

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

LF MU

2010

Renata Gaillyová

Klinická genetika- semináře

- **Pondělí:**
- posluchárna KDIN- Černopolní 22
- 7,30-9,45 Klinická cytogenetika
- Přestávka 9,45-10,15
- 10,15-12,30 DNA/RNA diagnostika
- **Úterý:**
- OLG FN Brno, Černopolní 9, budova G, 3. podlaží - dle rozpisu
- Potřeby: Přezůvky a lékařský plášť, psací potřeby
- K převelčení musí studenti využít šatny mediků v Dětské nemocnici FN Brno, na OLG není žádná kapacita pro šatnu studentů!!!!
- 10 studentů 8-10.30 hodin - ambulance OLG
- Všichni studenti 10-10,30 - prohlídka laboratoří OLG
- 10 studentů 10-12,30 hodin - ambulance
- **Středa:**
- posluchárna KDIN, Černopolní 22
- Klinická genetika

Lékařská genetika - přednášky

- Posluchárna č. 234, UKB Kamenice 5, pavilon A11
- **Přednášky se konají pro celý ročník pouze v podzimním semestru!!!**
- 2.-10. týden - pondělí 17.00-17.50
- 11.-15. týden - pondělí 13.00-14.20

Literatura

- Základem studia je látka přednášená na přednáškách a probíraná na seminářích a stážích z klinické genetiky, materiály v IS.

Literatura:

- D.J.Pritchard, B.R.Korf: Základy lékařské genetiky, Galén 2007
- Další literatura viz IS - organizační pokyny

Zápočet, kolokvium

- Zápočet je udělen po absolvování výuky na stážích/seminářích
- Kolokvium bude probíhat formou krátkého testu spojeného s ústním zkoušením z klinické genetiky.
- Jako součástí výuky doporučujeme návštěva Mendlova muzea genetiky.
- Termíny kolokvia budou vypsány po ukončení přenášek - od zahájení zimního zkouškového období.
- Předtermíny budou vypsány pouze v jarním semestru, kdy již neprobíhají přednášky z Klinické genetiky.

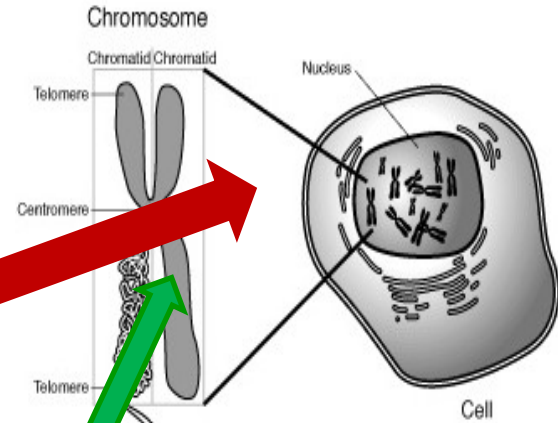
Doporučujeme

- cyklus přednášek v Mendlově muzeu genetiky na Mendlově náměstí
- „Lékařská genetik pro veřejnost“
- Cyklus začíná 19.10.2010 v 17 hodin.
- Program cyklu bude vyvěšen v IS po doplnění všech termínů.

