

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

**OLG FN Brno, LF a Př MU**

**2013**

**Renata Gaillyová**

# Lékařská genetika

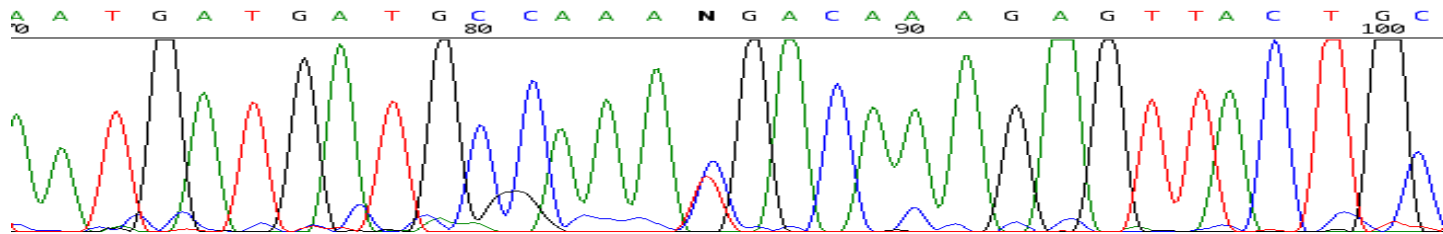
- Charakteristika, historie a současný stav oboru
- Genetická vyšetření - indikace, postup
- Pacienti genetických poraden
- Genetické poradenství
- Genetická prognóza
- Informovaný souhlas
- Etické a právní aspekty v lékařské genetice
- Prediktivní a presymptomatické testování

# 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 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

- 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.

# Lékařská genetika

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

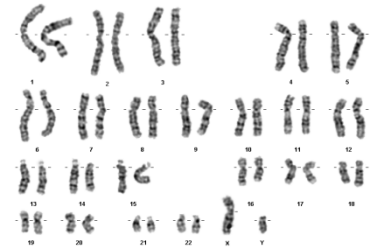
# Lékařská genetika

Medicína pro minulou, současnou  
a budoucí generaci

# Charakteristika oboru lékařská genetika

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

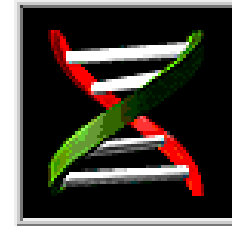
# Genetická onemocnění



- 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 poradna

# Genetická poradna

# Metody v lékařské genetice

# Genetická konzultace

## Shormáždění informací


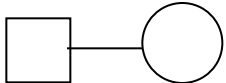

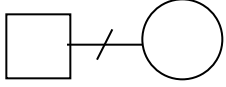




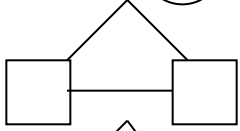


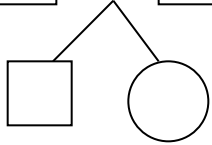

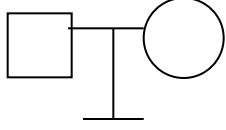
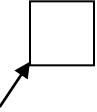


- Osobní anamnesa
- Rodinná anamnesa
- Genealogické vyšetření,  
sestavení minimálně  
třígeneračního rodokmenu
- Etnické informace
- Konsanguinita
- Nonpaternita



