

**Studijní materiál**

# **Lékařská genetika**

**Klinická genetika**

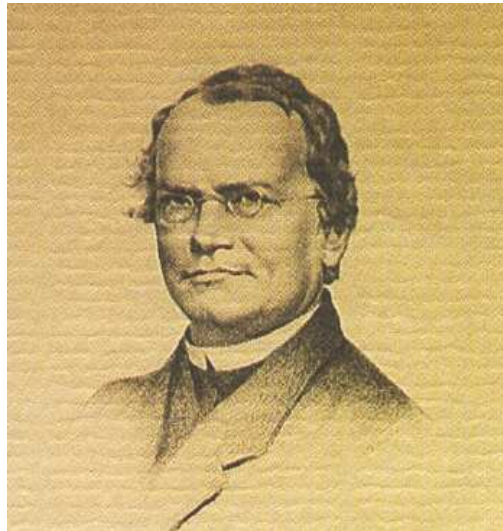
**01 klinická genetika**

**prim.MUDr.Renata Gaillyová, Ph. D.**

# Základy klinické genetiky.

## Historie genetiky v ČR

•J.G.Mendel - 1822 - 1884 - zakladatel celého vědního oboru



Snad ani nemusíme připomínat jméno zakladatele genetiky, brněnského mnicha a opata **J.G.Mendela**, který se zabýval nejen oním známým křížením hrachu, ale byl i významným včelařem a meteorologem. Je smutné, že během 20. století, kdy ve světě proběhl obrovský pokrok na poli genetického poznání, právě u nás rozvoj genetiky zcela zaostal. Svůj podíl na tom měl nejdříve nacismus a u nás ještě následný nástup totality v roce 1948. V té době byla genetika prohlášena za buržoazní pavědu a zlikvidována ve školách a praxi i se svými učiteli. Byly tak vychovány celé generace lékařů, kteří absolvovali studium medicíny bez nejmenší znalosti tohoto oboru a mnozí z nich již nikdy nepochopí jeho významu. Teprve ke konci 60. let u nás dochází k postupnému rozvoji oboru.

V r. 1967 byla založena Společnost lékařské genetiky a v r. 1969 byla lékařská genetika ustanovena jako samostatný medicínský obor, byla budována první pracoviště. Normalizace rozvoj nového oboru opět poškodila.

Čelní představitelé byli penzionováni (prof. MUDr. et RNDr. B. Sekla, DrSc., prof. MUDr. Z. Brunecký, DrSc.) nebo jim byla znemožněna vědecká práce a publikační činnost. Někteří odešli do emigrace a zastávali významné funkce v zahraničí (MUDr. R. Laxová, CSc.). Pro marxistickou teorii byla totiž nepřijatelná věda, která hlásala neopakovatelnost a jedinečnost každého člověka. Také informace o zhoršujícím se životním prostředí a jeho genotoxicitě a vlivu na reprodukci člověka byla státním tajemstvím.

Vybudování základní sítě genetických poraden a zavedení výuky genetiky na všech lékařských fakultách trvalo několik desetiletí. Dnes jsme však již schopni našim pacientům nabídnout velmi dobrou péči v oblasti genetického poradenství i v oblasti specializovaných laboratorních genetických vyšetření.

## Lékařská genetika je obor

- preventivní
- nedirektivní
- interdisciplinární

Lékařská genetika vlastními metodami analyzuje podíl genetických a vnějších faktorů při vzniku nemocí a vad. Přináší nové diagnostické možnosti s využitím cytogenetických, molekulárně cytogenetických genetických a molekulárně genetických vyšetření. Základním rysem je preventivní zaměření lékařské genetiky. V návaznosti na jiné obory medicíny se lékařská genetika snaží o ovlivnění lidské reprodukce a o zdravý vývoj nové generace.

V léčebně preventivní péči se lékařská genetika podílí na včasné diagnostice, léčení a prevenci geneticky podmíněných nemocí a vrozených vývojových vad u člověka. Zajišťuje genetické poradenství, určuje genetická rizika rodin i populace a doporučuje vhodná preventivní i léčebná opatření.

Diagnostikuje chromosomálně, metabolicky a monogenně podmíněné vady a další vrozené defekty. Odkrývá teratogenní, mutagenní a další geneticky rizikové faktory v prekoncepčním, prenatalním a postnatálním období, spolupracuje při ochraně před škodlivými faktory zevního prostředí, zajišťuje evidenci geneticky podmíněných nemocí a vrozených vad a vede evidenci rodin s geneticky podmíněným onemocněním či zvýšeným rizikem vrozených vad a geneticky podmíněných nemocí.

### Hlavní specializační oblasti lékařské genetiky jsou:

- Klinická genetika / 01 /
- Cytogenetika / 02 /
- Molekulární a biochemická genetika / 03 /

Tento studijní materiál je zaměřen na klinickou genetiku.

## Klinická genetika

Klinická 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 jeho rodiny tak, aby porozuměli povaze a důsledkům onemocnění a vyrovnali se s nimi.

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

Genetické poradenství, základní činnost v lékařské genetice, se zabývá nejen informováním pacienta a jeho rodiny, ale také poskytuje psychologickou podporu, aby pomohlo jednotlivým členům rodiny přizpůsobit se vlivu a důsledkům dědičné choroby.

