

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



**OLG a LF MU  
2011  
Renata Gaillyová**

# Lékařská genetika

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

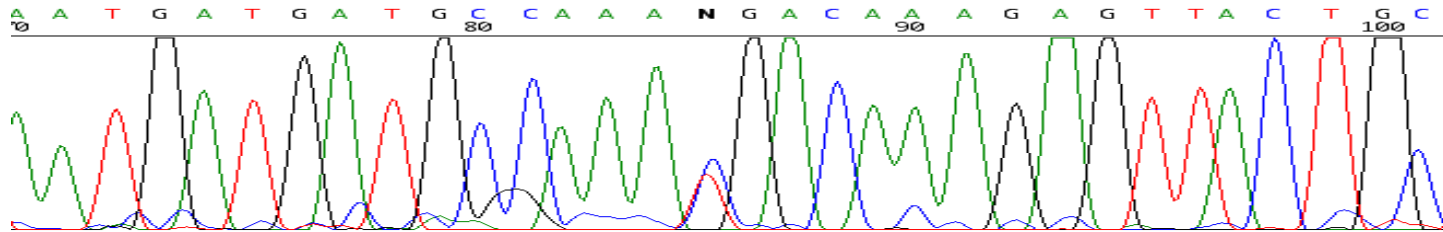
# Lékařská genetika

- 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

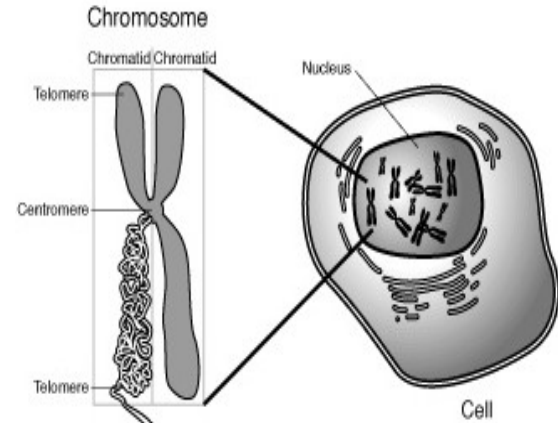
- Je-li však choroba dědičná, přistupuje další rozměr: potřeba informovat ostatní členy rodiny o jejich riziku a o možnostech, jak toto riziko modifikovat.
- Jako je specifickým znakem genetické choroby její tendence se vyskytovat v rodině opakovaně, je specifickým rysem genetického poradenství jeho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



Člověk



Buňka



Chromosom



DNA



# Lékařská genetika

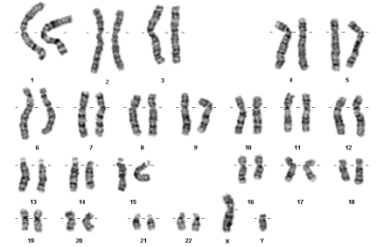
Medicína pro minulou, současnou  
a budoucí generaci



# Genetické pracoviště

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

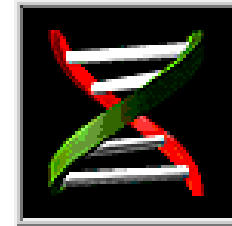
# Genetická onemocnění



- 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 poradna





# Genetická poradna



# Metody v lékařské genetice



# Genetická konzultace

## Shormáždění informací

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



# Člověk



# Klinickogenetické vyšetření

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



# Pozorování



Historical Review  
Dwarf in Ancient  
Egypt  
Chahira Kozma  
AJMG  
2006, 140A, 303-  
311  
Djeho na  
sarkofágu  
přesné zobrazení  
achondroplázie





**Atypický tvar ušních boltců**

# Srostlé prsty

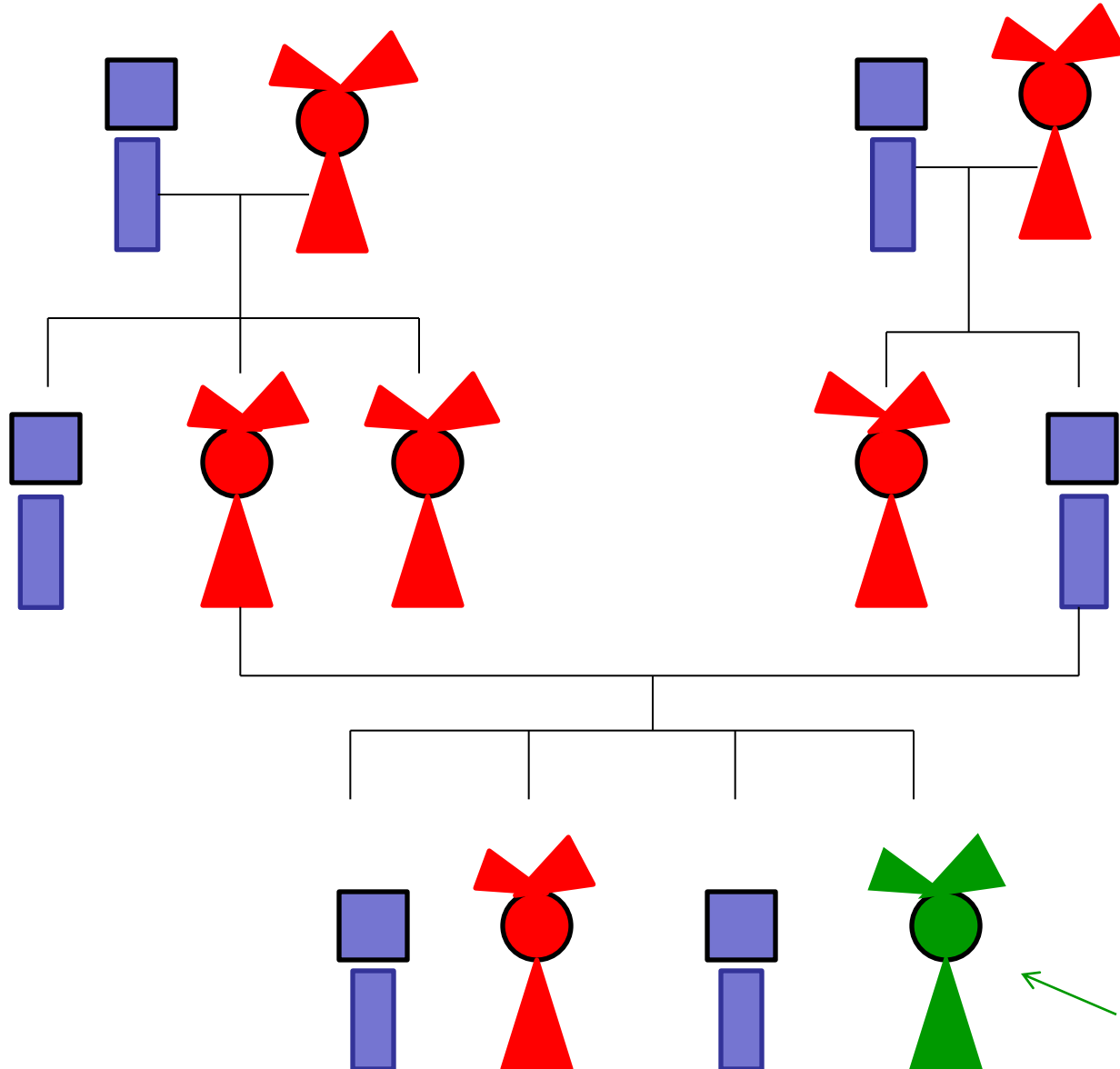



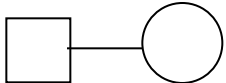

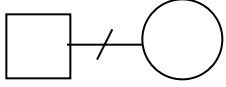

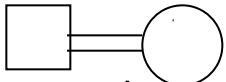


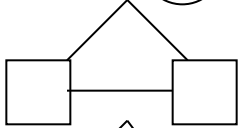


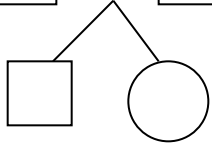

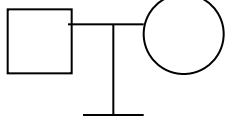
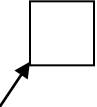






