



Fakultní Nemocnice Brno  
Jihlavská 20, 639 00 Brno

# Genetická preventivní vyšetření u vybraných monogenně dědičných onemocnění

# 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

- Přímá - detekce mutací - potvrzuje klinickou diagnosu
- Nepřímá - segregáční - nepotvrzuje klinickou diagnosu

# 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



# Genetická prevence u monogenních dědičných chorob

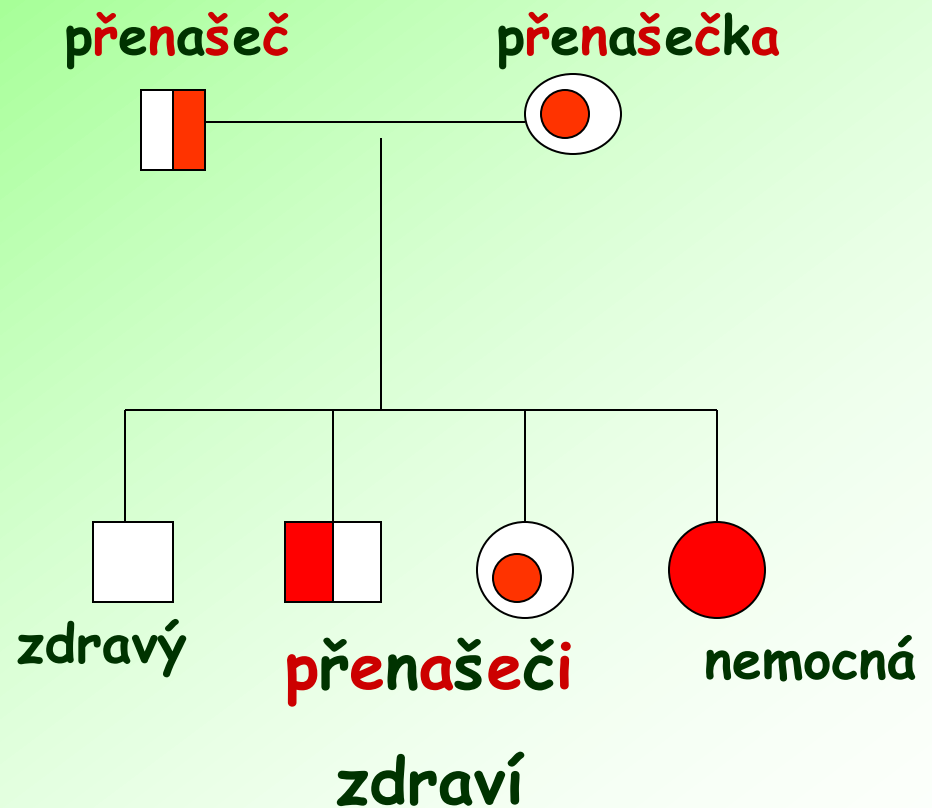
- časná diagnostika
- vyhledávání heterozygotů (AR, XR)
- prenatální diagnostika
- prediktivní a presymptomatické testy
- preventivní léčba před rozvojem příznaků
- genetické poradenství

