

Lékařská genetika

Renata Gaillyová
2/2009
OLG FN Brno

Lékařská genetika

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

Lékařská genetika je
interdisciplinární obor
preventivní medicíny
zaměřený na minulou,
současnou i budoucí generaci

Lékařská genetika

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

V minulosti se pouze u minority onemocnění předpokládala genetická souvislost.

V současné době se pouze u minority onemocnění nepředpokládá určitá genetická závislost či podstata.

Historie

- J. G. Mendel - zakladatel vědního oboru
- 1865 - Mendelovy zákony
- 1915 založena eugenická společnost
- 1939-1945 II. světová válka -
Raseenhygiene
- 1948 - totalita - Lysenko - genetika
označena za buržoazní pavědu

Historie - svět

- 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 - UNESCO

Historie - ČR

- 1967 - Společnost lékařské genetiky
- 1967 - Věstník MZ- genetiky - obor
- 1970 - normalizace - likvidace odborníků (Prof. Sekla, Prof. Brunecký...), popírána jedinečnost člověka, zatajovány skutečnosti o životním prostředí, útlum výuky
- postupný rozvoj oboru, síť genetických poraden, rozvoj laboratoří, výuka

Lékařská genetika

V současné době je lékařská genetika moderní medicínský obor poskytující komplexní vyšetření a sledování pacientů a jejich rodin

- genetické poradenství,
- cytogenetická a molekulárně cytogenetická vyšetření
- molekulárně genetická vyšetření
- vyšetření postnatální a prenatální

Charakteristika oboru lékařská genetika

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

Genetické pracoviště

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

Incidence vývojových vad a geneicky podmíněných chorob

- Geneticky determinované poruchy jsou příčinou patologie u **3-5%** novorozenců.
- Až 80% samovolných potratů (15% z poznaných těhotenství) je podmíněno genetickou poruchou.
- Geneticky determinované poruchy se manifestují v průběhu celého života.

Genetická onemocnění

- Vrozené chromosomové aberace
- Monogenně podmíněné nemoci
- Polygenně a multifaktoriálně dědičná onemocnění
- Mitochondriální choroby

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)

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 a
postnatální diagnostika

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
- Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře, případně specialisty
- Vyšetření získaných chromosomových aberací
- Kontracepce, sterilizace, adopce, dárcovství gamet

Reprodukce v optimálním věku

- S věkem ženy stoupá riziko vzniku náhodné vrozené chromosomové aberace u potomků, hranice 35 let
- S věkem mužů se může zvyšovat i riziko de novo vzniklých monogenně podmíněných onemocnění

Prevence spontánních a indukovaných mutací

- Zdravý životní styl
- Plánované rodičovství - omezení škodlivin
- léky, pracovní prostředí

Očkování proti zarděnkám

Prevence infekcí

- Prevence rubeolové embryopathie
- Prevence vrozené toxoplasmosy
- Cílené vyšetření při riziku infekčního onemocnění těhotných (CMV, varicella-zoster,...)

Prekoncepční a perikoncepční péče

- Především gynekologická preventivní péče
- Preventivní vyšetření párů s poruchami reprodukce (trombofilie, hematologické, endokrinologické, imunologické vyšetření...)

Vitamínová prevence velkých rozštěpových vad

- Kyselina listová v dávce cca 0,8 mg denně 3 měsíce před plánovaným početím a do konce 12. týdne gravidity

Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře, případně specialisty

- Aktuální zdravotní stav
- Rodinná zátěž - rodinná anamnesa - rodinný lékař
- Konzultace dlouhodobé léčby vzhledem k plánované graviditě, konzultace základního onemocnění vzhledem k plánované graviditě (epilepsie, diabetes mellitus, psychosy, hypertenze, asthma bronchiale, Crohnova choroba,....)

Vyšetření získaných chromosomových aberací

- Preventivní vyšetření u osob vystavených rizikovému pracovnímu prostředí nebo rizikové dlouhodobé léčbě (imunopresiva, cytostatika,....)