# Genealogie

## sestavení rodokmenu

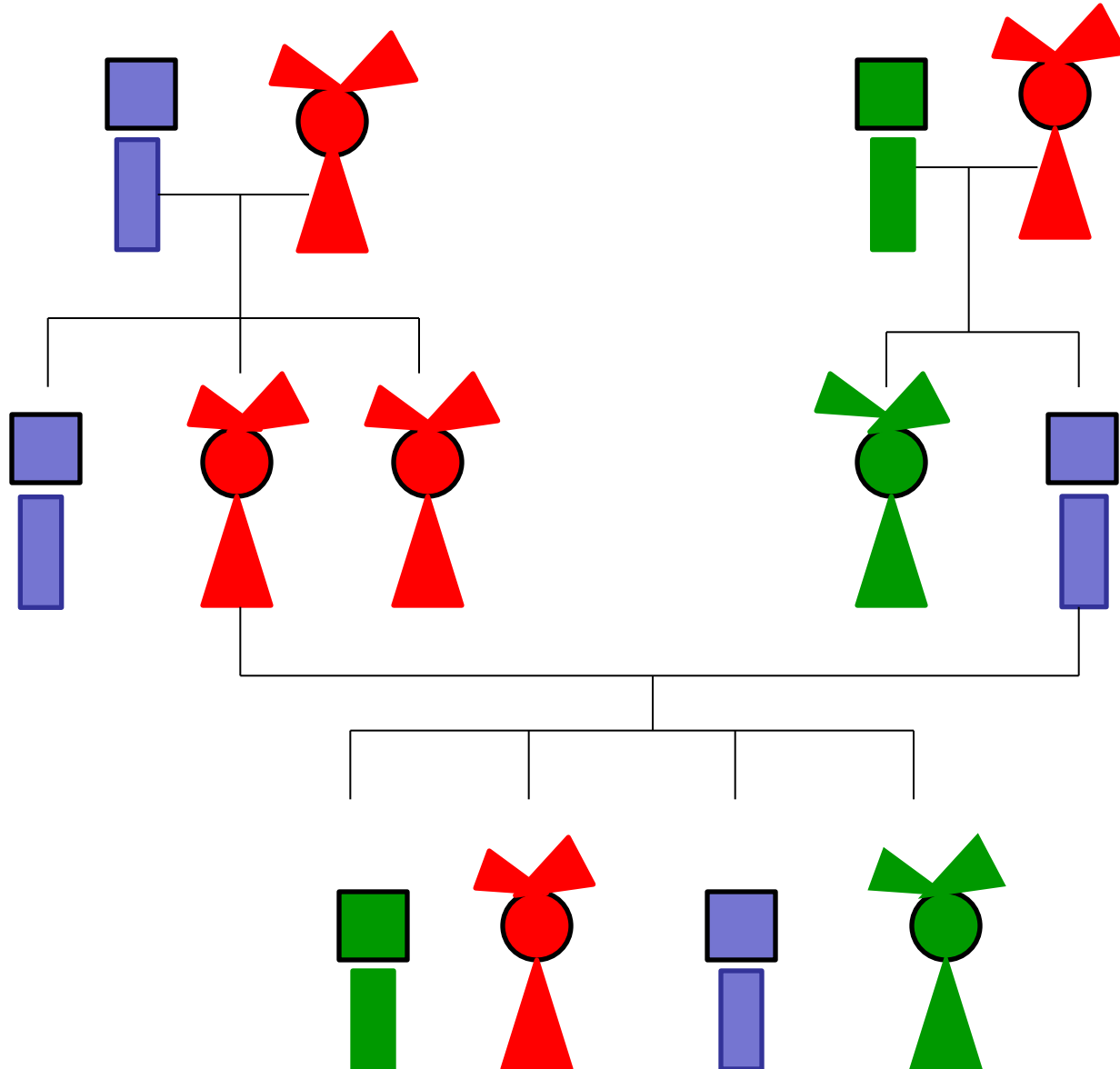


	muž		sňatek
	žena		rozvod
	neznámé pohlaví		konsanguinita
 	postižený		monozygotní dvojčata
 	přenašeč		dizygotní dvojčata
	zemřelý jedinec		žádné potomstvo
	proband		potrat
			mrtvě narozené dítě

## Symboly používané k zakreslení rodokmenů

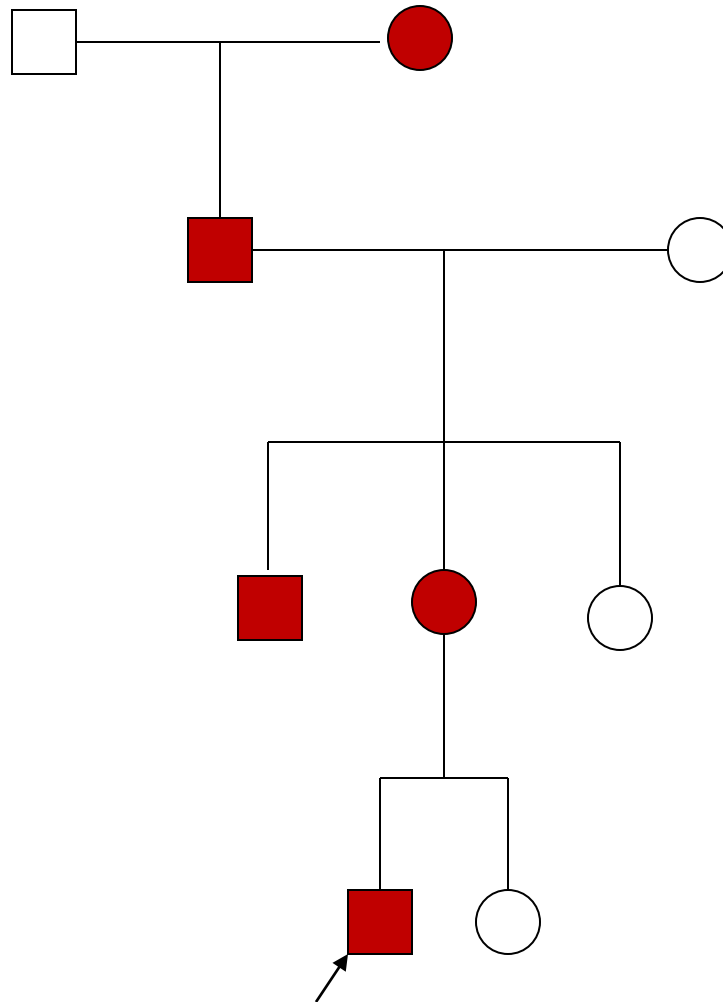
# Rodokmen

## Autosomálně dominantní dědičnost

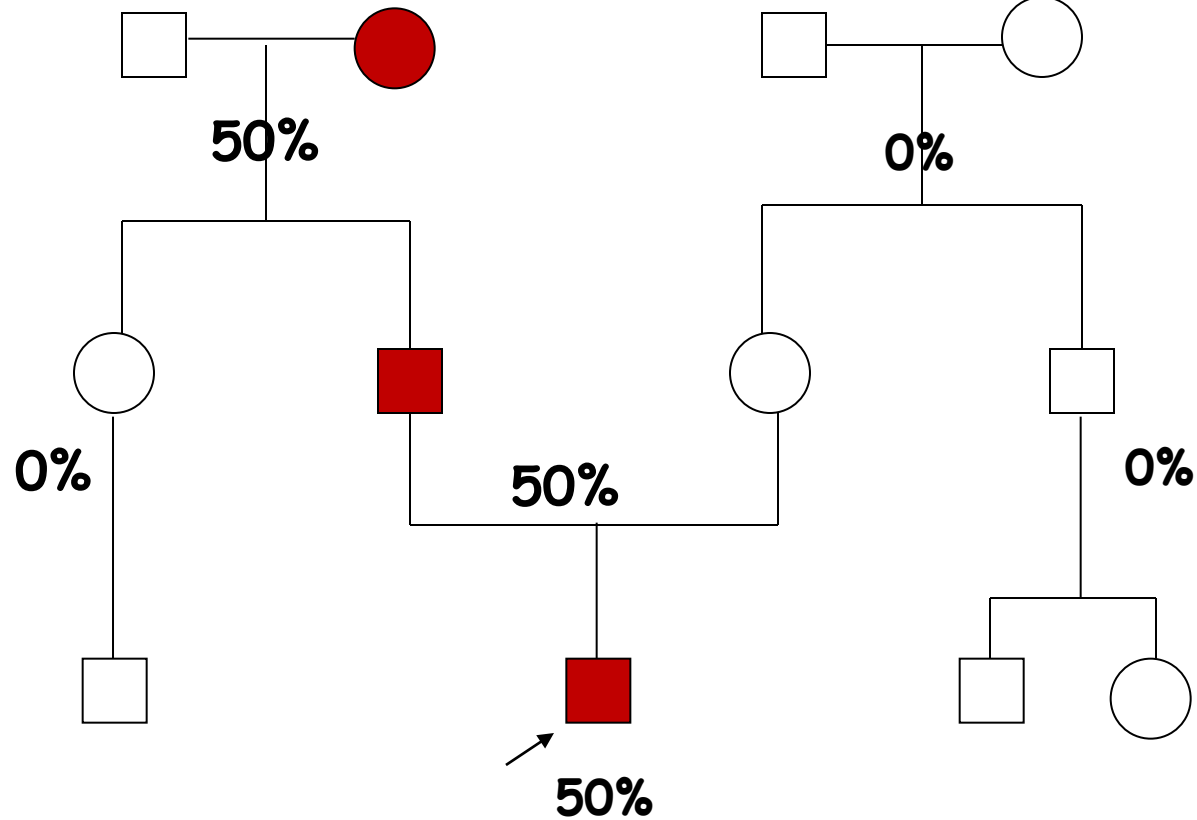
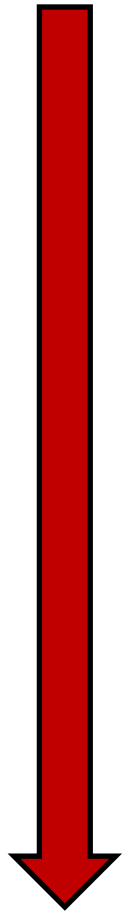