# Klinickogenetické vyšetření

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

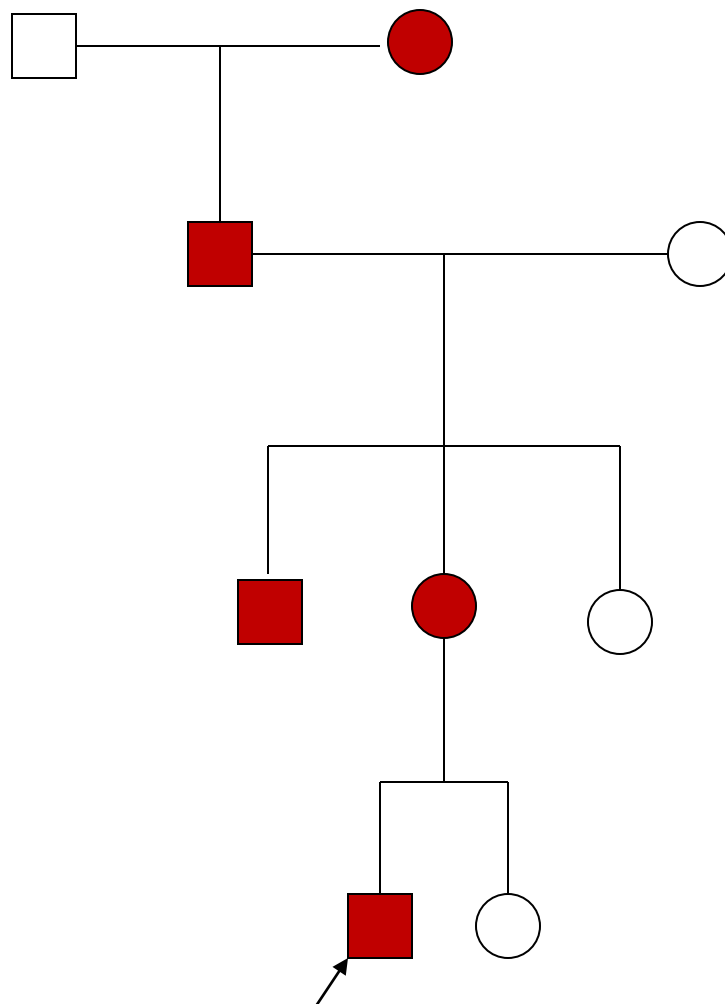
# Pozorování

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

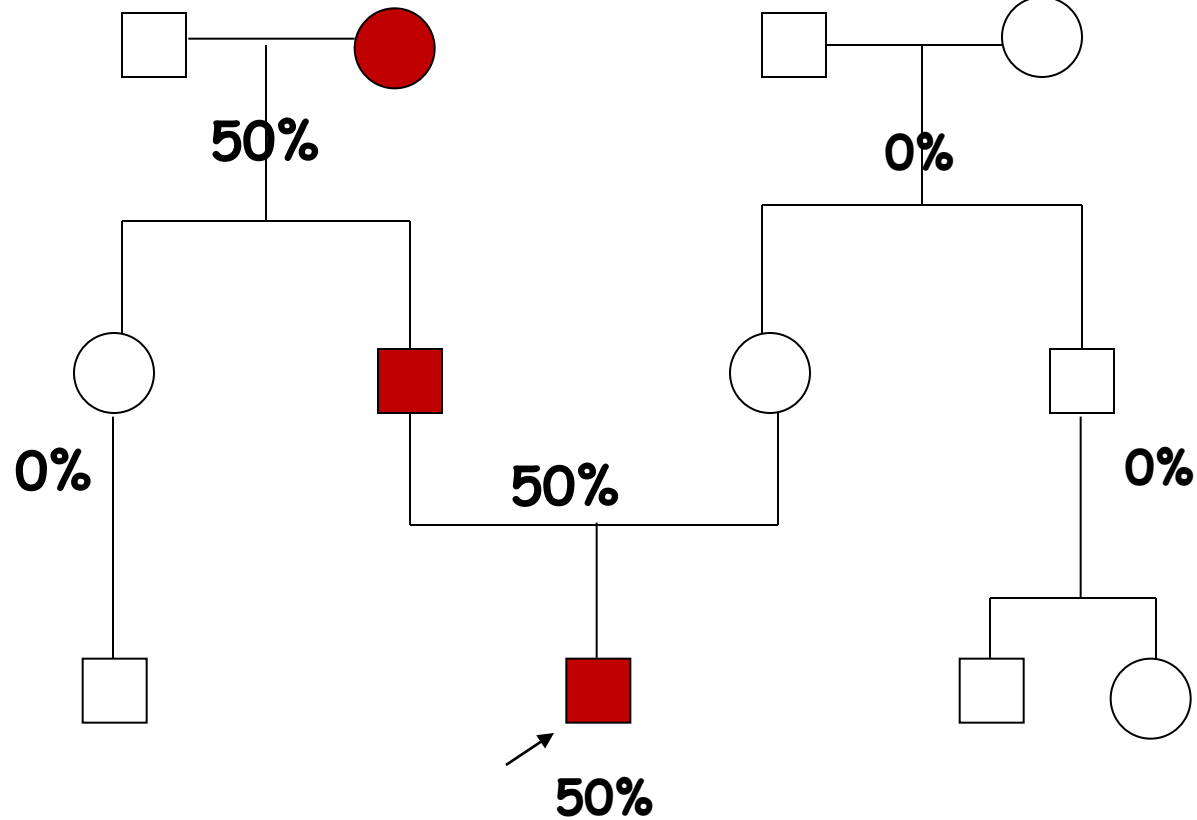
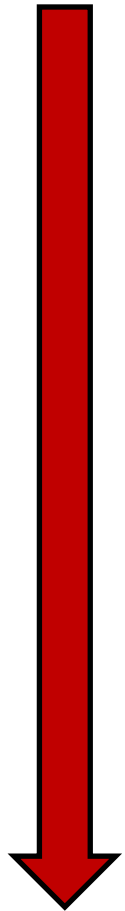
## Symboly používané k zakreslení rodokmenů