# Autosomálně Recesivní

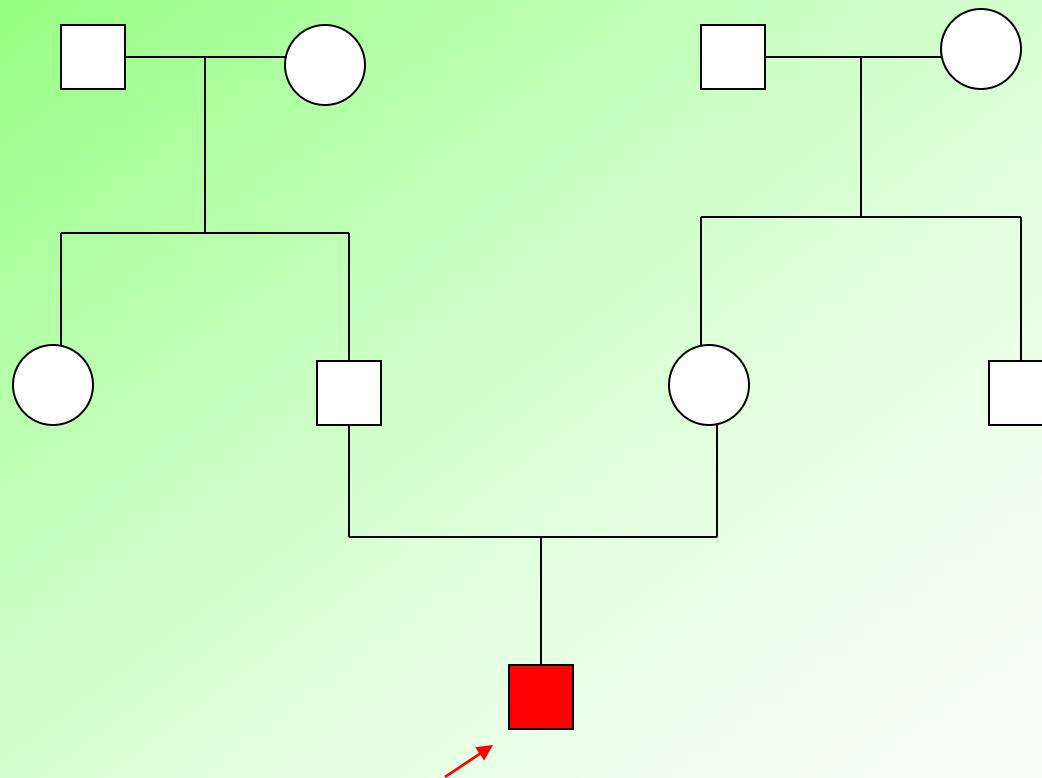
- Recesivní alela na autosomu
- horizontální typ dědičnosti
- riziko pro sourozence 25%
- poměr pohlaví 1:1
- postižení se objeví pouze u homozygotů
- častější u příbuzenských sňatku
  
- Cystická fibrosa, Fenylketonurie, Kongenitální adrenální hyperplazie, Spinální muskulární dystrofie...

# Rodokmen - AR dědičnost

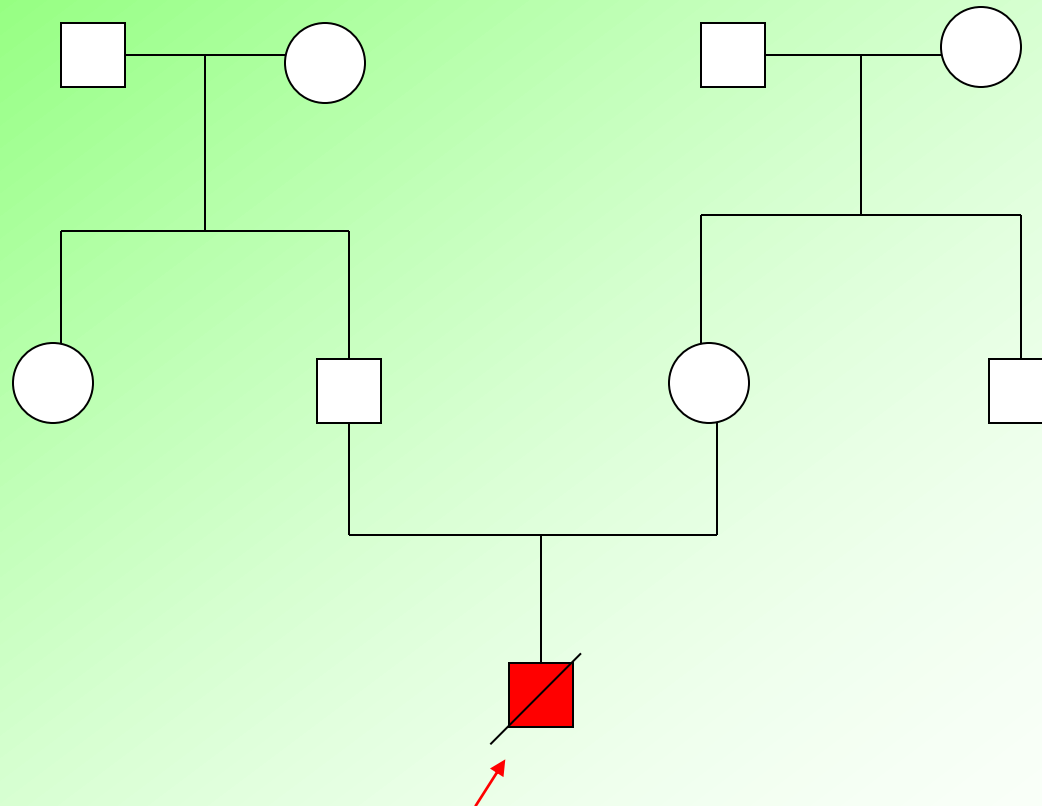
- Riziko postižení dalšího dítěte dvou přenašečů **25%** bez rozdílu pohlaví
- 50% dětí dvou přenašečů jsou zdraví přenašeči