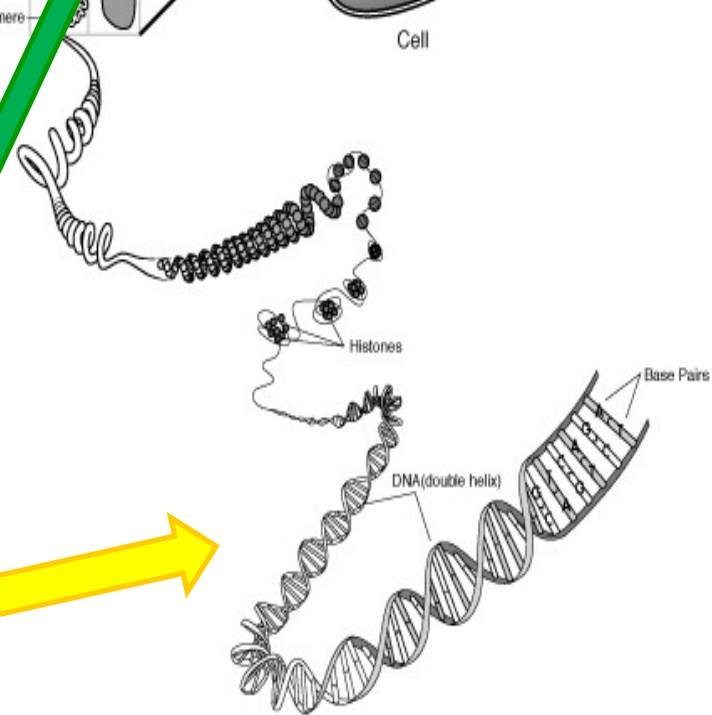
Člověk



Buňka



Chromosom

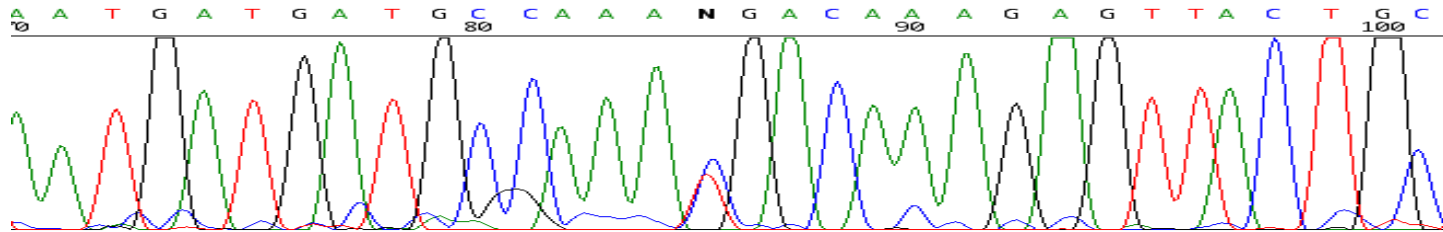


DNA



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.



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

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

je široce interdisciplinární obor preventivní medicíny. Snaží se odhalovat příčiny závažných dědičných onemocnění, nabízí primární a sekundární genetickou prevenci.

Prevence primární

- plánované rodičovství
- reprodukce v optimálním věku
- prevence mutací spontánních a indukovaných
- pre- a perikoncepční péče (vitamíny, léčba základního onemocnění...)
- genetické poradenství
- antikoncepce, sterilizace, adopce, dárcovství gamet

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

**Základním rysem je
preventivní zaměření lékařské
genetiky.**

**V návaznosti na další
medicínské obory se lékařská
genetika snaží o ovlivnění
lidské reprodukce a zdravý
vývoj nové generace.**