# Rodokmen

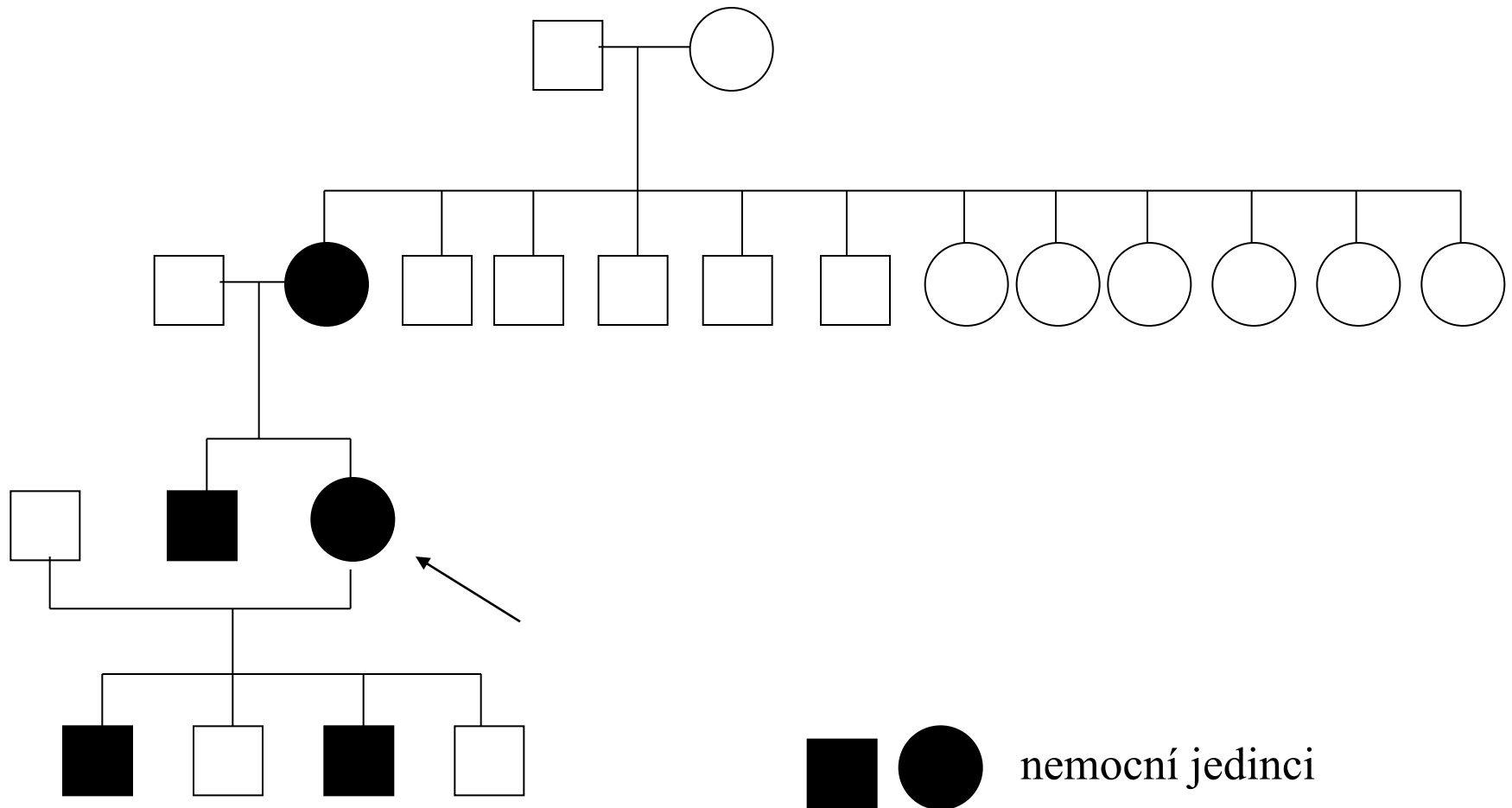
## Autosomálně dominantní dědičnost



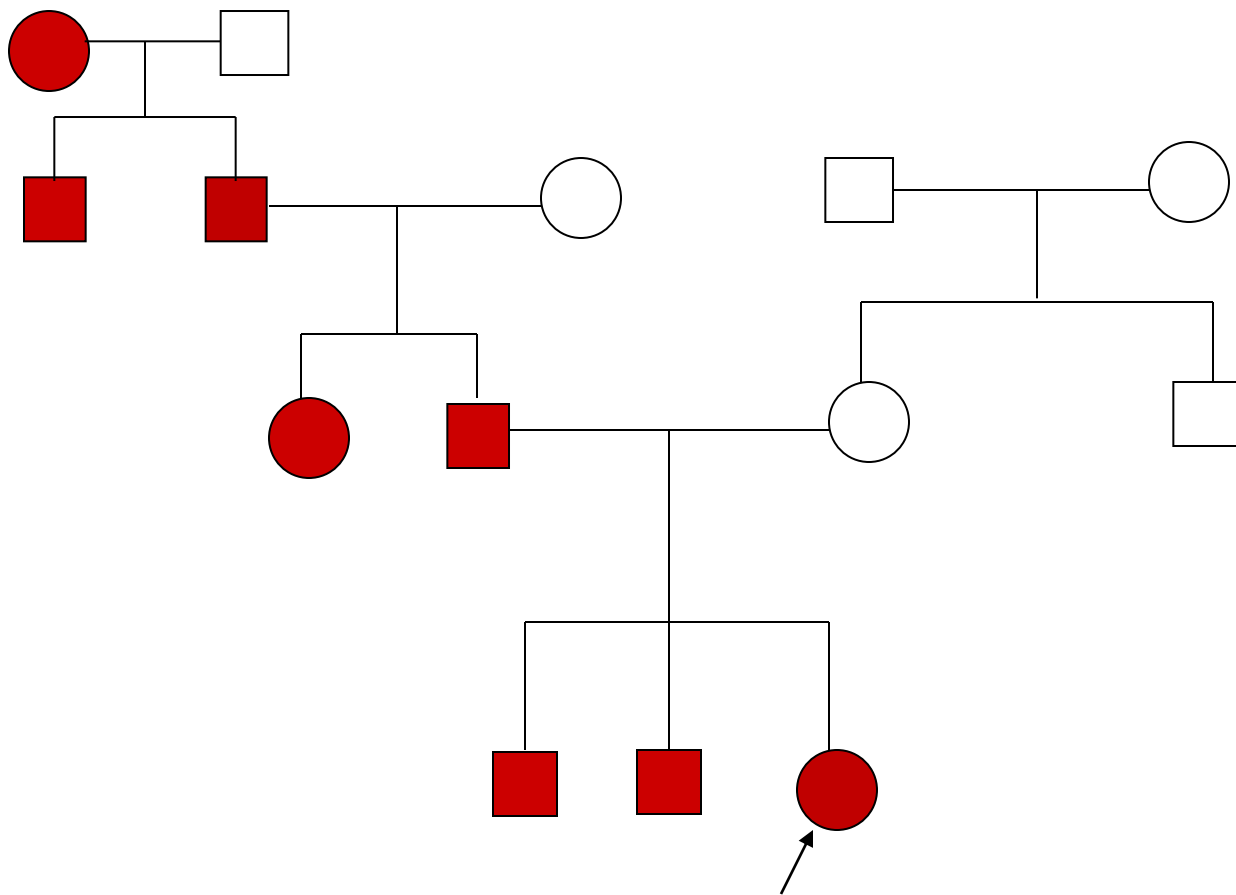
# Autosomálně dominantní dědičnost riziko onemocnění potomka



