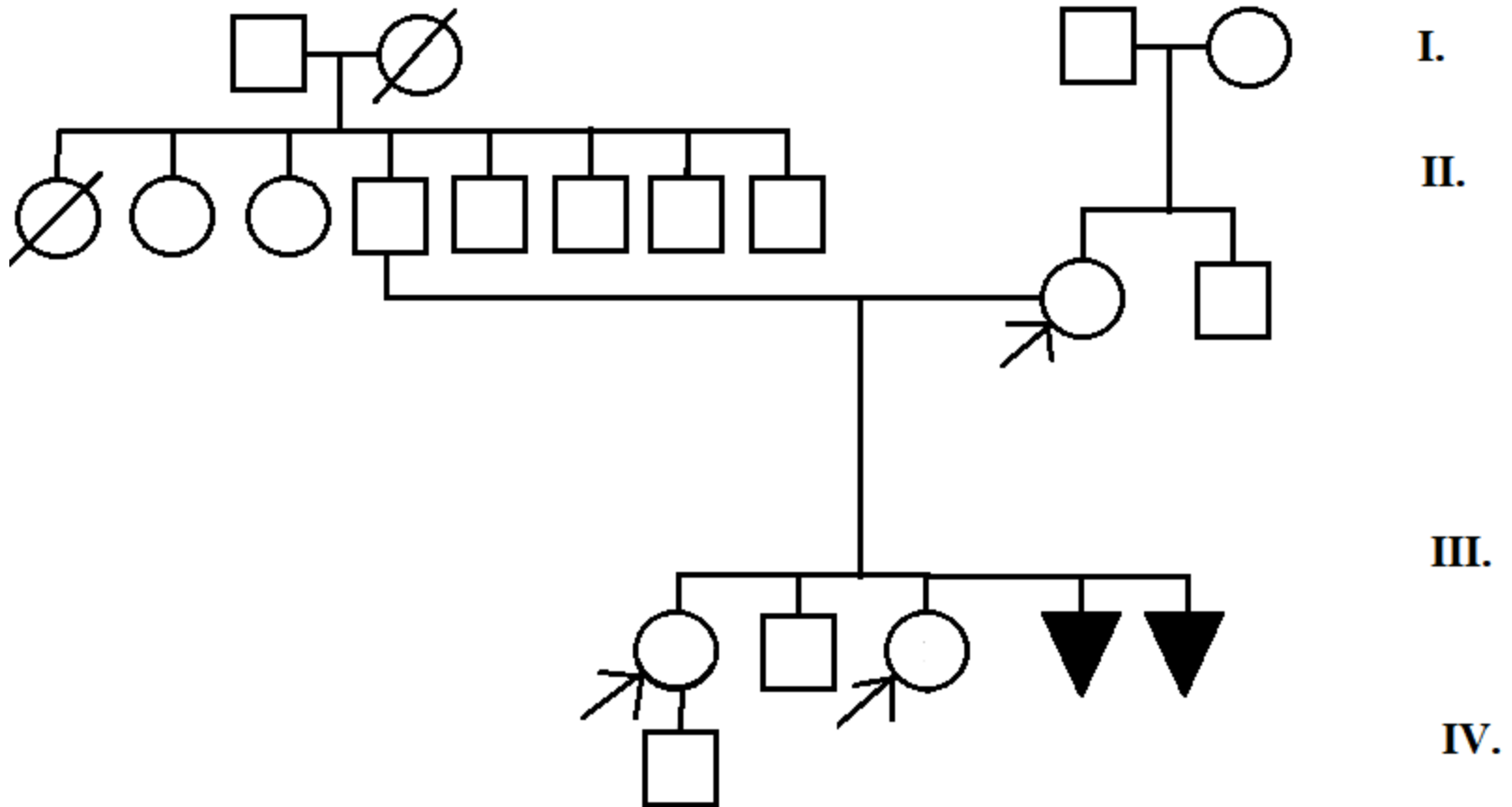


Rodokmen - X-recesivně vázaná dědičnost riziko pro děti



Rodokmen

X-dominantní dědičnost



P-generace



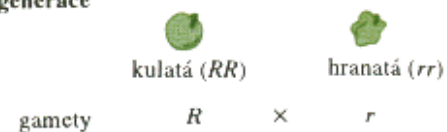
*F*₁-generace
(všechna semena kulatá)



*F*₂-generace



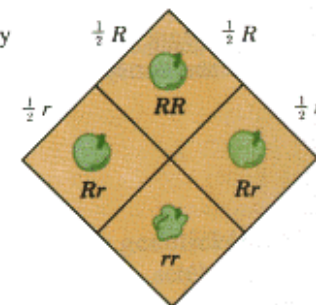
P-generace



*F*₁-generace



*F*₂-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

Laboratoře cytogenetické

- Prenatální cytogenetika
- Postnatální cytogenetika
- Molekulární cytogenetika
- Onkocytogenetika

Mílníky v lidské cytogenetice

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

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

DNA analýza

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

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

Genetické poradenství a genetické testování

- 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**

Genetické testování

- Právo vědět
- Právo nevědět
- Testování zcela dobrovolné
- Maximální množství informací, opakované konzultace, preventivní vyšetření event. kontraindikací vyšetření
- Dostatek času k rozmyšlení postupu
- Podpora v rodině
- Psychologická podpora dle potřeby

Genetické testování

Diagnostické testování

- Konfirmace diagnózy na molekulární úrovni
- Diagnóza je obvykle stanovena na základě kombinace určeného genotypu a fenotypu (klinický obraz).
- Genetickou konzultaci před testem na základě klinického podezření na diagnózu dědičného onemocnění může v určitých případech provést klinik - specialista, který vyplní i informovaný souhlas. Vždy je třeba doplnit tuto informaci komplexním genetickým poradenstvím.
- Genetické poradenství po testu vždy. Dle výsledku nutno zvážit potřebu psychologické podpory.

