



# Prediktivní (presymptomatické) genetické testování

Onemocnění s nástupem příznaků v dospělosti  
Onkogenetika



# Monogenní onemocnění

- Převážně se manifestují od ranného dětského věku
- Méně než 10% se manifestuje po pubertě, asi 1% po skončení reprodukčního věku



# Genetické testování

- Odhalování etiopatogenetických mechanismů, upřesnění klasifikace nemocí, cílená léčba a prevence
- Limitace- vztah genotyp X fenotyp, genetická heterogenita, neúplná penetrance
- Absence efektivní léčby, prevence u řady onemocnění



# DNA diagnostika

- Nepřímá- vazebná analýza
  - Přímá
- 
- Diagnostické testy
  - Prediktivní( presymptomatické) testy

# Prediktivní testování

Predikce budoucího rizika rozvoje onemocnění  
(blížící se jistotě u některých onemocnění)

Dopady

- Zdravotní
- psychologické
- Sociální
- etické



# Důvody prediktivního testování

- Zdravotní- včasná léčba, chirurgická intervence, preventivní opatření
- Osobní důvody-osvobození od nejistoty, životní plány: partnerské vztahy, rodičovství, výběr zaměstnání...
- Současný nebo budoucí prospěch členů rodiny( zejména potomků)
- Kombinace



# Etické normy- dle WHO

- Všeobecná podpora, využití k prevenci nebo léčení
- Dobrovolnost- po předchozí adekvátní informaci, pouze s informovaným souhlasem
- Dostupnost- zletilým osobám i při absenci možností léčby, k předejití poškození testované osoby, nebo jejího partnera a rodiny. Genetické konzultace odpovídající charakteru diagnózy
- Testování nezletilých pouze za předpokladu zdravotního prospěchu (léčba, prevence)
- Zaměstnavatelé, pojišťovny, školy, státní a jiné instituce by neměly mít přístup k výsledkům testů .



# Příklady

- Huntingtonova chorea
- Hereditární nádorové dispozice





# Huntingtonova choroba

- Neurodegenerativní onemocnění – progresivní motorické, kognitivní, psychiatrické projevy
- Průměrný nástup mezi 35-44 rokem, medián přežití 15-18 let po nástupu
- amplifikace 36 a více CAG repetitivních trinukleotidů v HTT (gen huntingtin 4p16.3).



# Huntingtonova choroba

- Léčba pouze symptomatická, nezabrání postupu projevů onemocnění.
- Podpůrná péče s důrazem na ošetrovatelskou péči, péče o příjem potravy, péče ve speciálních zařízeních, a zajištění státních příspěvků.



# Huntingtonova chorea

- Diagnostický test- výsledky mají dopad i pro ostatní členy rodiny
- Pochopení dopadu
- Prediktivní testy
- Protokolární postup



# Protokolární postup

- Většinou zabere několik měsíců(3-6)
- Vstupní pohovor s genetikem
- Neurologické a psychologické, ev. psychiatrické vyšetření
- Odběr krve po písemném informovaném souhlase
- Osobní sdělení výsledků genetikem
- Následné podpůrné konzultace a sledování dle potřeby
- Žadatel má právo kdykoliv od testu odstoupit
- Vhodný doprovod partnera nebo jiné blízké osoby
- Kontakt na svépomocnou skupinu, informační materiály
- Test od 18 let, u nezletilých je nepřípustné
- Prenatální diagnostika je možná pouze u plodu pozitivně testované osoby



# Genetická konzultace před testem

- Zahrnuje vysvětlení a posouzení:
  - očekávání klienta
  - důsledků testování vs. netestování,
  - metody
  - přesnost metody
  - pravděpodobnost, že výsledek bude pozitivní
  - další dopady, náklady
  - plán oznámení výsledků vyšetření, jakou formou



# Genetická konzultace po testu

- Zahrnuje:
  - vysvětlení výsledku a jeho důsledků
  - dopad na jednotlivce a členy rodiny- možnosti terapie, péče, prevence
  - plán na informování příbuzných
  - psychologická podpora a kontakty na specialisty- další péče, kontakty na svépomocné organizace



# Prevence u plánovaných potomků

- Prenatální diagnostika
  - Možná pouze pokud rodič v riziku je již prediktivně otestovaný s pozitivním výsledkem
- Preimplantační genetická diagnostika
  - Vazebná analýza může umožnit prevenci i v situaci, kdy rodič ještě není prediktivně testovaný



# Hereditární nádorové dispozice





# Nádorová onemocnění- genetické souvislosti

- Jsou 2. nejčastější příčinou úmrtí
- Každý 3. člověk má riziko onemocnění malignitou
- 75-80%- sporadická forma onemocnění
- 10% familiární formy – kumulace nádorových onemocnění v rodině, není definován typ dědičnosti, vnímavé geny + zevní faktory
- 5-10% hereditární nádorová predispozice – germinální mutace v tumor supresorových genech, onkogenech či mismatch repair genech