Kontracepce, sterilizace

- Kontracepce - dočasná zábrana početí při časově omezeném vlivu rizika (léčba)
- Sterilizace - zábrana početí při dlouhodobě vysokém riziku postižení u potomků

Adopce

- Náhradní rodinná péče jako možnost volby při vysokém genetickém riziku rodiny

Dárcovství gamet

- Možnost dárcovství spermií, oocytů i embrya - snížení vysokého genetického rizika, reprodukční potíže

Sekundární genetická prevence

- Postupy v graviditě -
prenatální diagnostika a
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

Genetická vyšetření

- Genetické poradenství - konzultace, genealogie
- Cytogenetické vyšetření
- Molekulárně cytogenetické vyšetření
- DNA / RNA analýza

Genetická konzultace

Shormáždění informací

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

Cíl genetického poradenství

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

Poradenství, genetická prognóza

- Povaha a důsledky postižení
- Riziko rekurence v rodině
- Možnost dalšího vyšetření nyní nebo v budoucnu
- Možnosti primární prevence před graviditou a sekundární prevence - prenatálního vyšetření
- Doporučení sledování a léčby u specialistů
- Informace a kontakty na svépomocné organizace, specializovaná pracoviště a instituce

Genetické poradenství

- Klinická genetika se zabývá diagnostikou dědičných chorob a stará se o jejich medicínské, sociální a psychologické aspekty
- Zásadní nutností je přesná diagnóza
- Vhodná péče směřuje nejen k pomoci postiženému, ale je směřována k dalším členům rodiny a to nejen současným, ale i budoucím

Genetické poradenství

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

Úlohou genetického poradenství je poskytovat pacientům s geneticky podmíněným onemocněním, případně jejich příbuzným dostatek informací o charakteru tohoto stavu, o jeho dalším průběhu, možnostech léčby a především o výši rizika opakovaného výskytu u dalších členů rodu.

Pacienti genetické poradny

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

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
- Další odborná vyšetření
- Shromáždění výsledků a dokumentace
- Genetická prognóza

Genetická konzultace

Shormáždění informací

- Osobní anamnesa
- Rodinná anamnesa
- Genealogické vyšetření, sestavení minimálně třígeneračního rodokmenu
- Etnické informace
- Konsanguinita
- Nonpaternita
- Rizikový provoz, životní styl...

Klinickogenetické vyšetření

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

Základní pojmy

- Genotyp
- Fenotyp
- Syndrom
- Sekvence
- Malformace
- Disrupce
- Deformace
- Sekvence

Genotyp

Soubor všech genů
v genomu

Fenotyp

Zjistitelný projev jednoho nebo více genů

Syndromologie

- Syndrom je soubor charakteristických příznaků u daného postižení. Při jeho vzniku může mít vliv jeden nebo více genů.
- V genetice stanovujeme často diagnosu a prognosu na základě zjevných odchylek od normy - stigmat, aniž je známa etiologie postižení.

Degenerativní stigmata

- Drobné odchylky od normy, které se izolovaně vyskytují v normální populaci i u zcela zdravých jedinců, ale vždy jsou pro genetika znakem, kterému je třeba věnovat pozornost a všímat si především jejich mnohočetného výskytu u jednotlivce případně kombinace s dalšími zdravotními problémy.

Hlava a obličej

- Epicanthy
- Srostlé obočí
- Nízká vlasová hranice
- Nápadně dlouhé husté řasy
- Vyklenuté čelo
- Klenuté / oploštělé záhlaví
- Nízko posazené ušní boltce ,výrůstky ,
dysplasie
- Hypertelorismus / hypotelorismus

Končetiny

- Patologické dermatoglyfy:
 - opičí rýhy (u 5% normální populace)
 - Sydney varianta
 - tibiální oblouček
 - nápadné rýhování
- nápadně dlouhé, krátké prsty
- sandálový palec
- rohlíčkovitý malíček - klinodaktilie

Laboratorní vyšetření

- **Cytogenetické vyšetření** - karyotyp, hodnocení mozaiky, získané chromosomové aberace
- **Molekulárně cytogenetické vyšetření** - FISH (metafázní, interfázní), SKY, CGH
- **Molekulárně genetické vyšetření** - analýza DNA, RNA
- Další laboratorní vyšetření
- Další odborná vyšetření (neurologie, endokrinologie...)