# Rodokmen rodiny s výskytem onemocnění ve třech generacích, dědičnost autosomálně dominantní



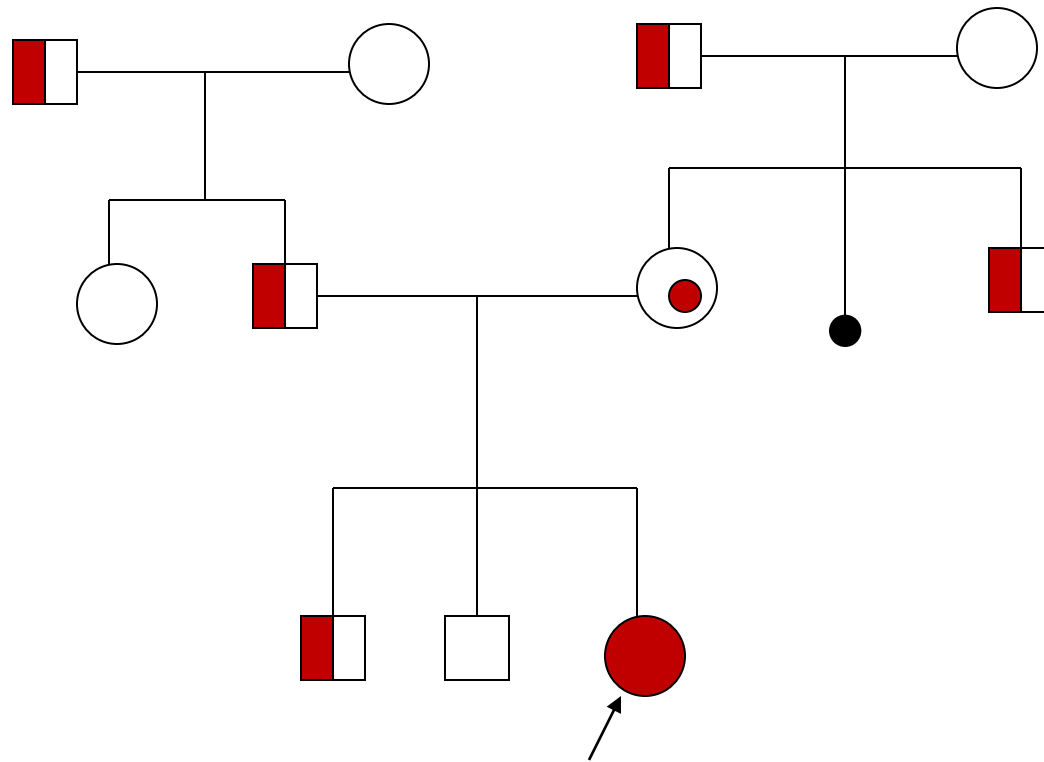
# Autosomálně dominantní dědičnost





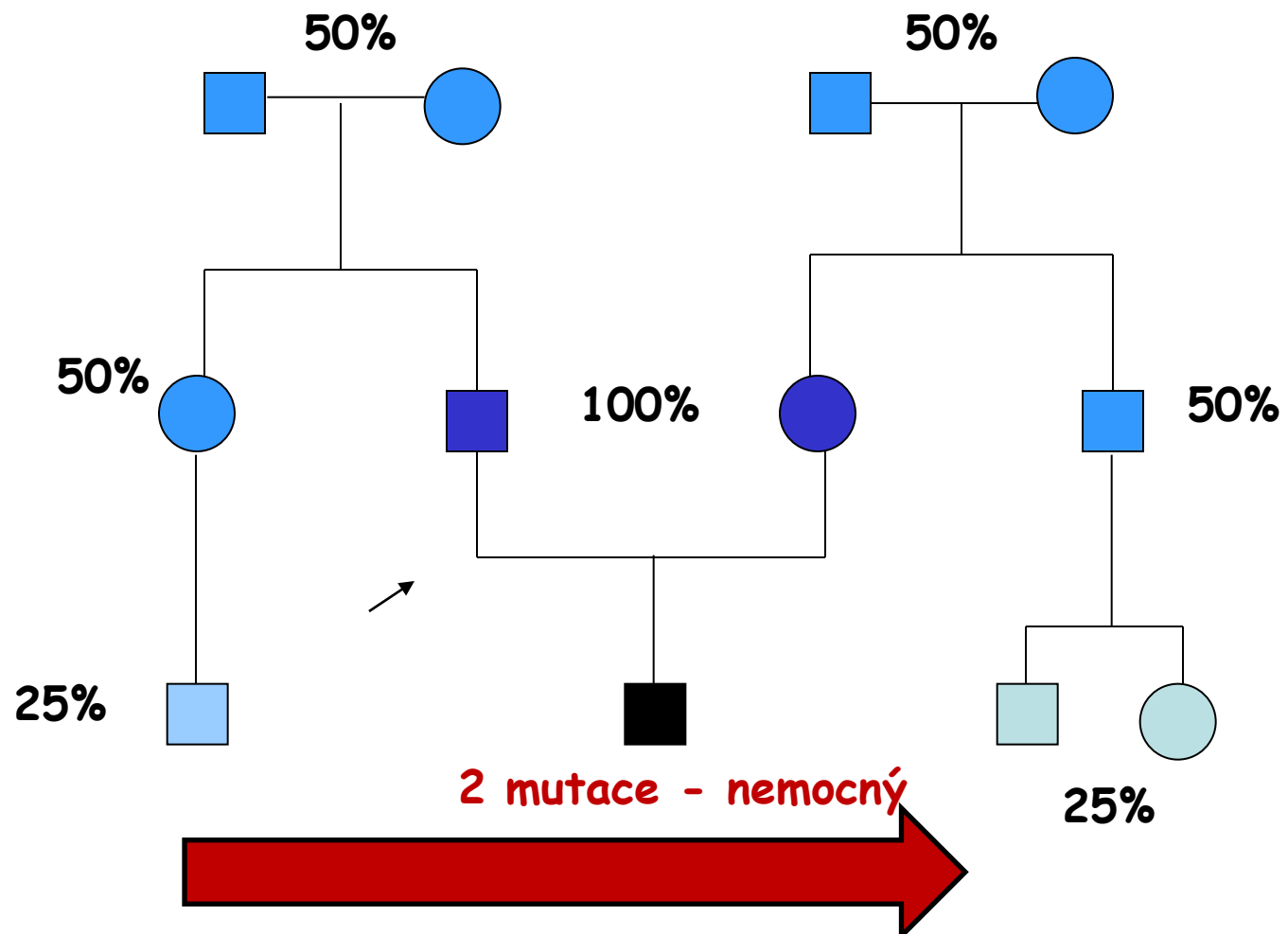
# Rodokmen

## Autosomálně recesivní dědičnost



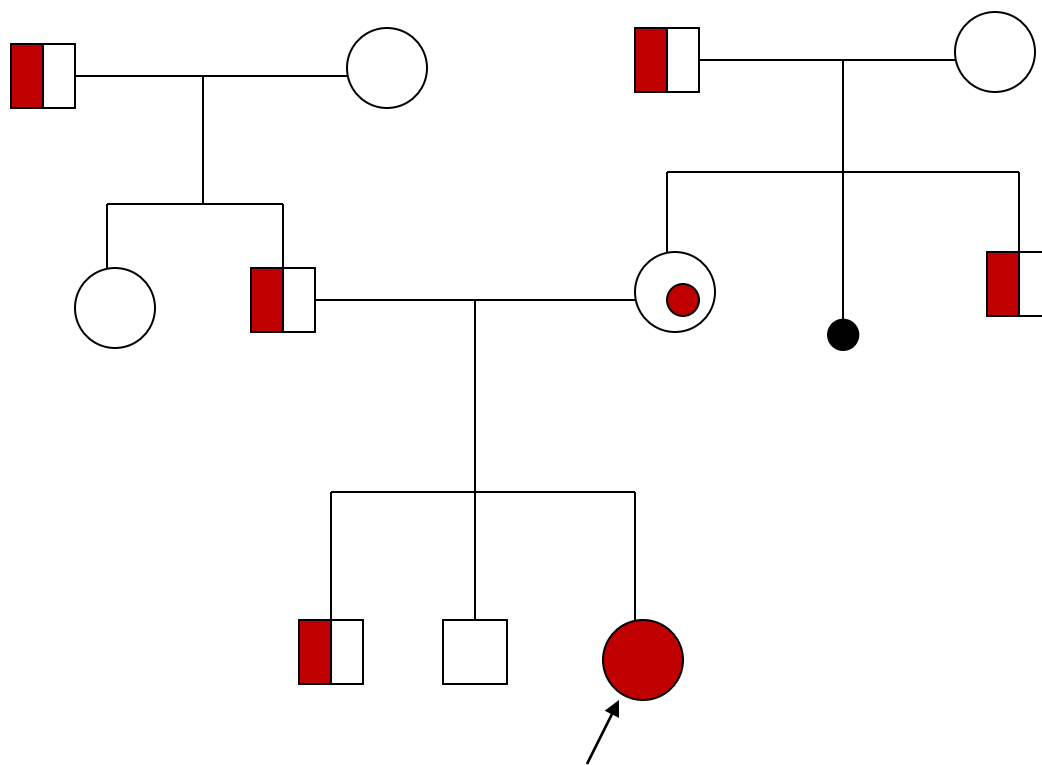
# Autosomálně recesivní dědičnost

## riziko nosičství mutace



# Autosomálně recesivní dědičnost

## Riziko pro sourozence



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





otec  
přenašeč  
zdravý

matka  
přenašečka  
zdravá

dítě  
nemocné

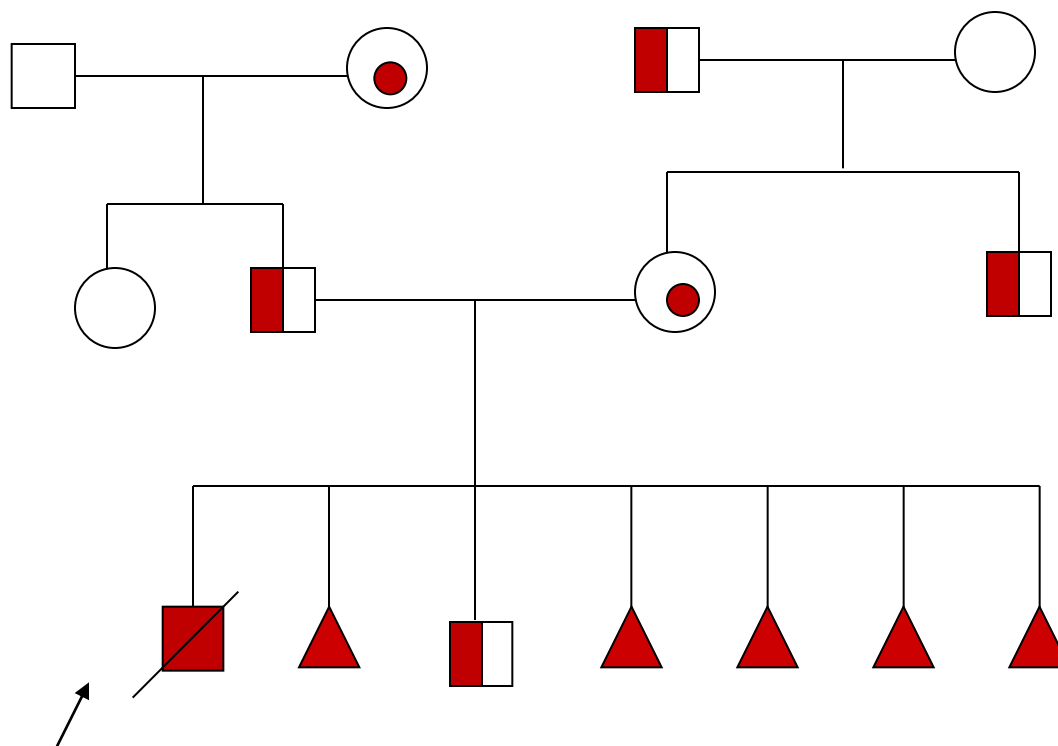
dítě  
zdravé

dítě  
přenašeč  
zdravé

dítě  
přenašeč  
zdravé

# Autosomálně recesivní dědičnost

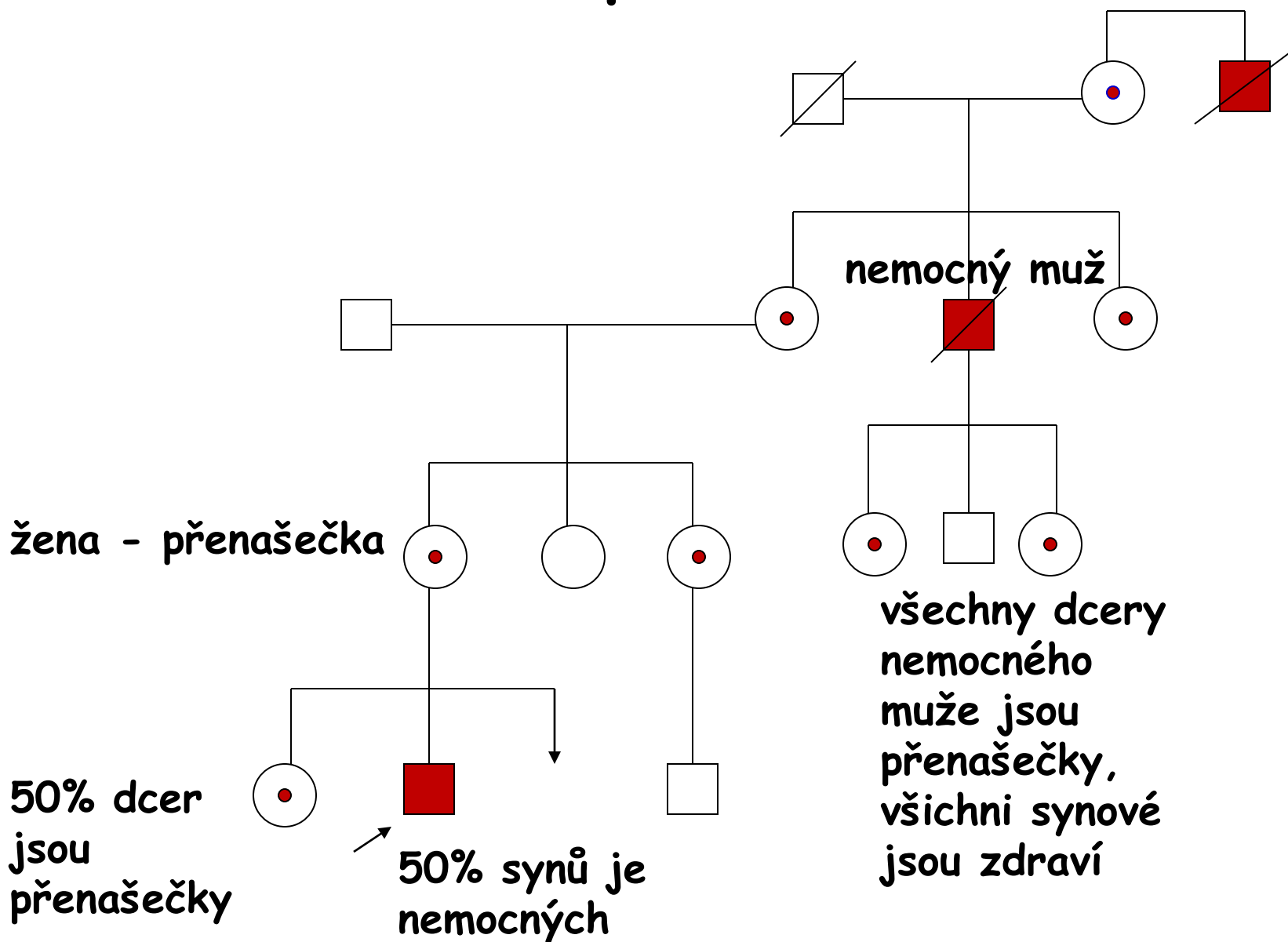
## Riziko pro sourozence



 Spinální svalová atrofie (SMA) AR - úmrtí v 8 měsících