# Familiární výskyt

- 2 a více případů v rodině u příbuzných 1. a 2. stupně
- výskyt v pozdějším věku
- nejasná dědičnost ( náhodný výskyt, vliv zevního prostředí, genetické faktory - geny s nízkou penetrancí, polygenní dědičnost)



# Hereditární výskyt

- 2 a více případů v rodině u příbuzných 1. a 2. stupně
- časný výskyt
- autosomálně dominantní obraz dědičnosti

# Cíl genetického poradenství

- Genealogie- kolik příbuzných v rodině, věk v době dg., typická kombinace nádorů
- Jedná se v rodině o v.s. hereditární predispozici?
- Vytipovat osoby v riziku
- Zajištění molekulárně genetického vyšetření dle možností
- Určení osob v rodině ,které predispozici získaly
- Ve spolupráci s dalšími klinickými obory zajistit primární a sekundární prevenci u rizikových osob

# Suspekce na hereditární nádorovou predispozici

- příbuzní I. a II. stupně se stejným typem tumoru
- kombinace určitých typů nádorů u blízkých příbuzných (ca prsu a ovaria, kolorektální ca a ca endometria)
- 2 členové rodiny s identickým vzácným tumorem (ca štítné žlázy)
- neobvykle časný výskyt tumorů
- bilaterální tumor v párových orgánech
- synchronní či metachronní metastázy, nádorové duplicity

# Molekulárně genetické vyšetření

- **protokolární postupy**
- **Optimální je zahájení vyšetření u nemocného v rodině**
- **před vyšetřením vždy informovaný souhlas**
- **vyšetření je podmíněno genetickým poradenstvím**
- **od testování může pacient kdykoli odstoupit či odmítnout znát výsledek**
- **pokud není mutace u nemocného nalezena, neznamená to, že je hereditární forma v rodině vyloučena**
- **vhodná i psychologická podpora**

# Příklady onemocnění

- **Ca prsu a ovaria** BRCA 1/2
- **Lynchův syndrom ( HNPCC)** MMR geny, MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MSH6
- **FAP** gen APC (5q)
- **Li Fraumeni syndrom** - TP53 gen
- **Von Hippel Lindau** VHL gen – (3p)
- **MEN 2** Ret proto-onkogen
- **Retinoblastiom** - Rb gen
- **Neurofibromatosa** - gen NF1/2
- **Tuberózní skleróza**- gen TSC1,TSC2
- **Wilms tumor** WT1 gen
- **Syndromy chromosomální instability**(AT,NBS,FA,Bloom sy)

# Prediktivní testování

- Možné pouze při nálezu mutace v rodině
- od 18 let (výjimka- FAP,MEN,VHL,Rb,NF-tam kde lze nabídnout prevenci již u dětí)
- Zcela dobrovolné
- Genetická konzultace před testem- význam testování, informovaný souhlas,následné informace
- Genetická konzultace po testu- sdělení výsledku, vyplývajících rizik,možnosti prevence( sledování, operace, chemoprevence)
- Předání kontaktu na pracoviště(odborné lékaře) zajišťující preventivního sledování



# Problémy

- **etické: vzniku nádoru neumíme zabránit**
- **u nosičů celoživotní riziko kolem 80%**
- **u některých typů prevence obtížná**  
**(Li-Fraumeni syndrom)**
- **psychologické: vyrovnání se s vysokým rizikem**
- **rozdělení rodiny- zdraví x nemocní**
- **Vysoké riziko přenosu dispozice na děti**
- **sociální: riziko diskriminace pojišťoven, zaměstnavatele**

# Primární prevence

- Omezit škodliviny - zákaz kouření, minimálně alkohol, u GIT zákaz alkoholu
- strava s omezením tuků, masa, kořeněných jídel, uzenin
- dostatek vlákniny, minimálně 4 -5 dávek ovoce a zeleniny denně
- prevence stresu
- prevence nadměrného slunění
- pravidlená přiměřená fyzická aktivita

# Sekundární prevence

- Cíleně podle onemocnění
- Komplexní sledování
- Zobrazovací vyšetření – UZ, MRI, CT, endoskopie...
- Klinické sledování
- Preventivní léčba
- Preventivní operace



# HBOC

- Incidence Ca prsu v ženské populaci 6-7%
- Dědičná etiologie asi 5-10%
  
- 52%- mutace BRCA1 genu
- 32%-mutace BRCA2 genu
- 16%- jiné geny  
(TP53,ATM,CHEK2,STK11,CDH11,MLH1,MSH2,MSH6)