Zavedené standardní metody lékařské péče vyžadují, aby ti, kdo poskytují genetické služby, znali anamnézu, která zahrnuje rodinné a etnické informace, poradili pacientům, jaké je jejich genetické riziko a riziko členů jejich rodiny, nabídli diagnostické genetické vyšetření nebo prenatální diagnostiku, je-li indikována, a nastínili různé možnosti péče nebo léčby ke snížení rizika choroby. Obecně vzato pacientům neříkají jak se mají rozhodnout s ohledem na různá vyšetření a možnosti péče, ale místo toho jim poskytnou informace a podporu. Tento přístup poradenství označujeme jako nedirektivní a je široce přijat do standardní praxe genetického poradenství. Je vhodné zdůraznit, že genetické poradenství není omezené na poskytování informací a výpočet rizika onemocnění, ale jde spíše o proces komunikace.

S různými závažnými poruchami duševního a tělesného vývoje je nutno počítat asi u 5, 32 % novorozenců., 0,61 % populace má vrozenou chromosomální aberaci, 10% monogenní chorobu a víc jak 80% onemocní do konce života multifaktoriální chorobou.

Geneticky podmíněné patologické stavy představují závažnou kapitolu lidské patologie.

Primární podstatou jejich vzniku je změna ( mutace) genetické informace DNA , která se přenáší na další generace buněk vznikajících z původní mateřské buňky postižené mutací. Neznamená to však, že každý genetický patologický stav má dědičný charakter, tj. že se přenáší na další potomstvo, proto je třeba správně chápat některé základní pojmy používané v genetické terminologii.

### **Genetik se snaží při genetické konzultaci zodpovědět následující otázky:**

- Je onemocnění vyskytující se v rodině dědičné?
- Jaké je riziko opakování choroby v rodině?
- Jaké je riziko jakékoliv dědičné nemoci u potomků?
- Je možno předejít vzniku a vývoji dědičné nemoci?
- Je možné již v těhotenství rozpoznat dědičné onemocnění u plodu?
- Dá se zjištěné onemocnění léčit?

Informace poskytované pacientům v genetické poradně se liší od jiných lékařských informací zvláště v tom, že se týká nejen jednotlivce, ale celých rodin i generací, a rovněž v tom, že může předvídat budoucí riziko choroby u lidí dosud zdravých nebo ještě nenarozených. Rodina sama by měla posoudit, jestli je výše rizika pro ni přijatelná, jestli vnímá riziko jako vysoké či nízké a zda jsou pro ni postupy navržených vyšetření přijatelné. Genetika zatím nabízí většinou pouze možnosti diagnostické, aniž by uměla poskytnout účinnou terapii.

Lékař v genetické poradně musí postupovat vždy naprosto nedirektivně, podat objektivní a úplné informace tak, aby byly pro rodinu srozumitelné, informovat o všech možnostech řešení vzniklé situace a v mezích zákonných norem postupovat dle přání rodiny. Součástí těchto postupů jsou i konzultace rodiny s lékaři – specialisty z těch oborů, které se mohou podílet na terapii pacienta nebo dítěte po porodu. V případě prenatálního záchytu onemocnění u plodu je rodina postavena před rozhodnutí mezi dvěma více či méně „špatnými“ volbami. Předčasné ukončení těhotenství nebo jeho pokračování, kdy víme o závažném, případně i neléčitelném, onemocnění plodu.

V případě potvrzení diagnózy vážných genetických onemocnění s nepříznivou prognózou dalšího vývoje a s dosud neznámou kauzální terapií, případně potvrzení

dispozic ke genetickému onemocnění u příbuzných, je rovněž třeba vždy postupovat velmi obezřetně se snahou minimalizace komplikací či poškození pacienta. Rozhodnutí pacienta nebo rodičů je pro genetika a další zúčastněné lékaře vždy zcela závazné.

**Genetická péče je týmovou prací, která musí být prováděna komplexně, profesionálně a taktně.**

## **Pacienti genetických poraden.**

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

**Genetickou poradnu navštěvuje několik typických skupin pacientů:**

- rodiny, kde se dědičné onemocnění nebo vrozená vývojová vada již vyskytla
- partneři s poruchou reprodukce, jak ve smyslu opakovaných reprodukčních ztrát, tak ve smyslu sterility
- partneři, kteří plánují rodičovství a jsou pokrevně spřízněni
- osoby, které přicházejí do kontaktu s mutageny nebo teratogeny (chemikálie, záření, ...), tj. lidé pracující v rizikovém prostředí, chronicky nemocní lidé, kteří jsou dlouhodobě léčeni preparáty jako např. cytostatika, imunosupresiva a některé další
- těhotné ženy, které mají zvýšené riziko vrozené vývojové vady nebo dědičné nemoci u plodu (na základě rodinné nebo osobní anamnesy nebo na základě výsledků prenatalních vyšetření)
- potenciální dárce gamet
- pacienti se suspektním hereditárním onkologickým vyšetřením

Základem genetického poradenství je pokusit se o stanovení přesné klinické diagnózy, tuto dle dostupných možností potvrdit na úrovni cytogenetické či molekulárně genetické a dle možností nabídnout rodině další diagnostické, terapeutické či preventivní postupy

Je zřejmé, že geneticky podmíněné patologické stavy představují pro člověka velkou zátěž. Jejich prevence je velmi důležitá a je zde dosahováno značného pokroku.