# Rodokmen

## Autosomálně dominantní dědičnost

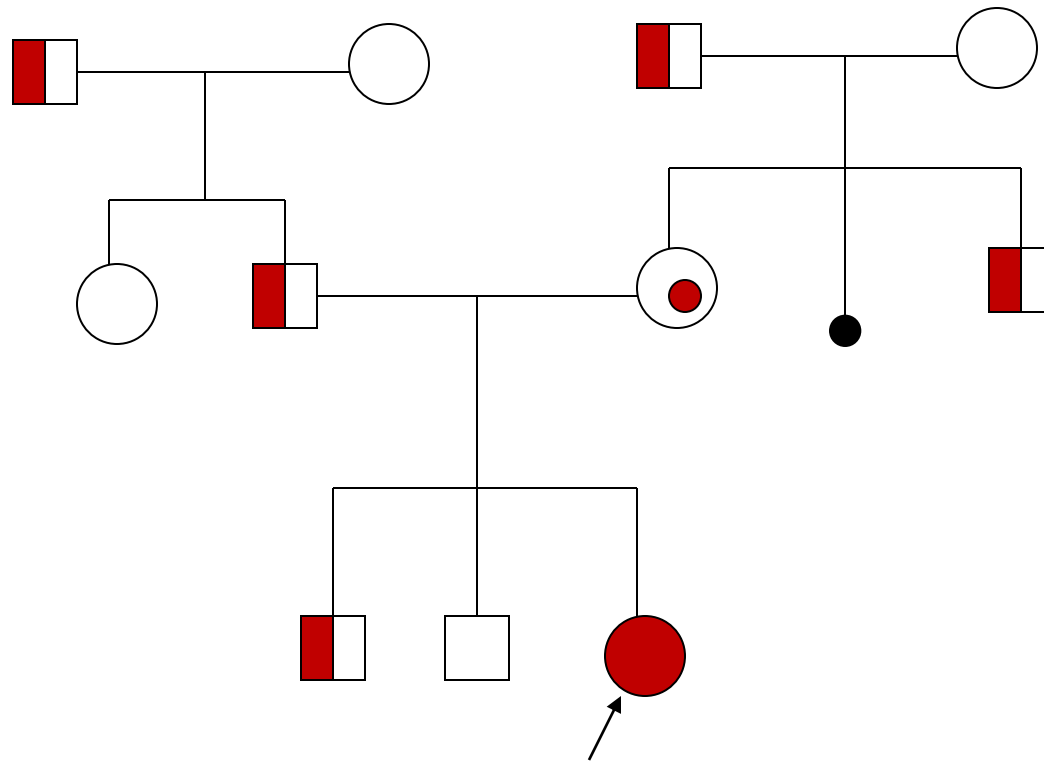


# Autosomálně dominantní dědičnost riziko onemocnění potomka



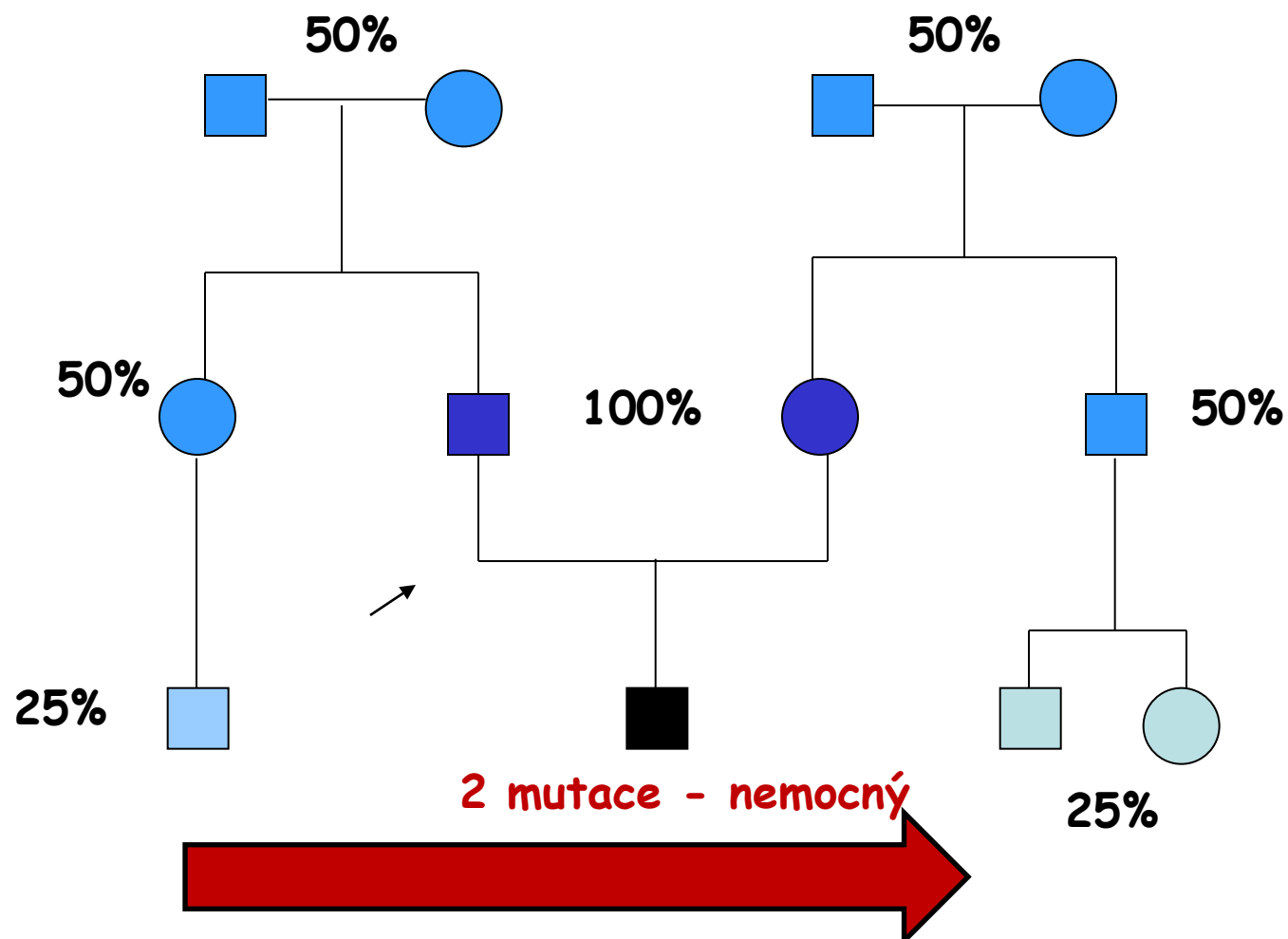