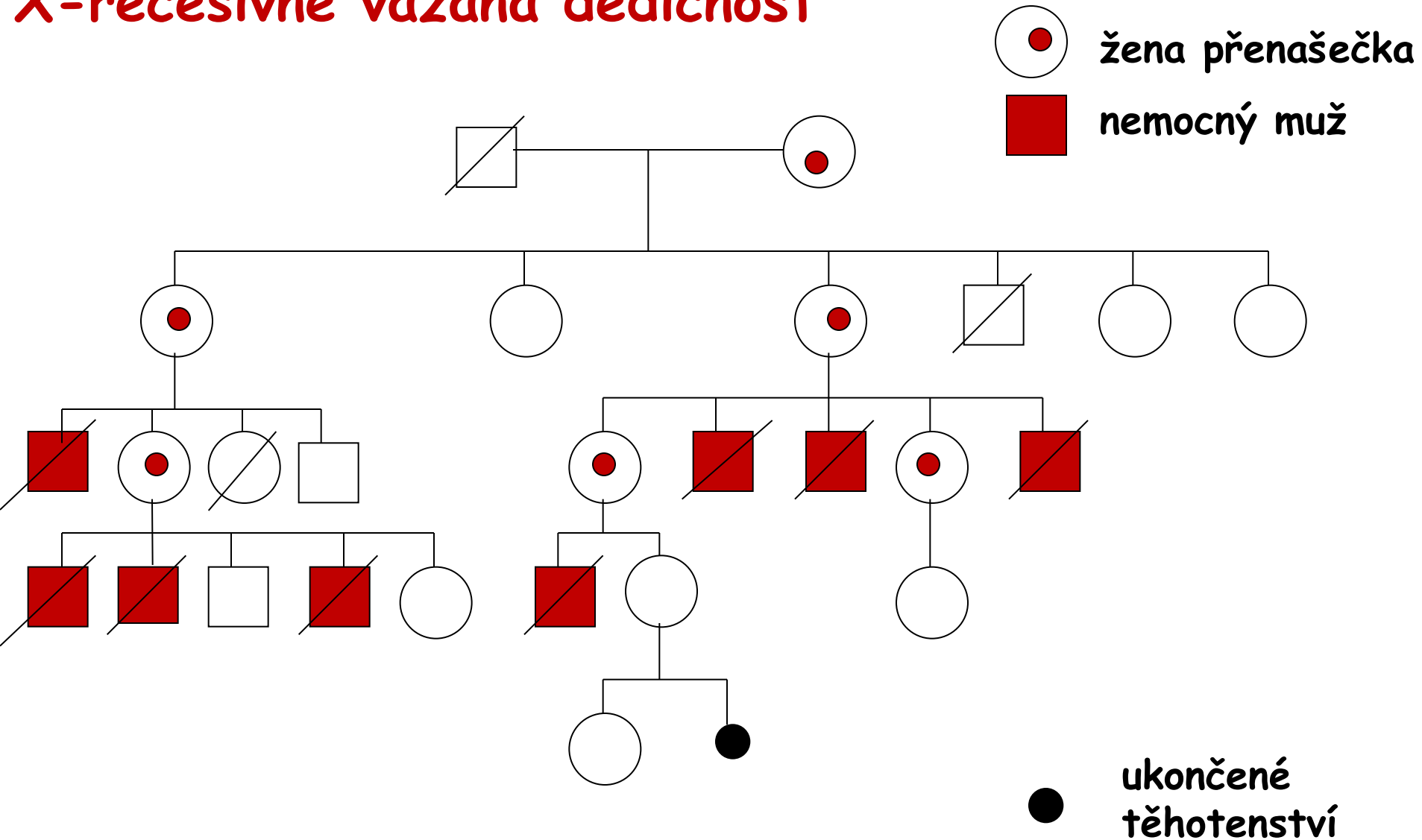
 Těhotenství ukončeno - prenatálně diagnostikována SMA

# Rodokmen - X-recesivně vázaná dědičnost riziko pro děti



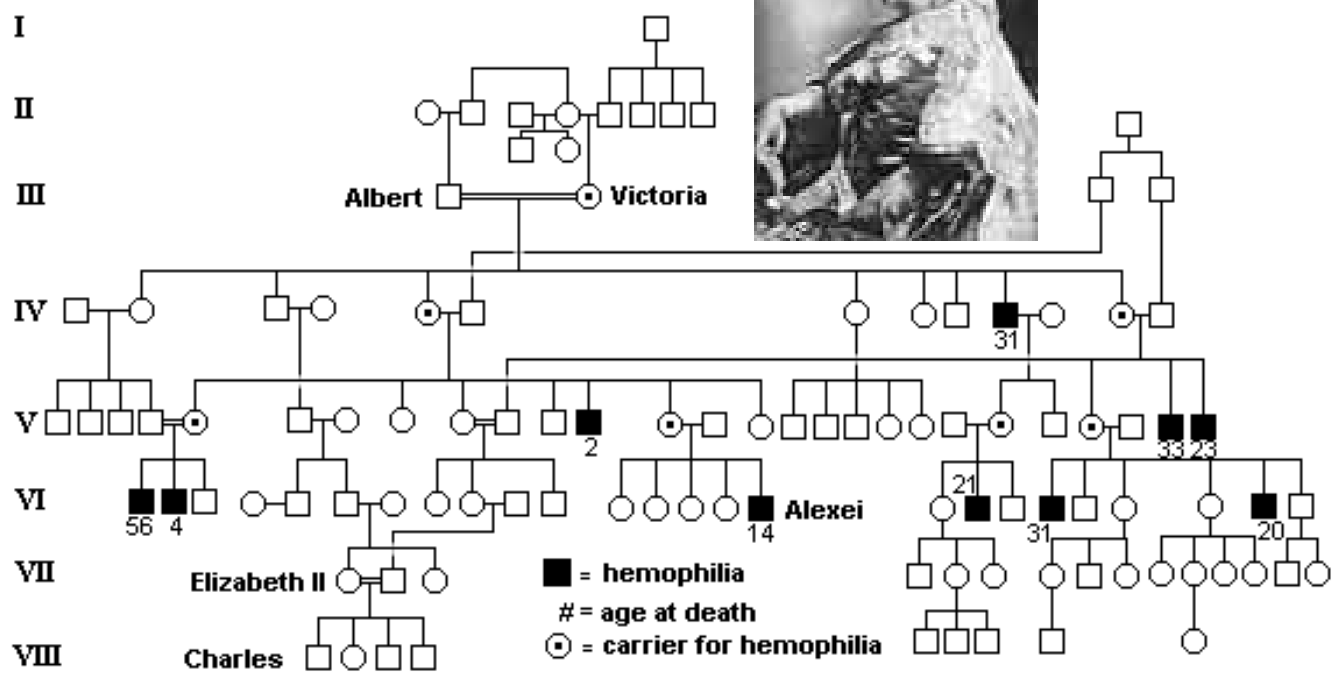
# Rodokmen rodiny s opakovaným výskytem Duchenneovy svalové dystrofie

X-recesivně vázaná dědičnost





# Hemofilie A - nemoc královská





*P*-generace



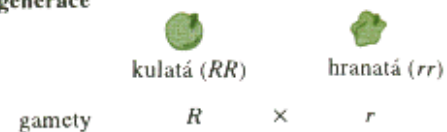
*F*<sub>1</sub>-generace  
(všechna semena kulatá)



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



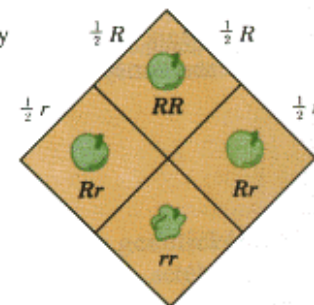
*P*-generace



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



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

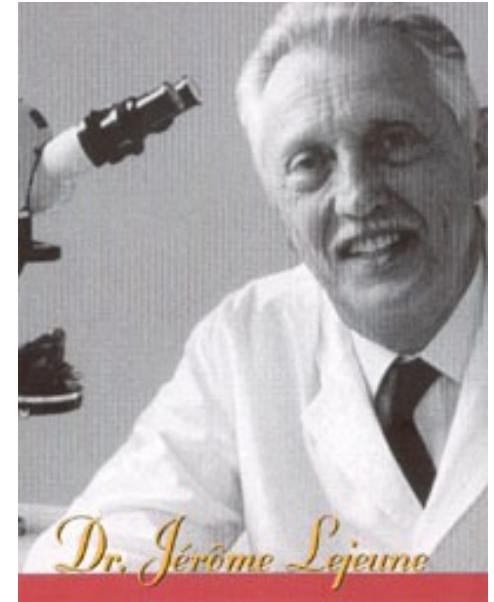


$$\frac{1}{4}RR + \frac{1}{2}Rr = \frac{3}{4} \text{ kulatých semen}$$
$$\frac{1}{4}rr = \frac{1}{4} \text{ hranatých semen}$$