**Genetické poradenství má umožnit lidem s genetickým patologickým stavem žít a reprodukovat se tak normálně, jak jen je to možné.**



## Primární genetická prevence

Jako primární genetickou prevencí označujeme postupy, které můžeme nabídnout pacientům nebo jejich rodinám před plánovanou graviditou a které mají snahu snížit riziko narození postiženého potomstva. Obecné genetické riziko pro každé těhotenství, že se dítě s nějakým postižením může narodit je známé. Ovšem nejen genetické, ale i zevní nepříznivé vlivy – teratogeny a mutageny v životním prostředí – mohou mít negativní vliv na vývoj plodu v rodinách bez zvýšené genetické zátěže. K postupům primární prevence tak řadíme ty postupy, které mohou pozitivně ovlivnit vývoj potomstva ještě před plánovaným těhotenstvím.

### Primární prevence:

- plánované rodičovství
- reprodukce v optimálním věku
- prevence spontánních a indukovaných mutací prostřednictvím zdravého životního stylu
- genetické poradenství – specializovaná konzultace a genealogická studie partnerů, případně zařazení specializovaných laboratorních vyšetření, která mohou potvrdit či vyloučit některá podezření na genetickou zátěž v rodině
- antikoncepce, sterilizace, adopce, dárcovství gamet
- očkování proti rubeole
- prevence rozštěpových vad doporučením podávání kyseliny listové v dávce cca 0,8 mg všem ženám plánujícím těhotenství po dobu 3 měsíce před koncepcí a do konce 12 týdne gravidity
- prekoncepční a perikoncepční péče především gynekologická

- konzultace ošetřujícího lékaře o aktuálním zdravotním stavu partnerů vzhledem k plánovanému rodičovství, především tam, kde je, nebo v minulosti byla, nutná dlouhodobá farmakoterapie
- vyšetření získaných chromosomových aberací u osob plánujících rodičovství, které jsou v riziku kontaktu se škodlivinami, ať už v souvislosti s pracovním prostředím, nebo v souvislosti s terapií ( chemikálie, záření, chemoterapie, radioterapie, imunosuprese )
- konzultace ošetřujícího lékaře u žen léčených pro většinou dlouhodobá, chronická a závažná onemocnění ( diabetes melitus typu I., epilepsie, psychóza, hypertenze, Crohnova choroba, astma bronchiale, apod. ) jednak ve vztahu gravidity a základního onemocnění ženy, jednak ve vztahu nutné farmakoterapie a gravidity

## **Sekundární genetická prevence**

Jako sekundární genetickou prevenci můžeme označit postupy, které lze nabídnout v probíhajícím těhotenství a které mají za úkol vyhledávat těhotenství se zvýšeným či potvrzeným rizikem postižení plodu. Postupy sekundární genetické prevence lze v širším měřítku označit pojmem prenatální diagnostika.. Nedílnou součástí je vždy genetické poradenství.

### **Sekundární prevence:**

- prospektivní genetické poradenství / prevence prvního výskytu/
- včasná diagnostika postiženého plodu
- prenatální diagnostika
- prenatální screening vrozených vývojových vad a chromosomových aberací (soubor pravidelných ultrazvukových vyšetření a biochemický screening )
- prenatální terapie pokud je možná
- preimplantační diagnostika
- předčasné ukončení těhotenství dle přání rodiny a dle platných zákonných možností
- postnatální screening
- zábrana klinické manifestace dědičného onemocnění v předklinickém období
- presymptomatický screening
- postnatální péče a terapie
- retrospektivní genetické poradenství / patologický stav se již v rodině vyskytl/

**Geneticky podmíněné patologické stavy představují závažnou kapitolu lidské patologie.**

**Podle klasického způsobu třídění se genetické patologické stavy rozdělují na:**

1. Monogenně podmíněné nemoci.
2. Multifaktoriálně dědičné nemoci.
3. Polygenní dědičnost.
4. Mitochondriální genetické choroby.
5. Chromosomové aberace. ( jsou součástí učebního textu – „ Cytogenetika“).

## Monogenní dědičnost.

Monogenní choroba je determinována alelami v jednom lokusu. Variantní alela, která vznikla mutací někdy v nedávné nebo vzdálené minulosti a je většinou relativně málo častá, nahrazuje „divokou“ alelu na jednom nebo obou chromosomech.

Má-li jedinec pár identických alel, říkáme, že je **homozygot**, pokud jsou alely rozdílné, jedinec je **heterozygot**.

Monogenní choroby jsou primárně, i když ne výlučně **chorobami dětského věku**.

Méně než 10% z nich se manifestuje po pubertě a pouhé 1 % se objeví po skončení reprodukčního věku.

Monogenní choroby mají charakteristický způsob přenosu v rodinách. Pro stanovení typu přenosu je obvykle prvním krokem získání informace o rodinné anamnéze pacienta a shrnutí skutečností ve formě rodokmenu. Člen rodiny, kvůli němuž byla rodina s genetickou chorobou poprvé vyšetřována, je **proband**.

Podoba rodokmenů s monogenními chorobami je určena zejména dvěma faktory:

1. chromosomovou polohou genového lokusu, která může být autosomální nebo X vázaná
2. skutečností, zda je **genotyp dominantní** ( projeví se, pokud jen jeden chromosom z páru nese kurantní alelu, ačkoli na druhém chromosomu v páru je alela normální) nebo je **genotyp recesivní** ( projeví se pouze tehdy, když oba chromosomy z páru nesou kurantní alelu ).