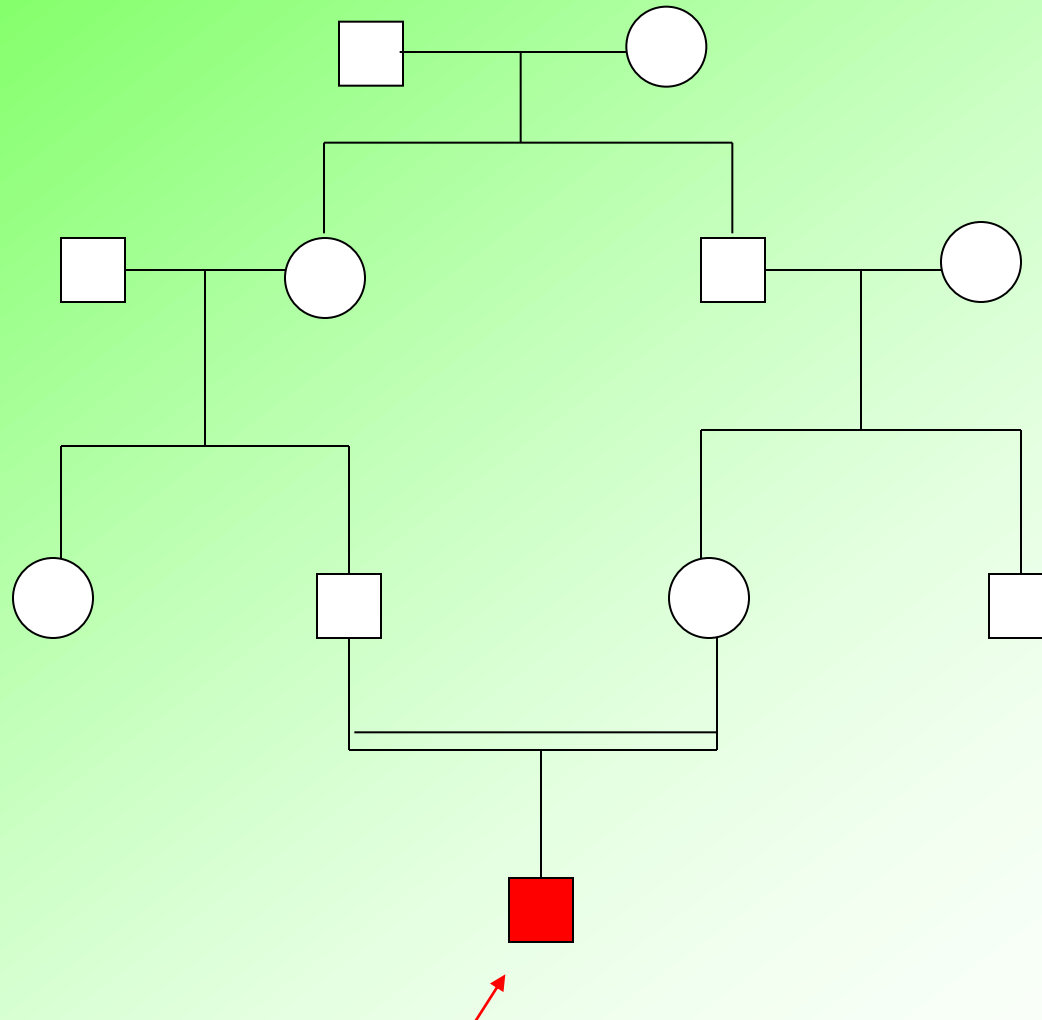
# Rodokmen - obvyklá situace



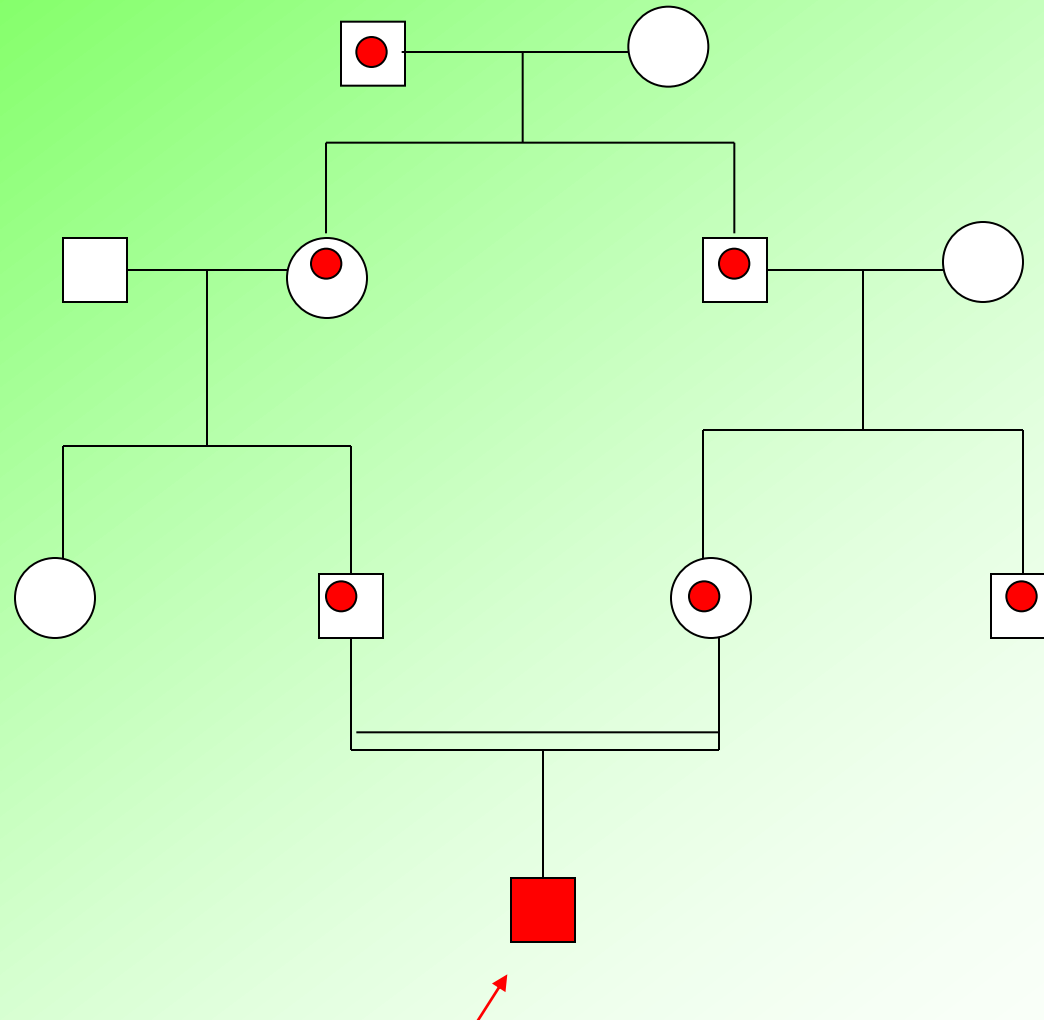
# Rodokmen - obvyklá situace



# Rodokmen - příbuzní partneři



# Rodokmen - příbuzní partneři



# AR dědičná onemocnění příklady

- Cystická fibrosa (přenašeči 1/26)
- Fenylketonurie (1/40)
- Kongenitální adrenální hyperplasie -  
dříve adrenogenitální syndrom  
(1/40)
- Mnohé dědičné poruchy metabolismu
- Nejčastější typ vrozené dědičné  
nesyndromové hluchoty



# Cystická fibrosa (CF)

- Lokalizace 7q
- Frekvence nemocných v ČR  
cca 1/2000 - 1/4000 a více?
- Frekvence přenašečů v ČR  
cca 1/30
- Gen zmapován v roce 1989
- V roce 2002 známo 1002  
mutace
- V současnosti známo cca 1600  
mutací v CFTR genu
- Od 10/2009 v ČR  
novorozenecký screening

# Nejčastější mutace v CFTR genu

Mutation	Czech Republic	OLG Brno
F508del	68,8 %	70,32 %
CFTR dele 2,3	4,64 %	5,56 %
G551D	4,03 %	1,85 %
N1303K	3,02 %	1,11 %
G542X	2,22 %	5,56 %
1898+1 G-A	2,04 %	0,37 %
2143 del T	1,11 %	0,37 %
R347 P	0,74 %	1,29 %
W1282X	0,55 %	0,37 %
E92X	0,37%	0 %

# Spinální svalová atrofie (SMA)

- 5q12.2-13.3 - gen SMN1
- typ I, II a III
- vyhledávání homozygotů - nemocných  
- časná postnatální diagnostika
- prenatální diagnostika
- vyhledování přenašečů