# Rodokmen

## Autosomálně recesivní dědičnost



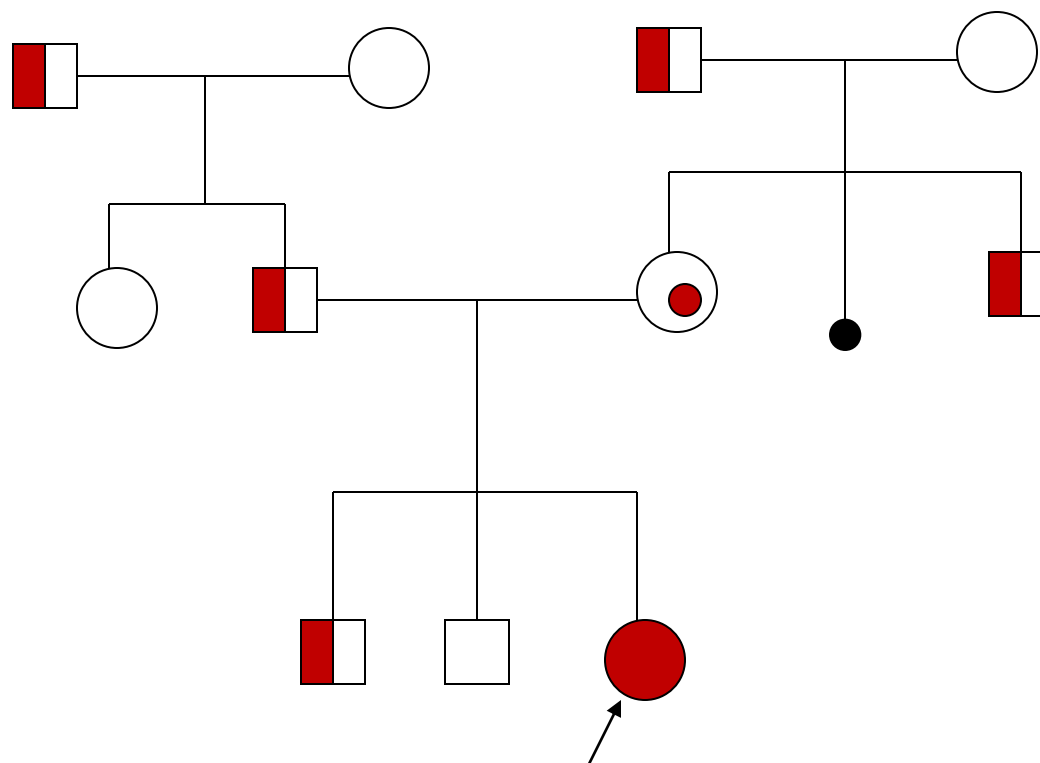
# Autosomálně recesivní dědičnost

## riziko nosičství mutace



# Autosomálně recesivní