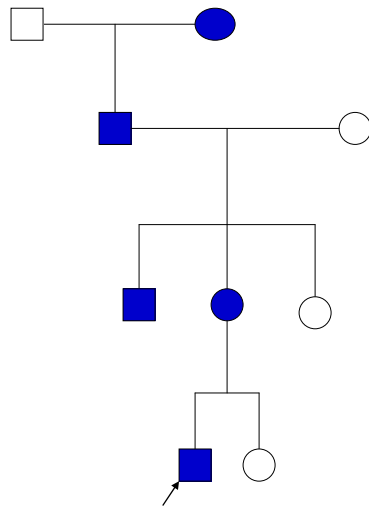
### Základní čtyři typy monogenní dědičnosti:

	dominantní	recesivní
Autosomální	autosomálně dominantní AD	autosomálně recesivní AR
X – vázaný	X – dominantní XD	X – recesivní XR



## Rodokmen

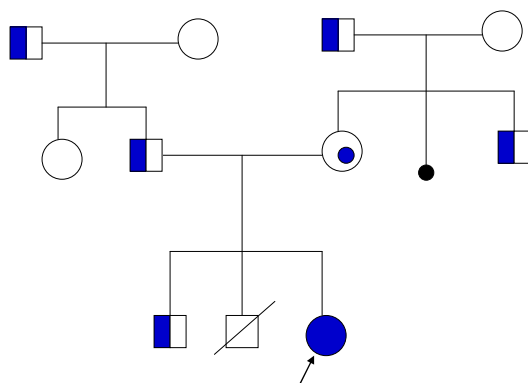
### Autosomálně dominantní dědičnost



#### Charakteristika autosomálně dominantní dědičnosti

1. Genotyp se obvykle objevuje v každé generaci, každý postižený jedinec má postižené rodiče. V klinické genetice se objevují tyto výjimky z uvedeného pravidla:
  - a) případy vzniklé na základě nových mutací v gametě fenotypově normálního rodiče
  - b) případy, kdy není postižení u rodiče exprimováno – nepenetruje, neprojevuje se nebo je u jedince, který zdědil příslušný gen, exprimováno jen mírně.
2. Každé dítě postiženého rodiče má 50% riziko, že znak zdědí. Toto platí pro většinu rodin, v nichž je druhý rodič fenotypově normální. Statisticky je každý člen rodiny výsledkem „náhodné události“, a proto může dojít v jedné rodině k výraznému posunu od očekávaného poměru 1 : 1.
3. Fenotypově normální členové rodiny nepřenašejí patologický genotyp na své děti. Selhání penetrance nebo velmi mírná exprese postižení může vést ke zdánlivé výjimce z tohoto pravidla.
4. Muži a ženy mají stejnou pravděpodobnost, že předají genotyp dětem obou pohlaví, riziko onemocnění je pro obě pohlaví stejné.
5. Významnou část izolovaných případů mají na svědomí nově vzniklé mutace.

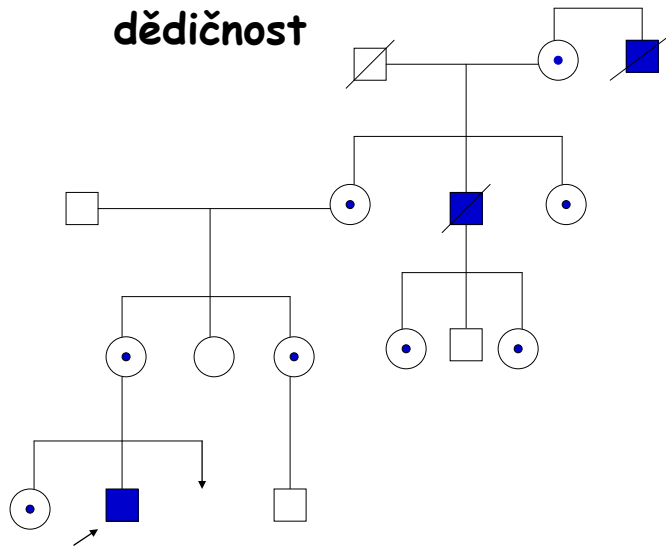
## Rodokmen Autosomálně recesivní dědičnost



### Charakteristika autosomálně recesivní dědičnosti

1. Pokud se autosomálně recesivní genotyp vyskytne u více než u jednoho člena rodokmenu, je to obvykle pouze u sourozenců probanda, nikoli u rodičů, potomstva, nebo jiných příbuzných.
2. U většiny autosomálně recesivních chorob jsou muži i ženy postiženi se stejnou pravděpodobností.
3. Rodiče postiženého dítěte jsou symptomatictí přenašeči kurantních alel
4. Rodiče postiženého jedince mohou být v některých případech konsanguinní, to je pravděpodobné zejména tehdy, je-li gen zodpovědný za postižení v populaci vzácný.
5. Riziko opakování pro každého sourozence probanda je 1:4 (25%).

## Rodokmen X-recesivně vázaná dědičnost



### Charakteristika X – vázané recesivní dědičnosti

1. Incidence znaku je mnohem vyšší u mužů než u žen.
2. Heterozygotní ženy jsou většinou nepostížené, ale některé mohou postižení exprimovat s různou závažností, kterou určuje i model X inaktivace.
3. Gen zodpovědný za postižení je přenášen z postiženého muže přes všechny jeho dcery. Každý ze synů jeho dcer má 50% pravděpodobnost, že postižení zdědí.
4. Gen zpravidla nebývá nikdy transmitován z otce na syna, ale je přenášen postiženým mužem na všechny jeho dcery.
5. Gen může být transmitován přes několik žen-přenašeček, po několik generací, pokud se tak stane, jsou postižení muži příbuzní přes ženy.
6. Dcery ženy přenašečky mají riziko 50%, že budou opět přenašečkami, synové ženy přenašečky mají riziko 50%, že budou postižení.
7. Významná část izolovaných případů je důsledkem nových mutací.