# Indikační kritéria testování BRCA1,2 genů

- Sporadické:
  - Nádor prsu, včetně in situ- do 40- 45 let
  - Ca ovarií/vejcovodů, primárně peritoneální v jakémkoliv věku
  - Bilat. nádor prsu nebo ipsilat. 2 nezávislá ložiska-1.dg. do 50 let
  - Nádor prsu medulární nebo triple negat. do 60 let
  - Duplicita prs+ovarium v jakémkoliv věku
  - Nádor prsu u muže v jakémkoliv věku
- Familiární:
  - 3 příbuzní bez věkové limitace
  - 2 příbuzní s nádorem prsu , alespoň 1 do 50 let
  - Nádor prsu a nádor ovarií nebo nádor prsu u muže bez věkové limitace
  - Nádor prsu a další 2 příbuzní s nádory pankreatu nebo prostaty



# Výsledek vyšetření mutací BRCA1/2

- Pozitivní záchyt patogenní mutace- lze testovat příbuzné
- Záchyt varianty nejasného významu- nelze testovat příbuzné, ale není vyloučena dědičná etiologie
- Žádný záchyt mutace- nelze testovat příbuzné, není vyloučena dědičnost, stanovení rizik empiricky- Clausovy tabulky

# Rizika malignity u nosičů mutace BRCA1/2

## ■ BRCA1

- Ca prsu do 40 let **19%**
- Ca prsu do 70 let **40-85%**
- Sekund.Ca prsu až **60%**
- Ca ovarií až **60%**
- Kolorektální Ca 4xvyšší
- Ca prostaty 3x vyšší
- Ca prsu u muže až **3%**

## ■ BRCA2

- Ca prsu **40-85%**
- Ca ovarií **10-20%**
- Ca žl.cest 5x vyšší
- Ca žaludku 3x vyšší
- Ca prostaty 4x vyšší
- Maligní melanom 3x vyšší
- Kolorektální Ca 4x vyšší
- Ca prsu u muže **6%**

# Schéma sledování zdravých nosičů mutace BRCA1/2

- Samovyšetření prsů 1x měsíčně
- Sledování od 20-25 let
- Od 25-35 let střídavě MR/ UZ á 6 měs.
- Od 35-65 let střídat MR/ MMG á 6 měs
- Gynekol.vyš a TVUZ á 6 měs
- Ca markery á 6-12 měs
- UZ břicha 1x ročně
- Hemokult od 45 let 1x ročně
- Kolonoskopie od 45 let 1x za 3-5 let
- Kožní vyš. 1x ročně
- U mužů vyšetření prostaty od 45 let 1x ročně
- Profylaktická mastektomie  
Optimální věk 30 let  
90% redukce rizika vzniku Ca prsu
- Profylaktická adnexektomie  
Optimálně 35-40 let  
50% redukce Ca prsu  
97% redukce Ca ovaria  
3% reziduální riziko peritoneálního Ca





# HNPC- Lynchův syndrom

- Incidence kolorektálního Ca (CRC) v populaci 2-4%
- HNPCC u 2-4% případů CRC
- Mutace v MMR genech: MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MSH6
- Muži: celoživotní riziko CRC 90%
- Ženy: celoživotní riziko CRC 70%
  - riziko Ca endometria 40%
  - riziko Ca ovaria 10-20%
- Obě pohlaví : riziko Ca žl.cest, Ca žaludku, Ca močových cest, riziko sekundárního nádoru 60%



# Indikační kritéria k testování

- alespoň 3 příbuzní s Ca sdruženým s HNPCC( CRC, endometria,tenkého střeva, ureteru, ledvinné pánvičky..)
- Jeden nemocný je I.st.příbuzný ostatních dvou
- Jsou postiženy alespoň 2 po sobě jdoucí generace
- Alespoň jeden nemocný do 50 let věku
- Je vyloučena FAP
- Nádory ověřeny patologem




# Dispenzarizace nosičů mutace v genech pro HNPCC

- Hemokult od 20 let 1x ročně
- Kolonoskopie od 20 let 1x za 2 roky
- Gastroduodenoskopie 1x za 3 roky
- Gynekologické vyš, TVUZ, CA 125 od 20 let 1x ročně, od 30 let 2x ročně
- Cytologie stěru děložní sliznice od 30 let 1x ročně
- UZ břicha od 30 let 1x ročně
- Vyšetření moče 1x ročně
- Kožní vyšetření 1x ročně
- Profylaktická HYE a AE - 35-40 let



# Familiární adenomatózní polypóza FAP

- Incidence 1 na 10 000
- Mezi 10-20 rokem života v tlustém střevě 100 až tisíce adenomatózních polypů
- Téměř ve 100% malignizace
- Polypy v žaludku, duodenu, tenkém střevě
- Extrakolické projevy: osteomy čelisti, desmoidní tumory, hypertrofie pigmentového listu sítnice(CHRPE)
- Mutace APC genu