dědičnost

## Riziko pro sourozence

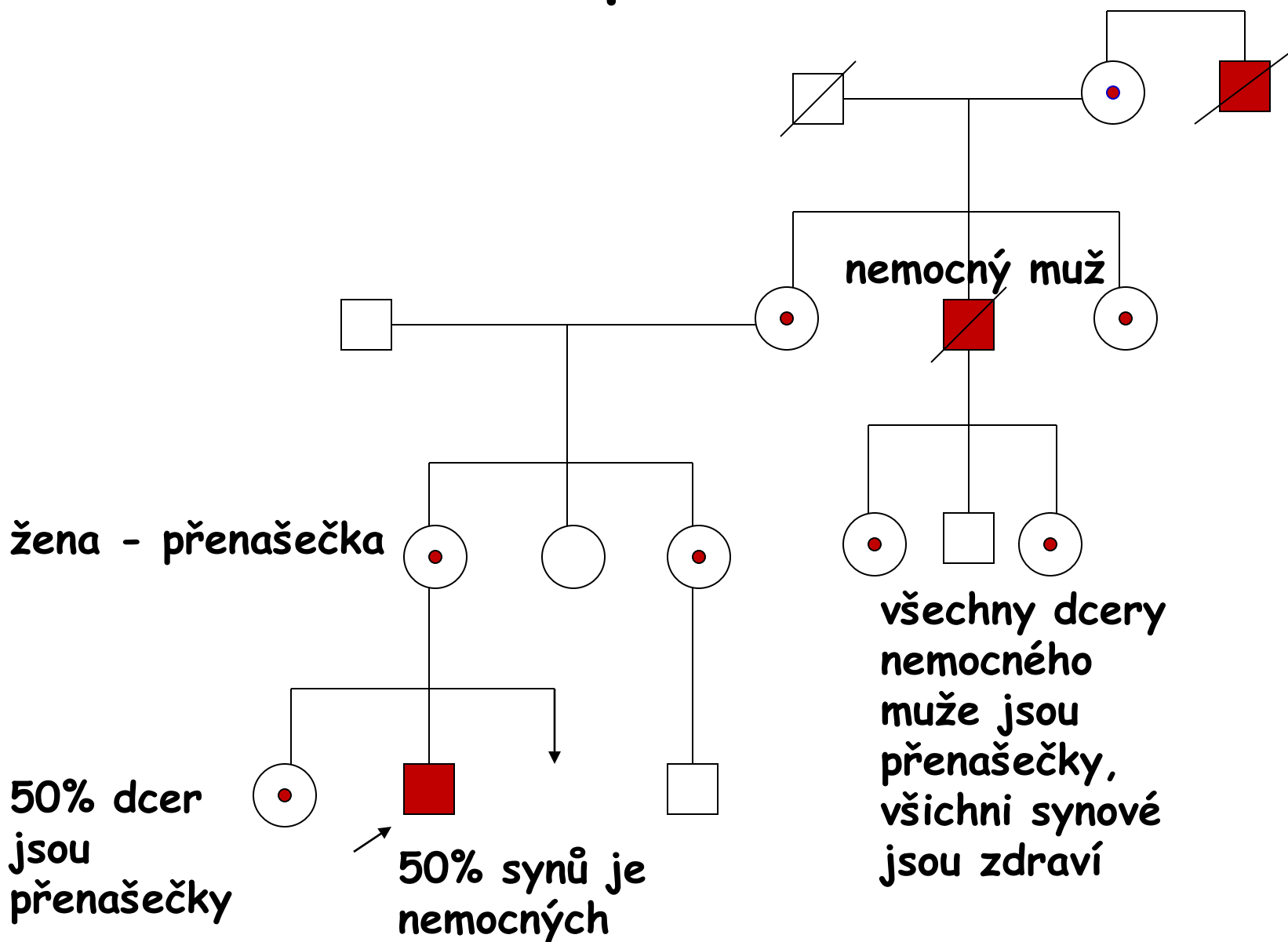


Riziko onemocnění pro sourozence nemocného - 25%  
Riziko přenašečství pro sourozence nemocného - 50%