### Charakteristika X – vázané dominantní dědičnosti

1. Postižení muži s normálními partnerkami nemají žádné postižené syny a žádné normální dcery.
2. Synové i dcery přenašeček mají 50% riziko, že zdědí postižený genotyp. Typický rodokmen je stejný jako u autosomálně dominantní dědičnosti.
3. U málo častých fenotypů je výskyt postižených žen asi dvojnásobný oproti postiženým mužům, ale postižené ženy mají obvykle mírnější, byť variabilní expresi fenotypu.
4. V některých případech je onemocnění letální pro mužské potomky a může se projevit opakovanými spontánními potraty plodů mužského pohlaví.

## Multifaktoriální dědičnost

Mezi patologické stavy s multifaktoriální dědičností patří:

- A: typické kvantitativní znaky
- B: typické prahové ( kvalitativní znaky)

A: Do této skupiny patří znaky, kde genotyp lze kvantitativně hodnotit. Například tělesná výška, krevní tlak, IQ apod. Výsledkem společného působení polygenního komplexu a exogenních faktorů je potom souvislá škála výskytu jednotlivých fenotypů v populaci – kontinuální variabilita vyjádřena Gaussovou křivkou distribuce.

Patologický stav zde vzniká plynule překročením určité hodnoty, většinou dané na základě zkušeností ( IQ norm. rozpětí 70 – 130 apod. ).

B: U multifaktoriálně dědičných znaků s kvalitativní variabilitou fenotypu se také předpokládá kontinuální vliv příčinných faktorů. U této skupiny však můžeme jen konstatovat, že byl překročen „ práh“ u daného jedince, což znamená projev vrozeného defektu nebo onemocnění. Distribuce fenotypu má diskontinuální charakter. Fenotypy jsou potom alternativního rázu – normální – podprahové nebo patologické – nadprahové.

Do této skupiny řadíme:

1. vrozené vývojové vady s relativně častým výskytem
2. společensky závažná onemocnění adolescence a dospělosti s výraznou genetickou predispozicí

Za genetickou predispozici mnoha biologických procesů, evolučních adaptací a tedy také tzv. multifaktoriálních nemocí však často odpovídají kombinace určitých genů a určitých faktorů zevního prostředí. Na odhalení nejobecnějších principů genetiky multifaktoriálních nemocí se na rozdíl od genetiky nemocí mendelistických v současné době stále ještě čeká. Také z tohoto důvodu zatím v klinické praxi často kolísá názor na výsledky genetických studií, které se snaží odhalit genetický podklad multifaktoriálních nemocí, od neodůvodněného očekávání nad nalezenými geny velkého účinku až po velkou skepsi vzhledem k existenci genetického podkladu nemocí jako je esenciální hypertenze či ischemická choroba srdeční. Jisté je, že pokud choroba má prokazatelně familiární výskyt, musíme očekávat podíl genetického podkladu na její manifestaci, a to i v tom případě, že není dosud znám nebo dosavadní znalost nepovažujeme za přesvědčivou.

### Charakteristika patologických stavů s multifaktoriálním typem dědičnosti

1. Znaky kvantitativní – geny polygenního komplexu a exogenní faktory mají aditivní účinek, distribuce fenotypů v populaci má kontinuální charakter, vznik patologického stavu je plynulý po překročení „ prahu“.
2. Prahové ( kvalitativní ) znaky – geny polygenního komplexu a exogenní faktory mají v podprahových hodnotách latentní charakter, po překročení prahu vzniká patologický stav.
3. Příbuzenské vztahy a inbreeding zvyšují výskyt těchto patologických stavů, s klesajícím stupněm příbuznosti klesá hodnota korelace.
4. Počet postižených mezi příbuznými pacienta závisí na četnosti patologického stavu v populaci.

5. U onemocnění s možností zhodnotit závažnost postižení je větší riziko pro příbuzné pacienta s těžší formou nemoci.
6. V případě intersexuálních rozdílů je vyšší riziko pro příbuzné pacienta toho pohlaví, u kterého je onemocnění vzácnější.
7. Podrobná analýza patologického procesu musí vyloučit všechny případy s jiným typem dědičnosti ( genetické syndromy, chromosomové aberace apod.).

## Polygenní dědičnost

Vyplývá ze společného působení dvou nebo několika genů.

## Mitochondriální dědičnost

Mitochondriální dědičnost vyjadřuje skutečnost, že zygota dostane všechny své funkční mitochondrie z oocyty.

### Charakteristika patologických stavů s mitochondriální dědičností

1. Stav je typicky přenášen matkou na všechny její děti.
2. Stav není nikdy přenášen muži.

Symptomy se *mohou* lišit u matky a potomků, i mezi sourozenci, v důsledku heteroplasmie, což znamená variabilní zastoupení různých populací mitochondrií.

## Stanovení genetického rizika:

Je – li pečlivě sestavený rodokmen, přesná diagnosa probanda, vyšetření další členové jeho rodiny, lze odpovědět tazatelům na otázku jaké je riziko, že budou mít sami nebo jejich děti stejné postižení resp. jaká je naděje, že budou zdraví. Málokdy je možné podat absolutně jednoznačnou odpověď. Tento fakt je těžko pochopitelný i pro lékaře jiných oborů. Stanovení genetického rizika však záleží na druhu informací, které jsou konkrétně k dispozici.. Tím je také daná přesnost genetické prognosy.