Cytogenetické vyšetření

- **Vrozené chromosomové aberace - stanovení karyotypu**
- **Akutní vyšetření - novorozenci, gravidita, vitální indikace, prenatální vyšetření**
- **Získané chromosomové aberace - riziko chemikálií, záření (před a po chemo a raditherapii...)**
- **Interpretace výsledku, genetické poradenství**

Materiál pro cytogenetické vyšetření

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

Molekulárně genetické vyšetření DNA / RNA analýza, CHG, HR-CGH, array CGH

- Informovaný souhlas rodičů
- Vždy doporučujeme genetickou konzultaci před vyšetřením a s výsledkem, indikace dle protokolárního postupu, optimálně klinickým genetikem
- Interpretace výsledku genetikem

Molekulárně genetické vyšetření

DNA / RNA analýza

CGH, HR-CGH, array CGH

- Detekce mutací na úrovni DNA-RNA
- Monogenně dědičná onemocnění
- Submikroskopické změny
- Onkogenetická vyšetření

Materiál pro molekulárně genetické vyšetření

DNA/RNA, CHG, HR-CGH, array CGH

- Materiál pro molekulárně genetické vyšetření
- Obvykle krev 5-10 ml do EDTA (u dospělého a většího dítěte)
- Protřepat, nemrazit
- Transport do laboratoře
- Pro RNA analýzu nutný transport ve specializovaných zkumavkách nebo okamžité zpracování materiálu

Hodnocení

- Zhodnocení výsledků všech provedených vyšetření, anamnestických údajů, zdravotní dokumentace
- Potvrzení nebo stanovení diagnózy, pokud je to možné
- Vyslovení genetické prognózy

Poradenství, genetická prognóza

- Povaha a důsledky postižení
- Riziko rekurence v rodině
- Možnost dalšího vyšetření nyní nebo v budoucnu
- Možnosti primární prevence před graviditou a sekundární prevence - prenatálního vyšetření
- Doporučení sledování a léčby u specialistů
- Informace a kontakty na svépomocné organizace, specializovaná pracoviště a instituce

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 především o výši rizika opakovaného výskytu u dalších příbuzných.

Vnímání a hodnocení

genetického rizika a genetické

prognosy je zcela individuální

Vnímání rizika je ovlivněno

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

Další sledování

- Pokračování klinického sledování, kontroly v genetické poradně - zejména pokud není stanovena diagnóza
- Doporučení konzultace před plánováním rodičovství
- Psychologická podpora

Dědičná onemocnění

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

Rodinná prevence

- Informace pro rodinné příslušníky
- Vytypování osob v riziku
- Doporučení jejich genetického vyšetření

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

toto

rozhodnutí realizovat

Problémy - Konflikty

- prenatální diagnostika
- preimplantační diagnostika
- ukončení gravidity do 12. týdne
- ukončení gravidity do 24. týdne
- ukončení gravidity po 24. týdnu
- de novo „balancované“ VCA
- neodhalené submikroskopické změny
- falešně negativní a falešně pozitivní nálezy ve screeningu
- možnosti UZ vyšetření
- riziko invazivních metod
- prediktivní a prersymptomatické testy- onemocnění s pozdním nástupem
- hereditární nádorová onemocnění
- metody asistované reprodukce, preimplantační genetická dg.

Genetická indikace k UUT

- závažné dědičné choroby nebo VV diagnostikované u plodu metodami prenatální diagnostiky nebo průkaz jejich vysokého rizika
- riziko postižení závažnou dědičnou chorobou nebo vadou nad 10% stanovené genetickým vyšetřením
- faktory s prokázanými teratogenními nebo mutagenními účinky pro plod

Předčasné ukončení těhotenství

- do 12. týdne těhotenství
- do 24. týdne těhotenství
- zákon 66 z roku 86 a vyhláška MZd 75 z roku 86
- informovaný souhlas rodiny!

Doporučení Rady Evropy 1990 pro prenatální dg.

- genetická konzultace vždy
- vždy pro závažná postižení
- akreditovaná pracoviště
- konzultace nedirektivní
- participace obou partnerů

Doporučení Rady Evropy 1990

- informovaný souhlas i pro rutinní metody
- informace dostatečná
- svoboda volby, bez závislosti na dalších administrativních postupech
- zákaz diskriminace
- důvěrnost informací

Mílníky v lidské cytogenetice

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

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