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

Medicína pro minulou, současnou
a budoucí generaci

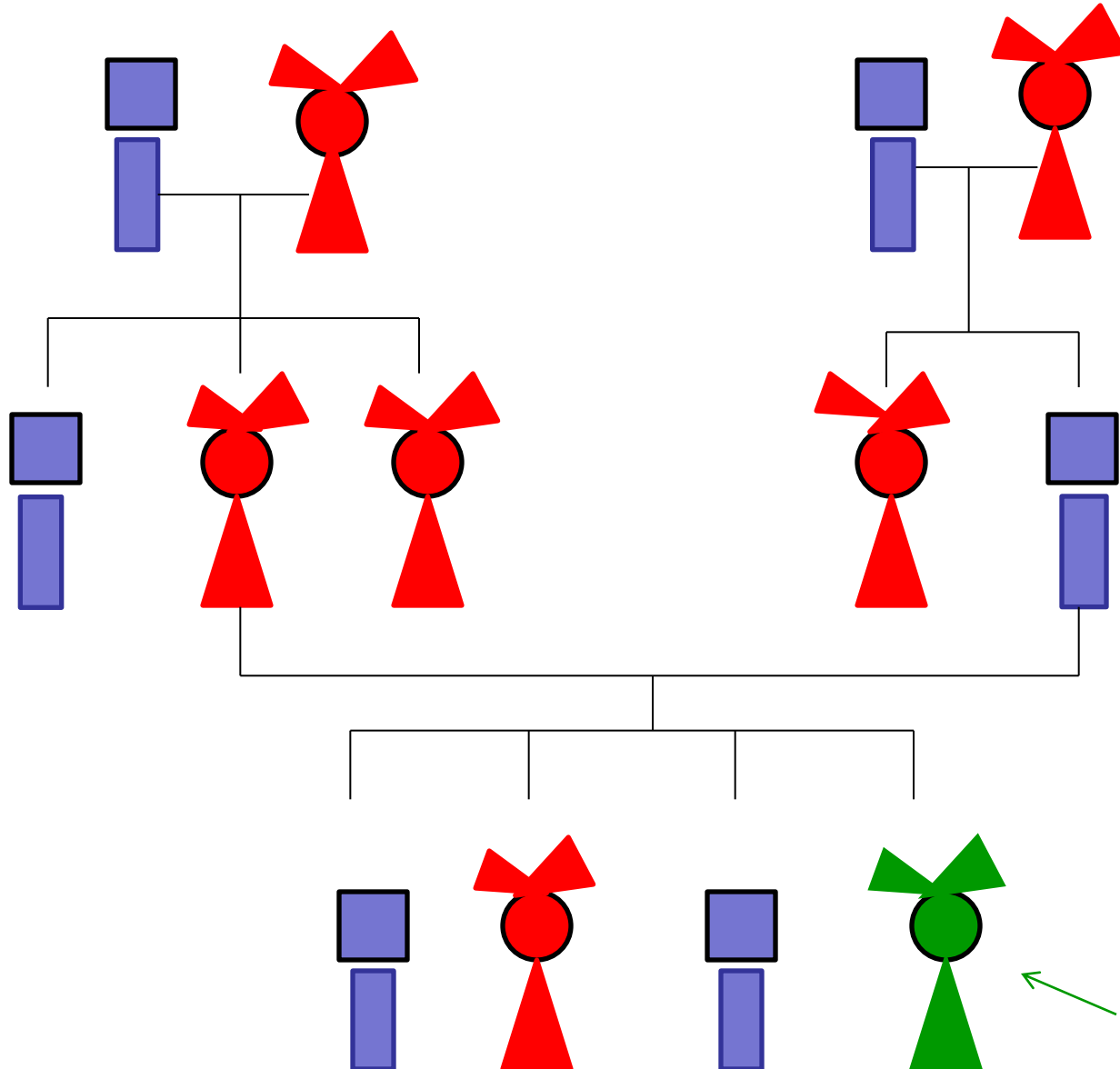
Metody v lékařské genetice


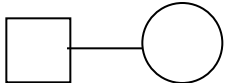

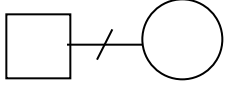




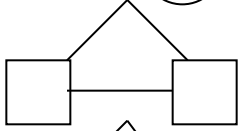




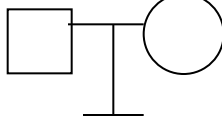
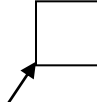