V genetice se používají termíny: vysoké nebo nízké riziko , pravděpodobnost, procento. Někteří autoři preferují poměrné riziko např. 1:4,  $\frac{1}{4}$ , jiní procenta např. 25%.

## Základní kategorie genetického rizika:

1. **Empirické riziko** – je stanoveno na základě známých dat a praktických zkušeností, které jsou ( často ne snadno ) získávány populačními studii, porovnáváním dat. Toto riziko se týká většiny ne – mendelovských nemocí.

2. **Mendelovské riziko** – toto riziko můžeme stanovit u známých nemocí, klinicky zcela jasných, o kterých víme, že se dědí podle Mendelových zákonů ( AR, AD, XR, XD. )
3. **Modifikované genetické riziko** –používáme u nemocí s mendelovskou dědičností o kterých ale víme, že se vyskytují s variabilní expresivitou a penetrací.
4. **Složené ( složité ) genetické riziko** – nejednoznačně rozřešitelná situace, jedná se o mutaci de novo, různé typy mendelovské dědičnosti. Většinou se vyskytne jako nová AD mutace, pak riziko stejného postižení pro další děti je prakticky nulové. Bohužel byla v některých rodinách zcela výjimečně popsána dědičnost AR, pak je riziko 25%. Rodina musí být seznámena s oběma extrémními variantami.



## **Základní genetická terminologie:**

**Alela** - funkčně odlišná forma jednoho genu.

**Crossing – over** - vzájemná výměna segmentů mezi chromatidami homologních chromozomů, charakteristická pro profázi prvního meiotického dělení.

**DNA ( deoxyribonukleová kyselina )** - molekula kódující geny odpovědné za strukturu a funkci živého organismu a umožňující přenos genetické informace z generace na generaci.

**Dominantní znak** - znak je dominantní, jestliže se fenotypicky projeví u heterozygotů.

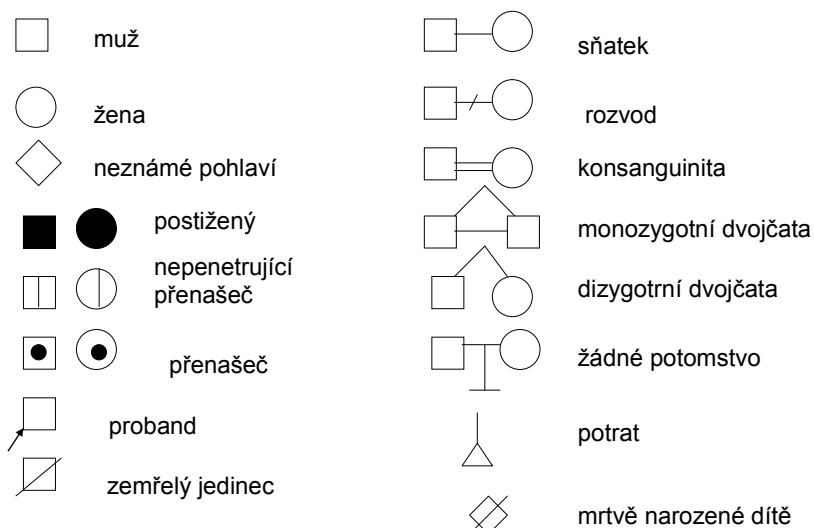
**Dominantní alela**- uplatňuje se vždy bez ohledu na genetickou informaci druhé alely.

**Expresivita** – rozsah exprese genetického defektu. Je – li expresivita variabilní, projev znaku kolísá od lehkého až po těžký, ale u jedinců majících odpovídající genotyp není nikdy úplně bez projevu. Odlišná je penetrance.

**Fenotyp** - je znak podmíněný genotypem nebo interakcí genotypů s faktory zevního prostředí.

**Gen** - je základní jednotka zodpovědná za dědičné vlastnosti. Je konkrétní úsek molekuly DNA, který je zahrnutý do syntézy polypeptidového řetězce nebo molekuly RNA a který obsahuje kód pro tento polypeptid, nebo RNA.

**Genealogie** - sestavení rodokmenu – shromažďování genetických informací.



### Genealogické schéma - symboly

**Genom** - haploidní nebo diploidní komplement veškeré DNA – soubor všech genů v jedné buňce. Rozlišujeme genom jaderný a mitochondriální.

Je kompletní sekvence DNA obsahující veškerou genetickou informaci gamety, jedince, populace nebo druhu.

**Lidský genom** - soubor genů buňky, zahrnuje geny v jádře i geny mimojaderné ( mitochondrie

**Genotyp** - soubor všech alel organismu, specificky uspořádaných v jednom genomu. Je individuální dvojice alel příslušného genu v konkrétních buňkách.

**Homologní chromosomy** - pár chromozomů, jeden zděděný od otce, jeden od matky, které se spolu párují v průběhu prvního meiotického dělení, probíhá mezi nimi crossing – over, oddělují se v anafázi prvního meiotického dělení. Homologní chromosomy jsou obecně podobné velikosti a tvaru, jak se jeví ve světelném mikroskopu, a obsahují stejé lokusy, kromě dvou pohlavních chromozomů X a Y, které jsou pouze částečně homologní .

**Homozygot** - jedinec, který zdědil po rodičích tutéž alelu.

Jedinec, nebo genotyp s identickými alelami v daném lokusu v páru homologních chromozomů.