# Laboratoře cytogenetické

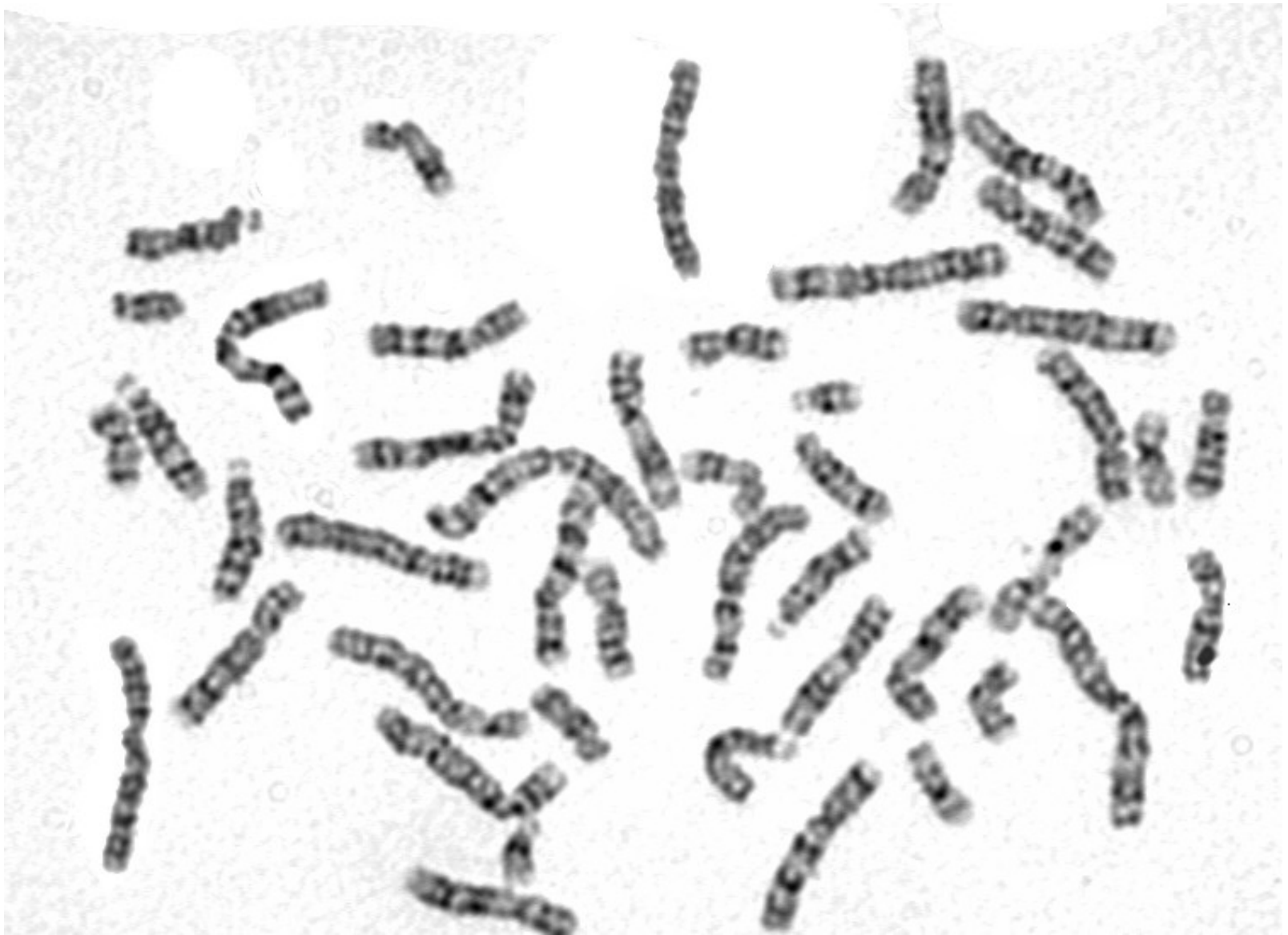


# Mílníky v lidské cytogenetice



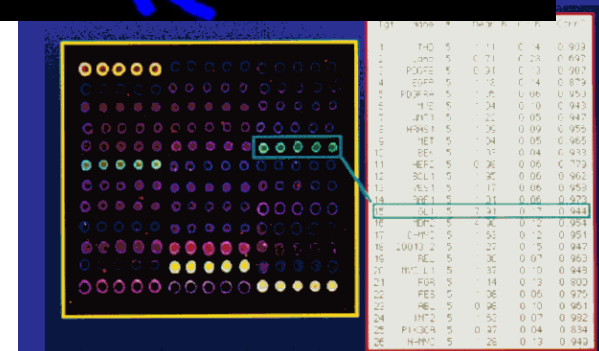
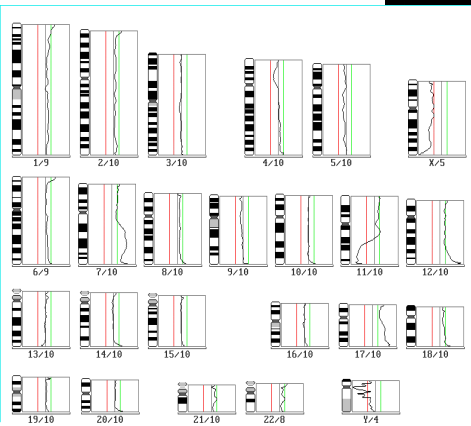
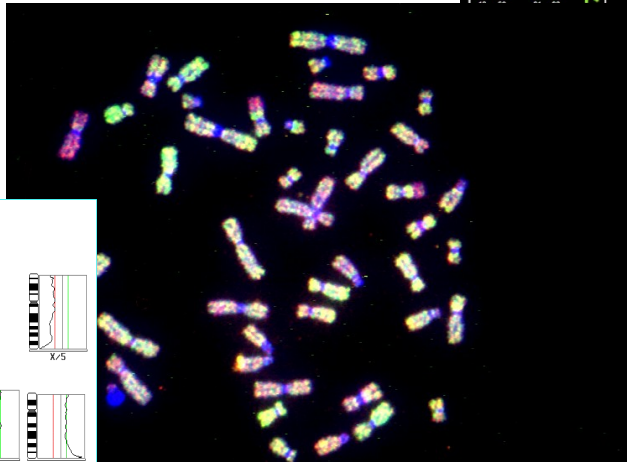
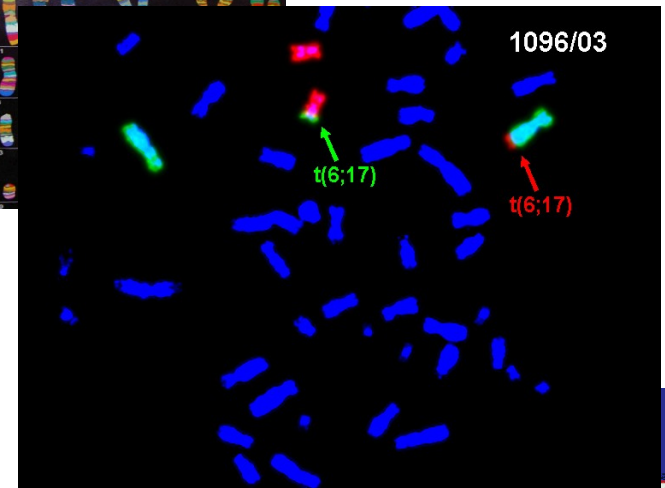
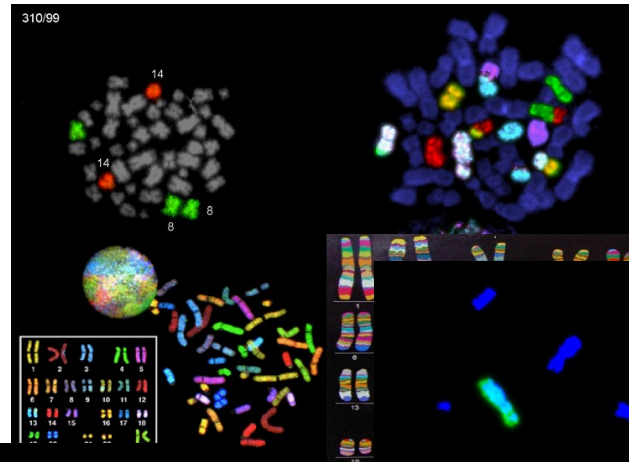
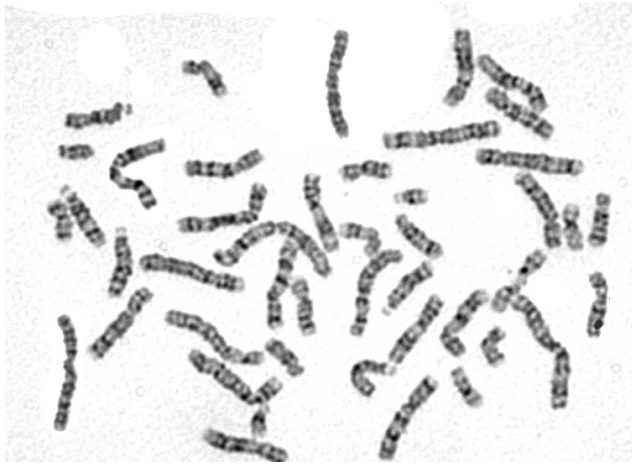
- **1956** Tjio a Levan korigovali počet chromosomů na **46**  
(vizualizace chromosomů, colchicin+hypotonie)
- **1959** Lejeune a spol. - popsaná 1. trisomie

