

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

**OLG FN Brno**

**LF a PřF MU**

**2014**

**Renata Gaillyová**

# Lékařská genetika

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

# Lékařská genetika

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

# 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 s nimi.

# 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.
- 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.**

# 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 genetika 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

- 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.

# 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..)

# Genetická konzultace


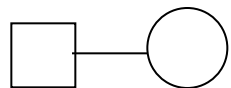

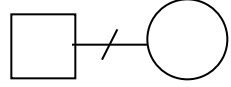
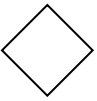
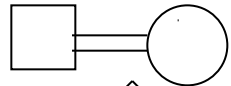





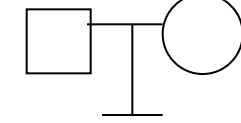

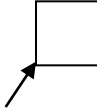
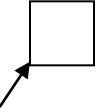

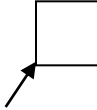
## Shormáždění informací

- 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

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

# Genealogie

symboly používané k zakreslení rodokmenů

# 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
- 
- Příklady využívaných metod:
  - DNA/RNA analýza, CGH(komparativní genomová hybridizace) , HR-CGH (vyšší rozlišení), array CGH (analýza na genetických čípech), MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification)

# 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

# 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
- Interpretace analytická - **molekulární biolog**
- Interpretace klinická - **klinický genetik**

# 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
- Nové metody a přístupy (NGS - sekvenování nové generace) umožňují analýzu mnoha genů (nebo mnoha úseků až celogenomové sekvenování) současně. Významné pro vzácné choroby a nemoci, kde klinický projev může být způsoben změnou v mnoha různých genech



# 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 analýza dědičných onemocnění

## Genetické testování

- 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 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

# 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

# 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

- 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 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 je nedílnou součástí genetického testování. Cílem je zvýšení kvality genetického testování a správná analytická i klinická interpretace výsledku genetického testu.



# Genetické poradenství

- U všech testů doporučujeme genetickou konzultaci před genetickým testováním a po jeho ukončení - při předání výsledku genetického testu.
- Při vydání výsledku genetického testu musí být pacientovi předána komplexní zpráva z genetického vyšetření obsahující anamnestické a genealogické údaje, výsledky laboratorních vyšetření s klinickou interpretací a doporučením dalšího postupu včetně určení příbuzných osob v riziku, doporučení jejich preventivního vyšetření a vysvětlení možnosti prenatální diagnostiky v případě plánování gravidity.
- **Genetické poradenství respektuje jak právo pacienta (zákonného zástupce) vědět, tak i právo nevědět výsledek genetického testu.**
- Genetické testování musí být provedeno vždy dobrovolně a s informovaným souhlasem pacienta / zákonného zástupce.

# 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...

# Prevence v lékařské genetice

- Primární
- Sekundární

# Primární genetická prevence

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

# Primární genetická prevence

- Reprodukce v optimálním věku
- Prevence spontánních a indukovaných mutací
- Očkování proti zarděnkám
- Prevence infekcí
- Prekoncepční a perikoncepční péče
- Vitamínová prevence velkých rozštěpových vad (kyselina listová - acidum folicum)
- Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře, případně specialisty
- Vyšetření získaných chromosomových aberací
- Kontracepce, sterilizace, adopce, dárcovství gamet

# Sekundární genetická prevence

- Postupy v graviditě
- Prenatální diagnostika
- Postnatální diagnostika



# Prevence sekundární

- včasná diagnostika postiženého plodu
- prenatální diagnostika
- preimplantační diagnostika
- předčasné ukončení těhotenství
- zábrana klinické manifestace dědičného onemocnění v předklinickém období
- presymptomatický screening
- genetické poradenství

# Vnímání genetického rizika je ovlivněno

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

Vnímání a hodnocení genetického rizika a genetické prognosy je zcela individuální.

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 nemusí být 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.