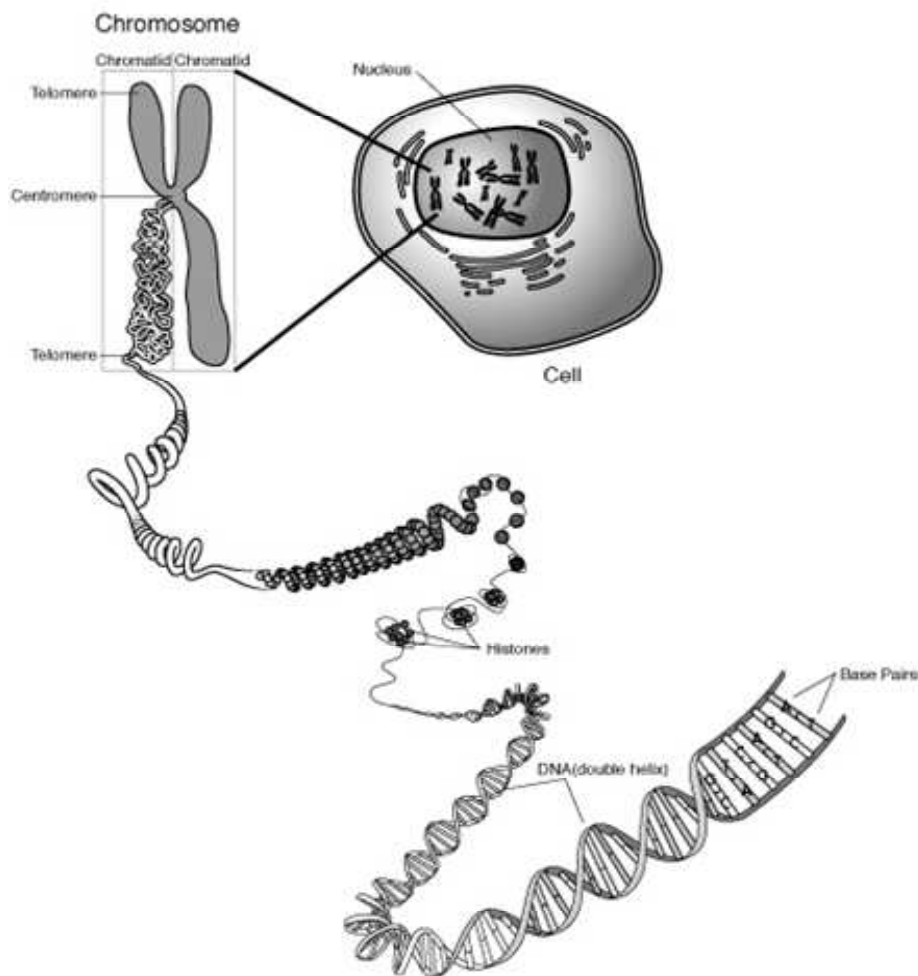
**Heterozygot** - jedinec, který zdědil různé alely daného genu.

Jedinec, nebo genotyp se dvěma odlišnými alelami v určitém lokusu párových homologních chromozomů.



**Chromosom** - jedna z vláknitých struktur v buněčném jádře, obsahuje chromatin a nese genetickou informaci ( DNA ).

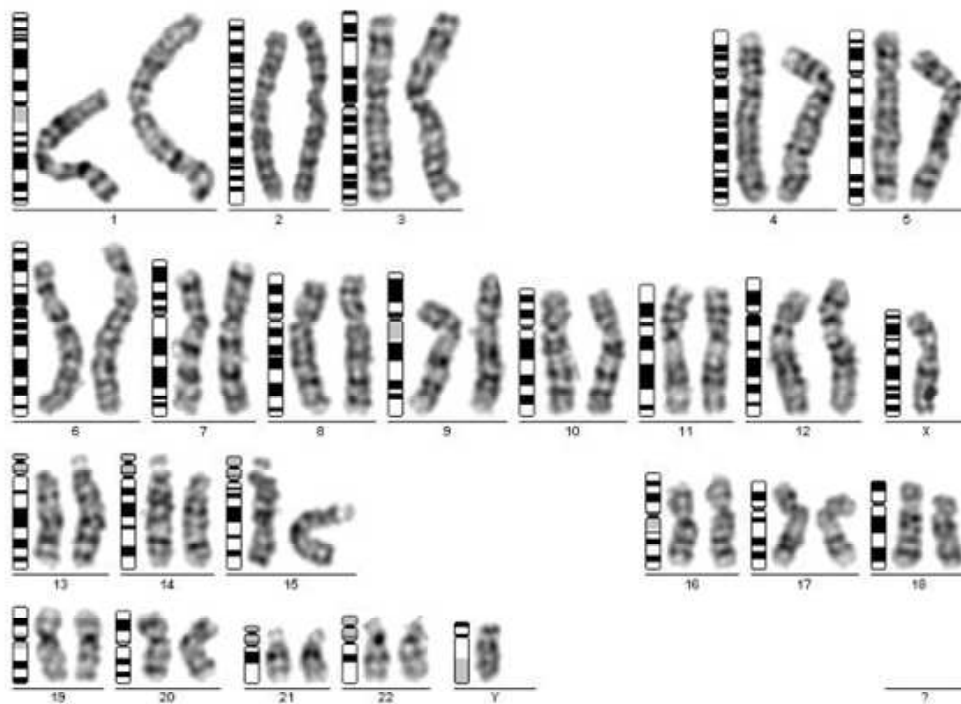
Představuje funkční celek dědičného záznamu genetické informace v buňce, schopný samostatné funkce při přenosu informací. Každý chromozom se skládá z jedné dlouhé lineární molekuly DNA, na kterou jsou navázány bílkoviny, které umožňují svinutí tenkého vlákna DNA do kompaktnější struktury. Komplex DNA a těchto proteinů se označuje jako chromatin. Každá lidská somatická buňka obsahuje dvě kopie každého chromozomu, z nichž jedna sada pochází od otce ( 22 ) a druhá od matky ( 22 ). Tyto chromozomy se označují jako homologní, autozomy. Jediný nehomologní pár je tvořen pohlavními chromosomy ( gonosomy ) X ( materiální ) a Y ( paternální ).