Člověk

Pozorování

Genealogie

sestavení rodokmenu

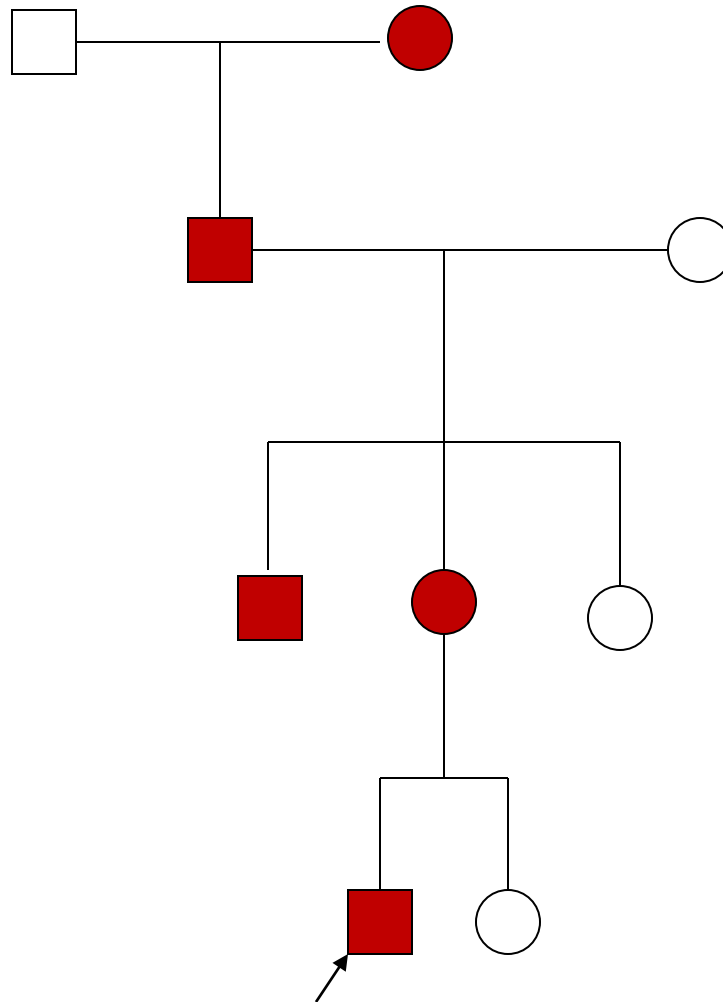


	muž		sňatek
	žena		rozvod
	neznámé pohlaví		konsanguinita
 	postižený		monozygotní dvojčata
 	přenašeč		dizygotní dvojčata
	zemřelý jedinec		žádné potomstvo
	proband		potrat
			mrtvě narozené dítě

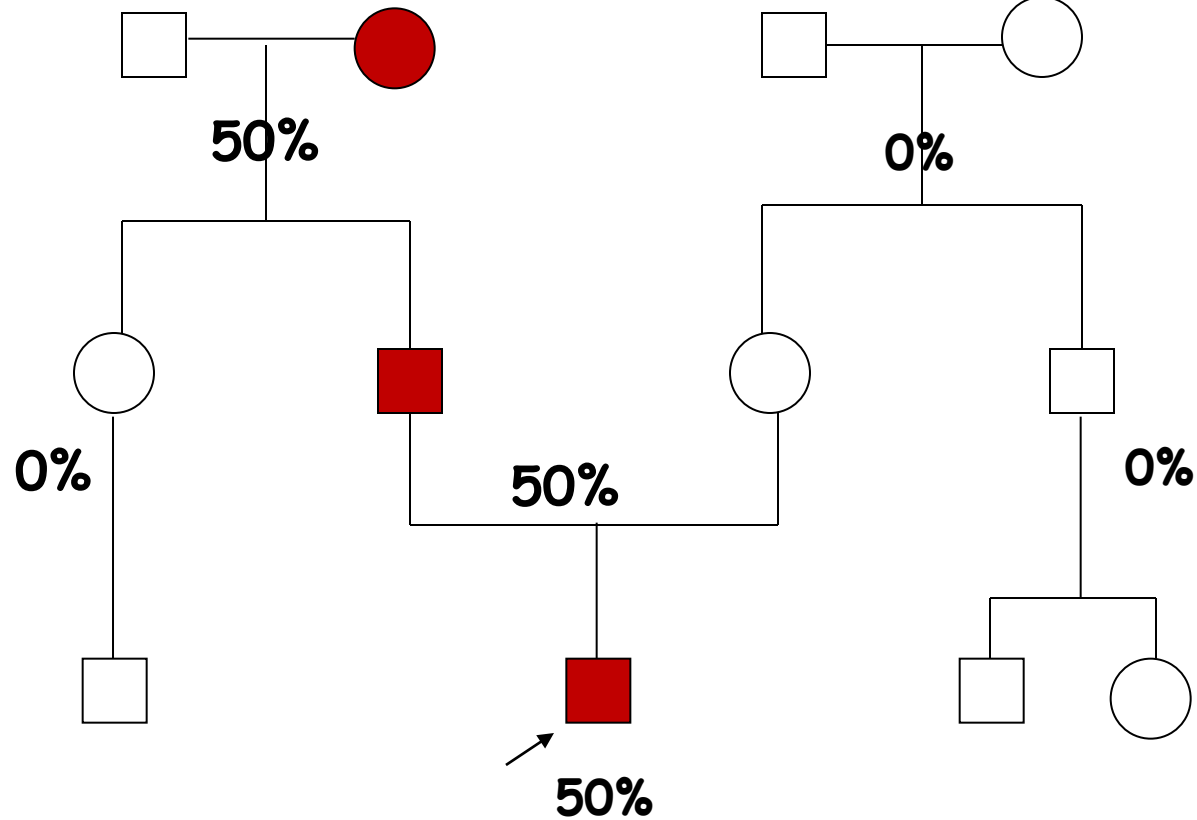
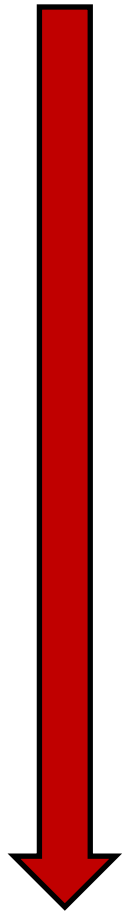
Symboly používané k zakreslení rodokmenů