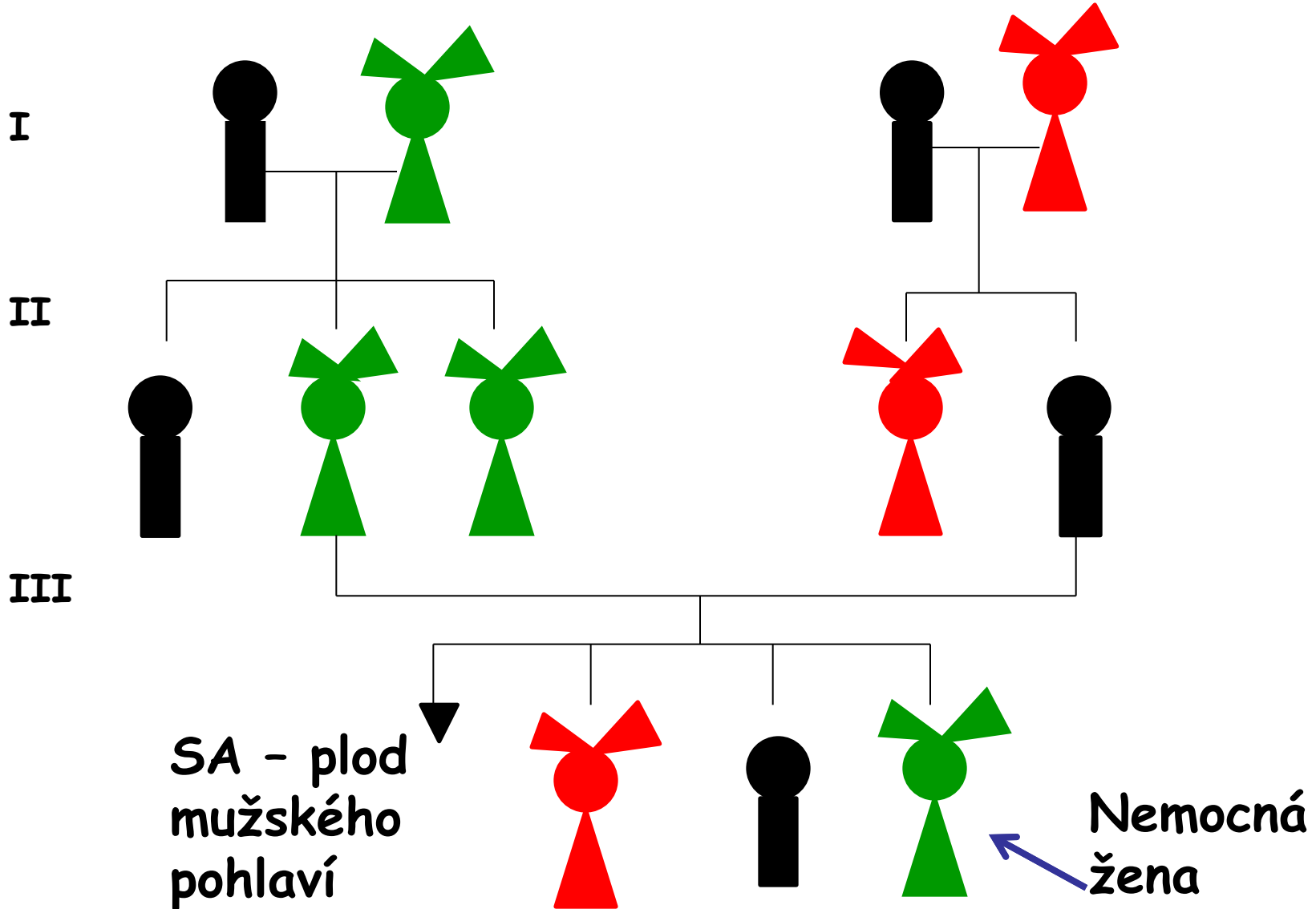


# Rodokmen - X-recesivně vázaná dědičnost riziko pro děti



# Rodokmen

## X-dominantní dědičnost



# Laboratoře cytogenetické

# 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
- DNA/RNA analýza, CHG, HR-CGH, array CGH, MLPA

# 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

# 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

# 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

# Genetické testování

## Diagnostické testování

- Konfirmace diagnózy na molekulární úrovni
- Diagnóza je obvykle stanovena na základě kombinace určeného genotypu a fenotypu (klinický obraz).
- Genetickou konzultaci před testem na základě klinického podezření na diagnózu dědičného onemocnění může v určitých případech provést klinik - specialista, který vyplní i informovaný souhlas. Vždy je třeba doplnit tuto informaci komplexním genetickým poradenstvím.
- Genetické poradenství po testu vždy. Dle výsledku nutno zvážit potřebu psychologické podpory.



# Genetické testování

## Testování zdravých přenašečů (AR/XR)

- Genetická konzultace vždy před i po testu.
- Testování zdravých přenašečů se doporučuje v dospělosti, u dětí nejdříve od cca 12 let s cílem minimalizovat traumatizaci rodiny.
- Lze však provést i u mladších dětí na základě žádosti anxiousních rodičů pacienta s dědičným onemocněním.

# Genetické testování

## Prenatální testování

### Preimplantační genetická diagnostika (PGD)

- Genetická konzultace vždy před i po testu.
- Pokud možno v přítomnosti obou partnerů