**Inbreeding** – křížení blízce příbuzných jedinců. Potomci blízkých příbuzných se nazývají *inbredi*.

**Karyotyp** - je chromozomální výbava jedince . Soubor všech chromosomů v jádře buňky. Karyotyp se zjišťuje na základě cytogenetického barvení, které využívá různé barvitelnosti sekvencí bohatých na A – T páry a G – C páry nukleotidů, v důsledku čehož se na chromosomech objevují charakteristické proužky.

## Karyotyp 46,XY



**Konsanguinní** – pokrevní příbuznost partnerů majících společného předka.

**Korelace** – statistická metoda používaná u souborů párových měření. Pozitivní korelace, čím větší je hodnota prvního párového měření, tím větší je i u druhého měření v páru. Negativní korelace je opačná: čím větší je prvé měření, tím menší je druhé.

**Lokus** - je místo, kde je umístěn gen, má svou specifickou polohu na chromosomu.

**Mutace** - se v lékařské genetice užívá ve dvou smyslech: někdy k označení nové genetické změny, která dosud nebyla v příbuzenstvu známa, někdy spíše k označení alely, která způsobuje onemocnění.

Mutace je náhle vzniklá, nesouměrná, trvalá změna vlastností, nebo znaku.

**Malformace** - postižení vzniklé prenatálně ve většině případů do 3. měsíce těhotenství. Předpokládá se spíše negenetická etiologie. Malformace jsou často součástí přesně definovaných syndromů. Na vzniku některých se podílí působení teratogenů v počátku gravidity. Malformace může postihnout jen některé orgány nebo části těla, většinou však postihuje více systémů.

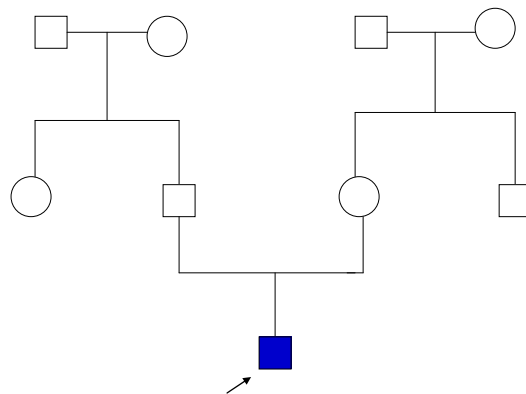
**Penetrance** – / část /, podíl jedinců bez jakýchkoli klinických příznaků, nesoucích genotyp, o kterém je známo, že vyvolá onemocnění. Na rozdíl od expresivity.

**Polygenní dědičnost** - je určena mnoha geny na různých lokusech s malými aditivními efekty. Nezaměňovat s komplexní ( multifaktoriální ), při které se mohou uplatňovat genetické faktory stejně jako environmentální.

**Proband** - postižený člen rodiny podle kterého je rodina zjištěna a od kterého se sestavuje rodokmen geneticky podmíněné choroby.

**Rodokmen** – v klinické genetice rodinná anamnéza dědičné afekce, nebo schéma rodinné anamnézy znázorňující členy rodiny, jejich příbuznost s probandem a jejich fenotypy s ohledem na příslušnou dědičnou afekci.

## Rodokmen - obvyklá situace I



**Recesivní alela** - svou genetickou informaci za přítomnosti dominantní alely nemůže uplatnit.

**Syndrom** – soubor příznaků, které se vyskytují u určitého genetického postižení a jsou pro něj charakteristické. Příčina je společná, např. genová mutace, chromosomové aberace, specifický teratogen. Rozpoznání syndromu a zařazení jedince – probanda pod syndrom je nejnepohodnější a při tom nejdůležitější úkol klinického genetika. Umožňuje totiž stanovení přesné diagnózy, vyslovit prognózu co se týče kvality a délky života, léčitelnosti a genetickou prognózu. Je typické, že pokud má dítě určitý syndrom, vypadá jinak než jeho rodiče. Naopak je nápadně podobné jiným dětem stejně postiženým. Příkladem mohou být pacienti s Downovým syndromem, který je způsoben nadbytečným 21. chromosomem. Důsledkem je, že všichni takto postižení jedinci vypadají „mongoloidně“.

**Stigmatizace** – odchylka od fenotypu.

**Vrozená anomálie** – vývojová vada přítomná při narození, nikoli nevyhnutelně genetického původu.

**Znak** - definovatelná vlastnost organismu.

#### **Literatura:**

1. Hendrychová J. , Borek I.: Invazivní péče o novorozence, kapitola č.12, Gaillyová. R. Genetika v perinatologii, NCO NZO Brno, 2007
2. Thompson .J.S., Thompsnová .M .W.: Klinická genetika, TRITON, 2004 / 6.vydání/
3. Pitchard .D.J., Korf .B. R. Základy lékařské genetiky, GALÉN 2007