# Chromosomy





# Od počítání chromosomů k molekulární cytogenetice...



# Cytogenetické vyšetření

- Karyotyp

zdravá žena 46,XX

zdravý muž 46,XY

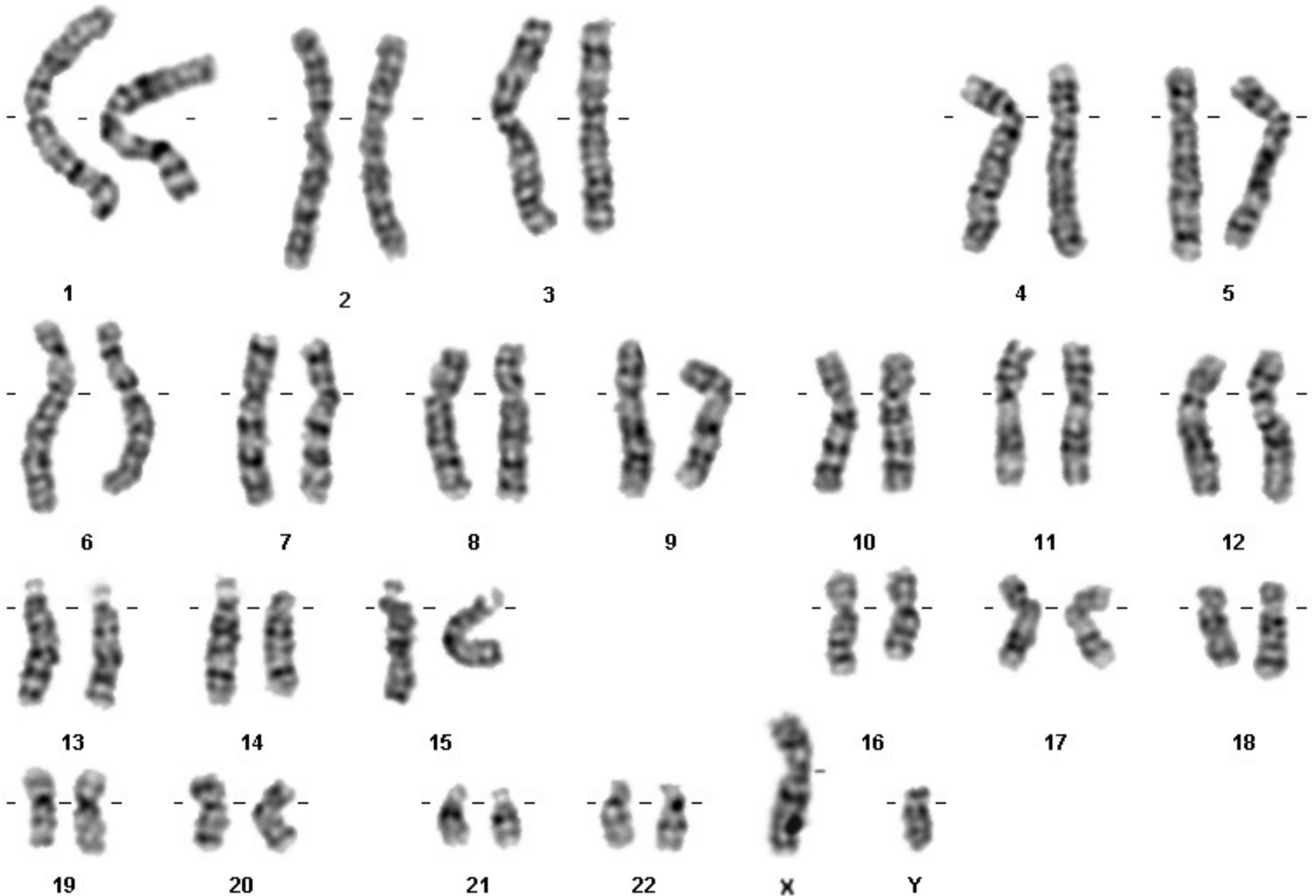
- Patologický nálezn

vrozené chromosomové aberace

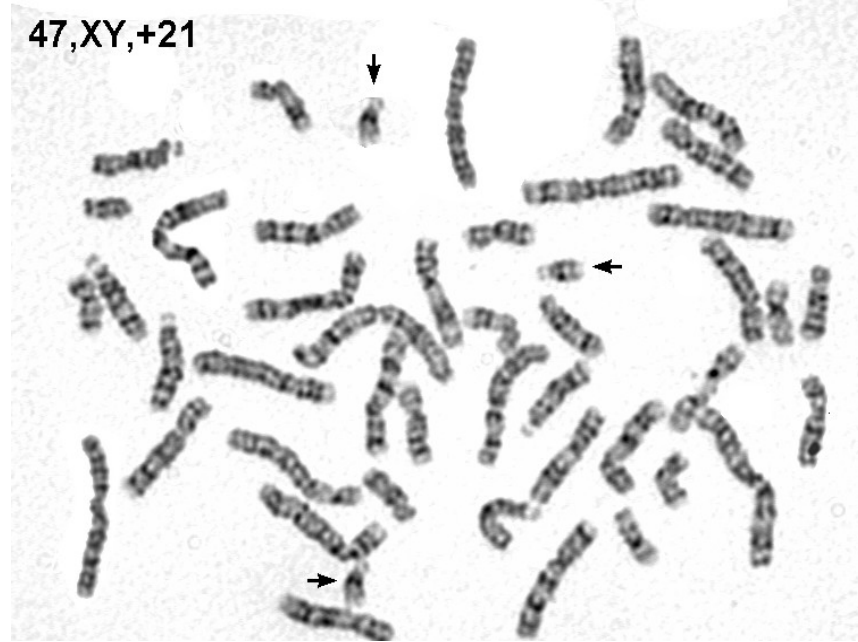
získané chromosomové aberace

(onkocytogenetika)

# Normální mužský karyotyp - G pruhy



# Chromosomy



46,XY



# 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 bukální 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 nález plodu
2. Patologický nález 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

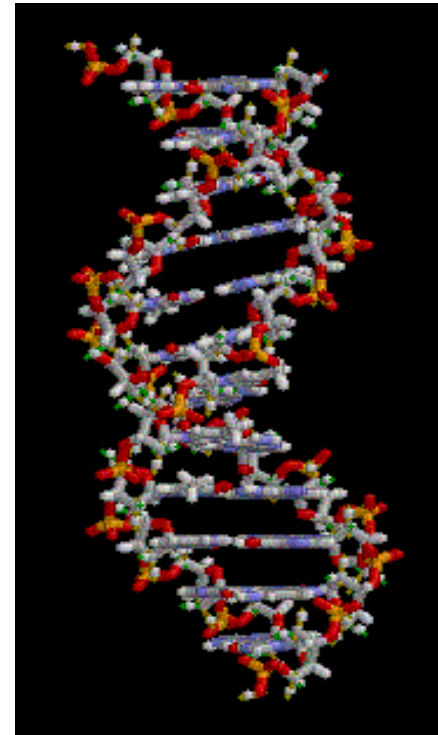
# Na začátku byla DNA

**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.

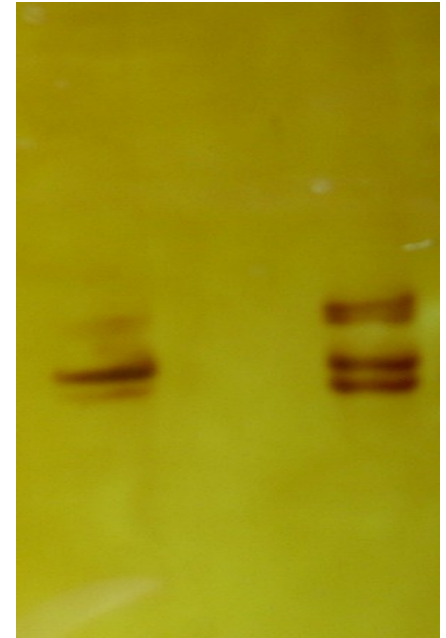
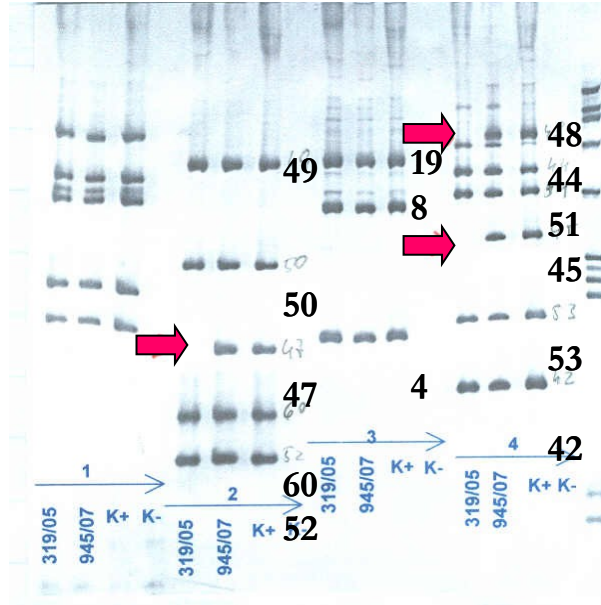
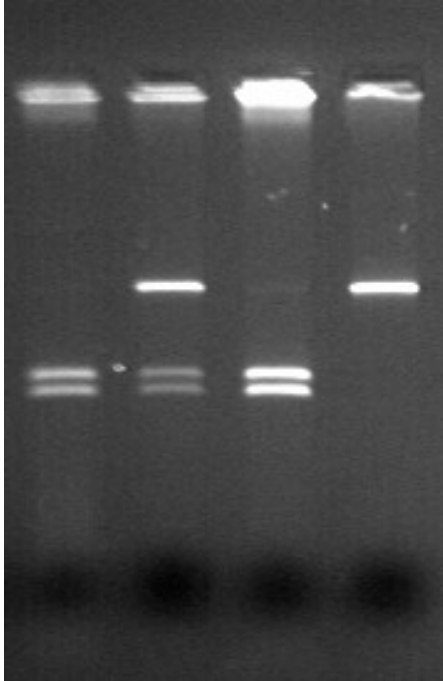
**1952** - objev dvojšroubovité struktury DNA