- Výsledek prenatální diagnostiky nelze podmiňovat rozhodnutím rodiny po výsledku (ukončení nebo pokračování těhotenství)
- Význam pro další strategii sledování těhotenství a vedení porodu.

# Genetické testování

## Presymptomatické testování

- Genetická konzultace vždy před i po testu, obvykle opakovaně.
- Dle testované choroby nutná další vyšetření dle standardních protokolů (neurologie, psychologie apod.).
- Prediktivní/presymptomatické testování se doporučuje v dospělosti.
- Testování u dětí pouze v případě, že se onemocnění projevuje již před 18. rokem a lze nabídnout účinnou prevenci.
- Preventivní opatření nabízet obvykle cca 10 let před projevem onemocnění u příbuzných

# Genetické testování

## Novorozenecký screening

- Věstník MZ ČR 2009.
- Rodiče jsou informováni v prenatální poradně a na novorozeneckém oddělení.
- Genetická konzultace u pozitivně testovaných novorozenců (u dědičných onemocnění) by měla být realizována bezprostředně po kontaktu rodiny, jako součástí prvního vyšetření rodiny na specializovaném pracovišti.

# 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 partneři
- ženy obvykle nad 35/38 let, muži nad 45-50 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



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

- 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.

**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

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.**

# 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





Join Together for Better Care

[www.rarediseaseday.org](http://www.rarediseaseday.org)



*Rare Disease Day*<sup>®</sup>

10 days to go