# Příbuzenské páry

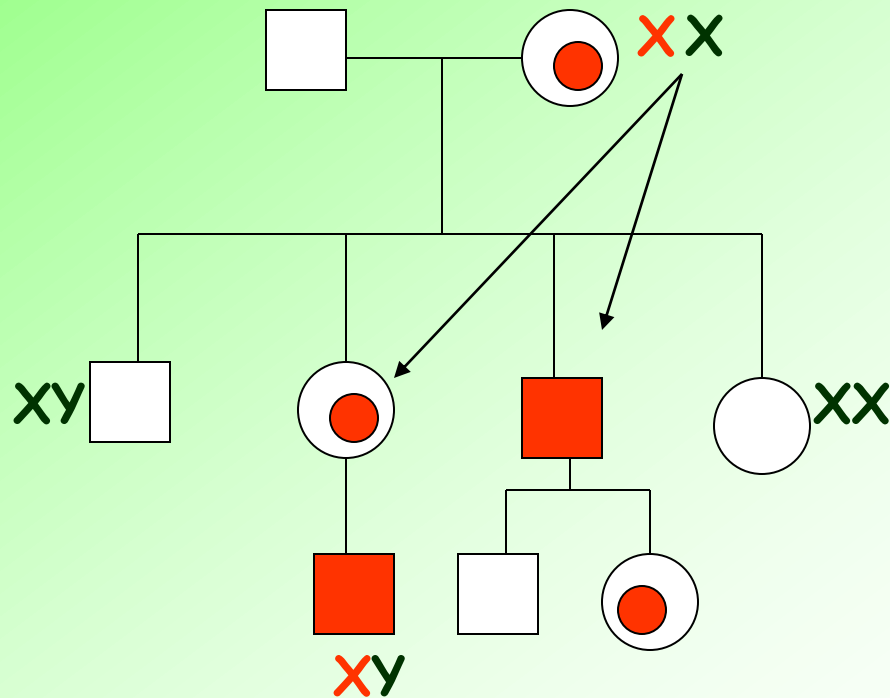
- Riziko především vzácných autosomálně recesivně dědičných onemocnění

# X-Recesivní

- postižený je většinou muž, jeho synové jsou zdraví a dcery jsou přenašečky onemocnění
- ženy-přenašečky mají 1/2 synů nemocných a 1/2 dcer přenašeček
- vzácně výskyt u žen - dcera postiženého muže a ženy přenašečky, ženy s karyotypem 45,X, 46,XY, female....

# Rodokmen X- recesivní dědičnost

- Žena přenašečka má **50%** nemocných synů a **50%** dcer přenašeček
- Nemocný muž má **všechny** syny zdravé a **všechny** dcery přenašečky



# XR - příklady onemocnění

- Hemophilia A and B
- Duchenneova/Beckerova svalová dystrofie
  
- Syndrom fragilního X chromosomu (X-vázané onemocnění)

# Duchenneova/Beckerova svalová dystrofie

- XR, lokalizace Xp21
- incidence u chlapců asi 1/3-6 000
- dystrofinopathie - chybění proteinu dystrofin ve svalových buňkách
- DMD - progresivní dystrofie, úmrtí kolem 20 roku věku
- BMD - pomalá progrese



# DMD/BMD

- molekulárně genetické vyšetření - asi 60% mutací jsou velké delece, cca 10% duplikace (vyšetření metodou MLPA)
- vyhledávání žen přenašeček
- prenatální dg.

# Hemofílie

- časná diagnostika
- vyhledávání žen - přenašeček
- prenatální diagnostika
- specializovaná péče o gravidiní - přenašečku  
Hemofílie, perinatální péče na  
specializovaném pracovišti, informovaný  
ošetřovatelský tým