Genetické testování

Testování zdravých přenašečů (AR/XR)

- Genetická konzultace vždy před i po testu.
- Testování zdravých přenašečů se doporučuje v dospělosti, u dětí nejdříve od cca 12 let s cílem minimalizovat traumatizaci rodiny.
- Lze však provést i u mladších dětí na základě žádosti anxiousních rodičů pacienta s dědičným onemocněním.

Genetické testování

Prenatální testování

Preimplantační genetická diagnostika (PGD)

- Genetická konzultace vždy před i po testu.
- Pokud možno v přítomnosti obou partnerů
- Výsledek prenatální diagnostiky nelze podmiňovat rozhodnutím rodiny po výsledku (ukončení nebo pokračování těhotenství)
- Význam pro další strategii sledování těhotenství a vedení porodu.

Genetické testování

Presymptomatické testování

- Genetická konzultace vždy před i po testu, obvykle opakovaně.
- Dle testované choroby nutná další vyšetření dle standardních protokolů (neurologie, psychologie apod.).
- Prediktivní/presymptomatické testování se doporučuje v dospělosti.
- Testování u dětí pouze v případě, že se onemocnění projevuje již před 18. rokem a lze nabídnout účinnou prevenci.
- Preventivní opatření nabízet obvykle cca 10 let před projevem onemocnění u příbuzných

Genetické testování

Novorozenecký screening

- Věstník MZ ČR 2009.
- Rodiče jsou informováni v prenatální poradně a na novorozeneckém oddělení.
- Genetická konzultace u pozitivně testovaných novorozenců (u dědičných onemocnění) by měla být realizována bezprostředně po kontaktu rodiny, jako součástí prvního vyšetření rodiny na specializovaném pracovišti.

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 partneři
- ženy obvykle nad 35/38 let, muži nad 45-50 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.

Genetické poradenství

- Genetické poradenství je nedílnou součástí genetického testování. Cílem je zvýšení kvality genetického testování a správná analytická i klinická interpretace výsledku genetického testu.
- Genetické poradenství je komunikační proces, který má pacientovi či rodině s rizikem výskytu geneticky podmíněného onemocnění objasnit podstatu onemocnění, princip dědičnosti, míru genetického rizika pro jednotlivé členy rodiny a nabídnout možnosti genetické prevence.
- Genetické poradenství musí provádět specialista - klinický genetik.

Genetické poradenství

- Genetická konzultace je doporučena před genetickým testováním a po jeho ukončení - při předání výsledku genetického testu, pokud se vyšetření týká závažných nemocí s rizikem transgeneračního přenosu.
- Výsledku genetického testu - komplexní zpráva z genetického vyšetření obsahuje anamnestické a genealogické údaje, výsledky laboratorních vyšetření s analytickou a klinickou interpretací a doporučením dalšího postupu včetně určení příbuzných osob v riziku, doporučení jejich preventivního vyšetření a vysvětlení možností prenatální diagnostiky v případě plánování gravidity.
- **Genetické poradenství respektuje právo pacienta (zákonného zástupce) vědět i právo nevědět výsledek genetického testu.**
- Genetické testování musí být provedeno vždy dobrovolně a s informovaným souhlasem pacienta / zákonného zástupce.

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

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.**

Mendelův odkaz - oslava 150 let od Mendelových přednášek

RareDiseaseDay.org

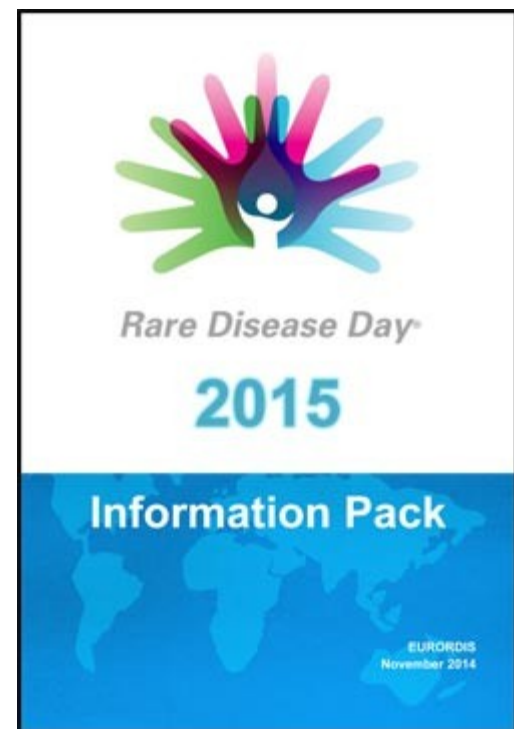


RARE DISEASE DAY 2015

28 February



Den pro vzácná onemocnění (poslední den v únoru)



www.rarediseaseday.org

3. březen 2015
Mezinárodní den vrozených vad

Světový den Downova syndromu



21.3.