# Dispenzarizace nosičů mutace v APC genu

Od 10 let věku:

- Celkové vyšetření 1x ročně
- Endoskopie konečnicku, při nálezů polypů kompletní kolonoskopie 1x za 6 měsíců
- UZ břicha, AFP
- Oční vyšetření 1x ročně

Od 30 let věku

- Gastroduodenoskopie od 25 let, četnost dle počtu a morfologie polypů á 6 měs-4 roky



# FAP prevence

- Proktokolektomie- při invazivním Ca, těžké polypoze, dysplázii vysokého stupně, následné sledování GIT á 1 rok
- Chemoprevence tvorby polypů- inhibitor COX-2(celecoxib)
- Prevence růstu desmoidů- Tamoxifen

# Li-Fraumeni syndrom

- Hereditární predispozice k onemocnění širokým spektrem nádorů:

- Sarkomy ( měkkých tkání, kostí)
- Nádory prsu( časný nástup)
- Nádory mozku
- Leukémie

U dětí:

- Adrenokortikální nádory
- Rhabdomyosarkomy
- Nádory chorioidálního plexu
- gen TP53



# Indikační kritéria testování Li-Fraumeni

- Proband : sarkom, n.mozku, premenopauzální Tu prsu, ADC tu, leukemie, bronchovaskulární Ca plic( pod 46 let)
- Příbuzný 1. nebo 2. stupně s jedním z vše uvedených nádorů pod 56 let, nebo s několika primárními nádory
- Proband s několika prim.nádory z nichž 2 jsou typické pro LFS pod 46 let
- Proband s ADC tu nebo n. prsu pod 36 let bez mutace BRCA1/2



# Dispenzarizace osob s prokázanou mutací genu TP53

- Samovyšetření varlat 1x měsíčně
- Samovyšetření prsů 1x měsíčně od 16 let
- Celkové vyšetření(v.,hm.,TK,moč)+ 1x za 6 měsíců
- UZ břicha a pánve á 6 měsíců
- KO,FW,LDH,bHCG, AFP, 17-OH-progesteron, testosteron, DHEAS á 6 měsíců
- Oční vyšetření 1x ročně
- MR mozku 1x ročně+ celotělové MR 1x ročně
- Kolonoskopie á 2 roky od 30 let, gastrokopie á 3 roky od 35 let
- Kožní vyšetření 1x ročně
- U žen sledování prosou a gynekol.sled. Jako u BRCA+, včetně profylaktické mastektomie
- U mužů vyšetření varlat, prostaty, PSA 1x ročně od 40 let



# Syndromy chromosomální instability- SCI

- Ataxia teleangiectasia(AT)
- Nijmegen breakage syndrom(NBS)
- Fanconiho anemie (FA)
- Bloomův syndrom(BS)
- Xeroderma pigmentósum(XP)



# SCI

- AR dědičná onemocnění
- Vzácné syndromy
- Porucha repace DNA
- Vysoká přecitlivělost buněk vůči mutagenům(ionizační záření-RTG,UV, chemické mutageny)

# SCI-klinický obraz

- Porucha reparace DNA- nejvíce patrná u buněk rychle se dělících
- Poruchy imunity, opak.infekty
- Poruchy růstu
- Poruchy pohlavního zrání
- Zvýšené riziko nádorů- leukemií, lymfomů( i pro přenašeče)
- Pigmentové změny po ozáření kůže(UV,RTG)



# Laboratorní charakteristiky SCI

- Snížení imunoglobulinů, T a B lymfocytů
- Pancytopenie u FA
- Chromozomální a chromatidové zlomy a přestavby(ZCA)
- Enormní nárůst ZCA po ozáření a styku s určitými chemikáliemi
- Molekulárně genetické vyšetření- průkaz mutací daného genu



# SCI- mol.gen.diagnostika

- AT- gen ATM(11q22)
- FA- heterogenní, geny  
FANCA(16q24),FANCB(Xp22),FANCC(9q22),FANCE(6p21),  
FANCF(11p14),FANCD -BRCA2(13q12)
- NBS- gen NBN(8q21)



# Prevence u SCI

- Prevence infekcí- trvalá imunostimulace
- Ochrana před ionizujícím zářením
- Trvale provitamín A,Ac.Folicum,C vitamín, E vitamín
- Při vyvinutí nádoru kontraindikace radioterapie a radiomimetických cytostatik, ostatní cytostatika minimální dávky(1/10)



# Prekoncepční poradenství

- Plánování těhotenství
- Získané chrom. aberace
- Rizikové těhotenství
- Prenatální sledování
- Kryokonzervace gamet
- Reprodukční obtíže - asistovaná reprodukce





Děkuji za pozornost