# Hemofílie

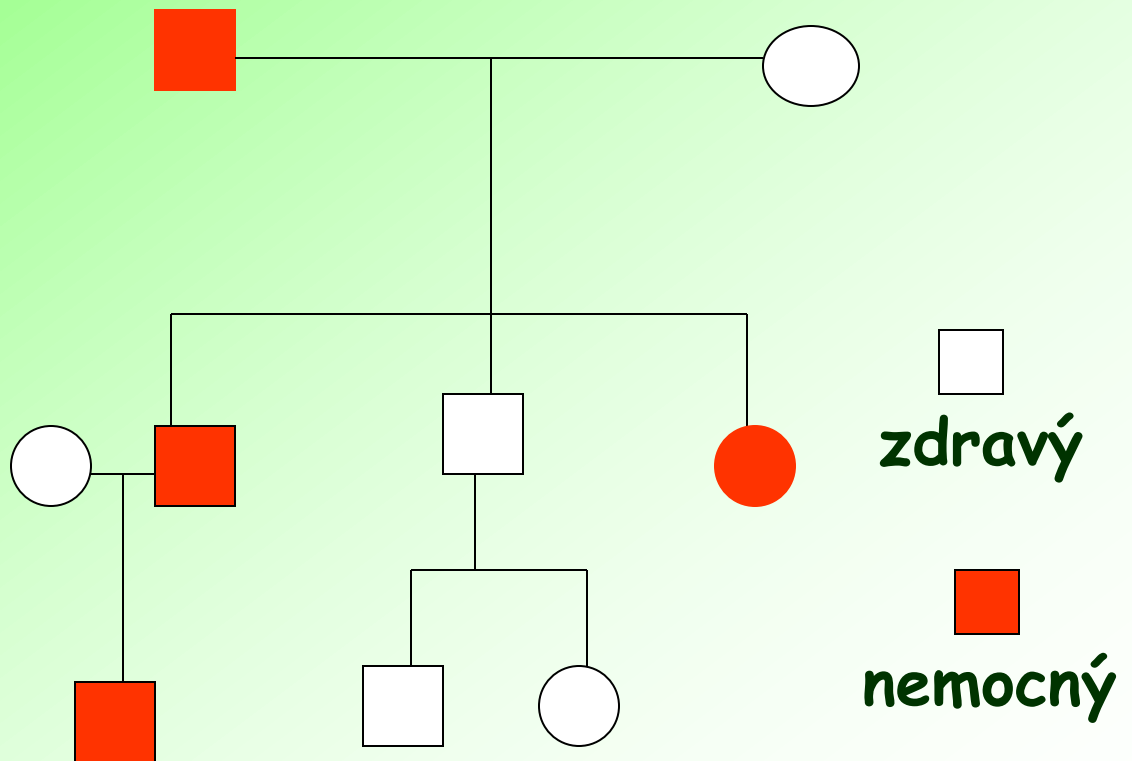
- Hem A - Xq28, deficit f VIII
- frekvence cca 1/5 000 chlapců
  
- Hem B - Xq27.1-27.2, deficit faktoru IX
- frekvence cca 1/25-30 000 chlapců

# Autosomálně Dominantní

- dominantní mutace na autosomu
- vertikální typ dědičnosti
- postižení většinou heterozygoti
- riziko opakování pro potomky a sourozence 50% bez rozdílu pohlaví
- často nové mutace, variabilní expresivita, neúplná penetrance

# Rodokmen - AD dědičnost

- **50%** riziko pro děti nemocného bez rozdílu pohlaví
- Děti zdravého jsou většinou zdravé



# AD dědičná onemocnění

- Myotonická dystrofie I a II
- Neurofibromatosa
- Huntingtonova choroba
- Syndrom prodlouženého QT intervalu - dědičné arytmie srdeční
- Leidenská mutace v genu pro f V - dědičné trombofilie

# Preventivní vyšetření - LQT syndrom

- 10% nosičů mutace má během života klinické potíže, první projev onemocnění může být náhlá srdeční smrt
- diagnostika
- vyhledávání nosičů mutace v rodinách
- preventivní terapie pozitivně testovaných na kardiologii
- prenatální diagnostika - málo využívaná

# Trombofilie

- trombembolických příhod a u Preventivní vyšetření v rodinách s pozitivní anamnesou pacientek s opakovanými fetálními ztrátami
- preventivní vyšetření a dispenzarizace na hematologii, předoperační vyšetření apod., vyšetření příbuzných
- Preventivní péče v gynekologii v graviditě



# Leidenská mutace G1691A f V

- frekvence v bílé evropské populaci asi 5 - 9%
- AD dědičnost
- zvýšení rizika tromboembolismu u homozygotů 50-100x, u heterozygotů 5-10x
- asociace s rizikem časných fetálních ztrát není potvrzena
- zvyšuje riziko fetálních ztrát od konce I. trimestru, ve II. a III. trimestru

# G20210A f II Prothrombin

- v heterozygotním stavu se mutace vyskytuje asi u 2-3% populace
- zvýšení rizika tromboembolismu
- nosičství je spojeno se zvýšeným rizikem fetálních ztrát, abrupce, preeklampsie, IUGR
- riziko časných SA není potvrzeno