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

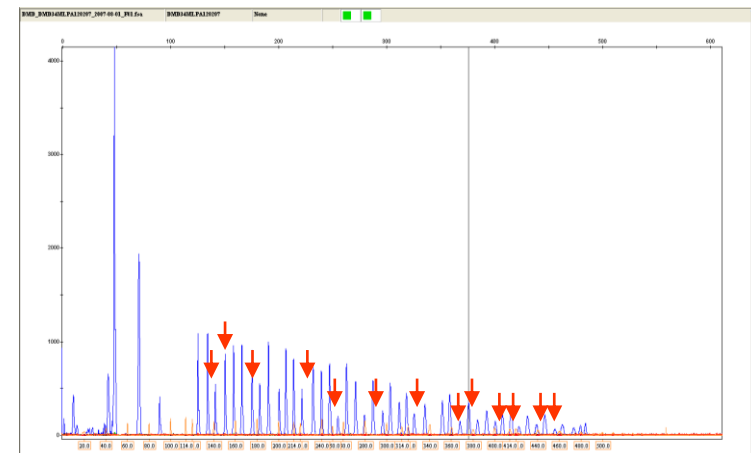
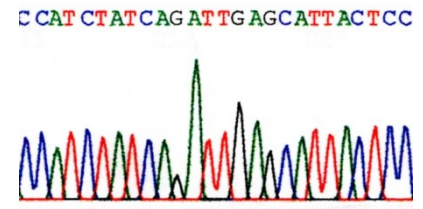
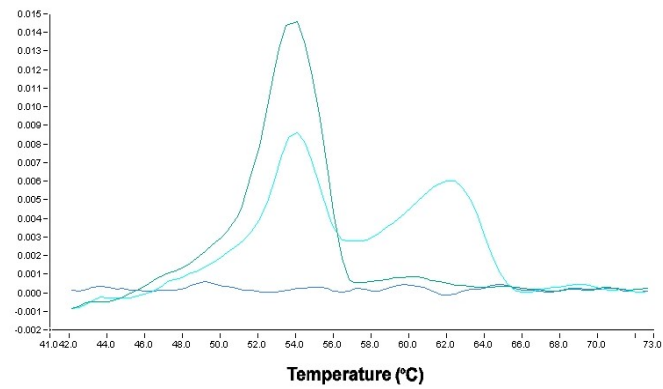
**1962** - Nobelova cena



# DNA a RNA analýza



trator\Data\CFTR\2004\040226-df508.ABT Program: křivka tání Run By: Administrator  
nt Date: November 05, 2007





# 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)

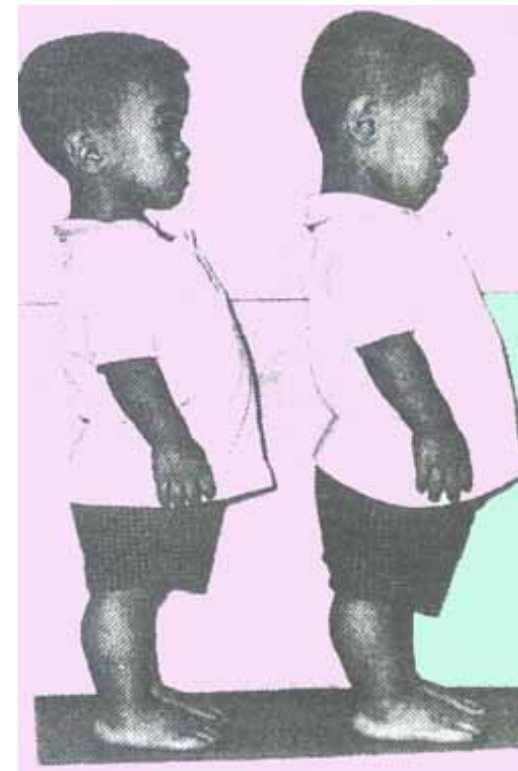


- děti s předčasnou či opožděnou pubertou
- děti s vývojovými vadami genitálu
- děti pro náhradní rodinnou péči (z kojeneckého ústavu)



# 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

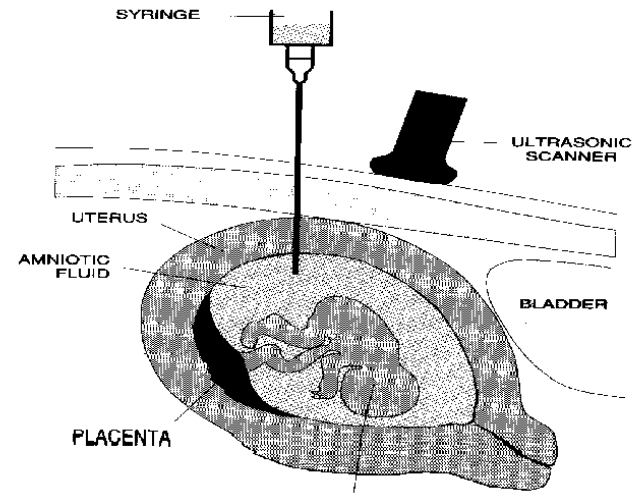
- s pozitivní rodinnou anamnézou (neplodnost, opakované potraty, dědičná onemocnění, vývojové vady)
- s nepříznivou anamnézou v těhotenství (dlouhodobé onemocnění, léky v těhotenství, akutní onemocnění v počátku těhotenství - teploty, léky, rtg vyšetření, CT, očkování, návykové látky...)





# 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...



**Huntingtonova choroba**, dědičnost autosomálně dominantní, frekvence asi 4-7 na 100 000



**Cystická fibrosa** - dědičnost autosomálně recesivní, frekvence nemocných asi 1:2000-3000 novorozenců



**Duchenneova svalová dystrofie**, dědičnost X-vázaná recesivní, frekvence v populaci 22 na 100 000 chlapců, **Beckerova svalová dystrofie** asi 3 na 100 000 chlapců

**Downův syndrom** - vrozená chromosomová aberace, 95% náhodná chyba při dělení genetického materiálu do pohlavní buňky, frekvence asi 1 na 1000 novorozenců

Pozvánka pro malé děti s Downovým syndromem

**USMĚVY**  
 úsměvné fotografie od rodičů členů Klubu Nejmenších

Pro členy Klubu:  
 • úsměvné fotky a příběhy včasného přijetí - možnost získání přívěsů  
 • výjevy dětí s Downovým syndromem (DS)  
 • vyzkoušení a hry na dětském hřišti, každé bez vstupného a bez nutnosti domluvy  
 • v úvodu úsměvné fotky a příběhy dětí s Downovým syndromem  
 • možnost získat DS jako malou cenu, kterou získá dítě, které se účastní akce  
 • každý je vítán a všechny děti jsou vítány

**Klubu Nejmenších**

Země přiblížení naší práci s nemocnými dětmi a DS  
 Najdete u nás hry, inspiraci, rady a sociální podporu  
 v prostředí a podíli DS. Všechno za účelem, abyste byli  
 šťastní a vaše děti a vaše děti se mohli těšit ze každého  
 okamžiku svého života.

**Brno - Jarošova, Rozvojová 8**  
 Sítňácká zdravotnická zařízení - nemocnice  
 Kontakt: Kateřina Truhlářová, tel. 602 309 818

Chcete-li nás navštívit nebo se třeba jen pozdravit, zavolejte či pošlete SMS na číslo uvedené  
 v tomto článku. Těší se na vaše reakce a máte-li nějaké dotazy, napište nám.

**Těšíme se na Vás!**

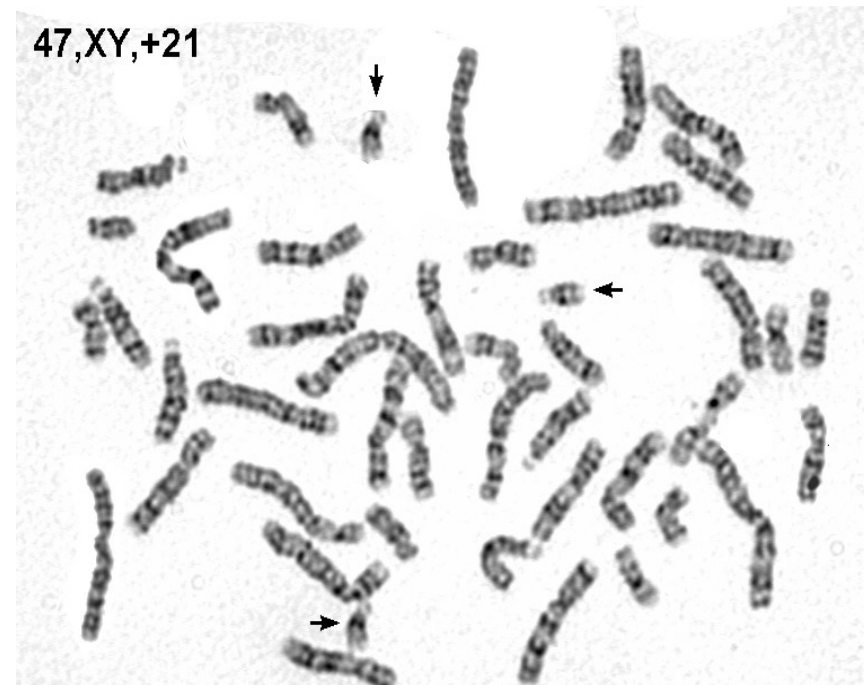
# Genetické poradenství

- 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

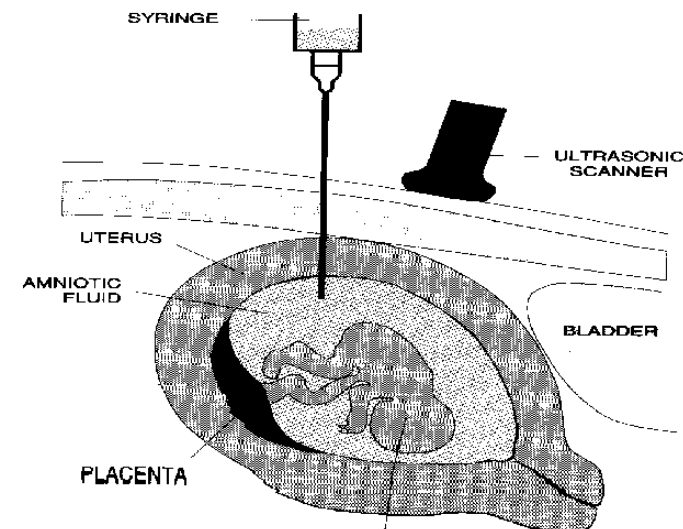
- Preventivní postupy, které můžeme nabídnout před (optimálně plánovanou) graviditou

# 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

# 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 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.**

# Lékařská genetika



**Děkuji Vám za pozornost**



# Můžete navštívit

- cyklus přednášek v Mendlově muzeu genetiky na Mendlově náměstí
- „Lékařská genetiká pro veřejnost“
- příští přednáška bude:
- 2.12.2010 v 17 hodin