Rodokmen

Autosomálně dominantní dědičnost

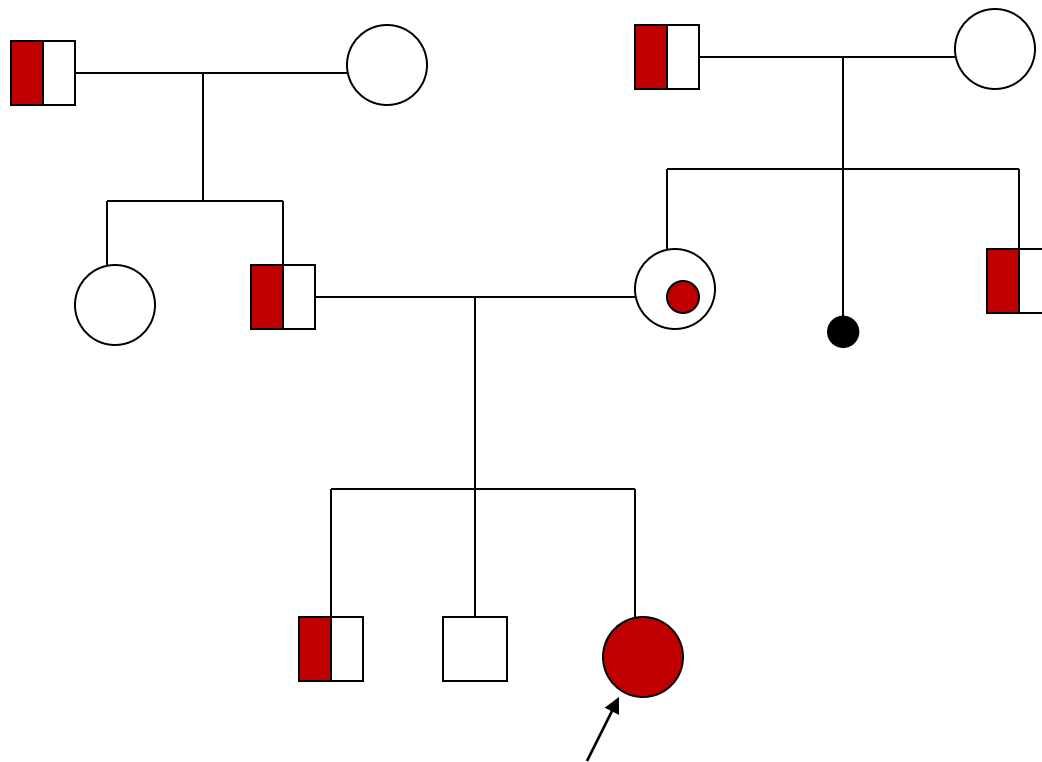


Autosomálně dominantní dědičnost riziko onemocnění potomka



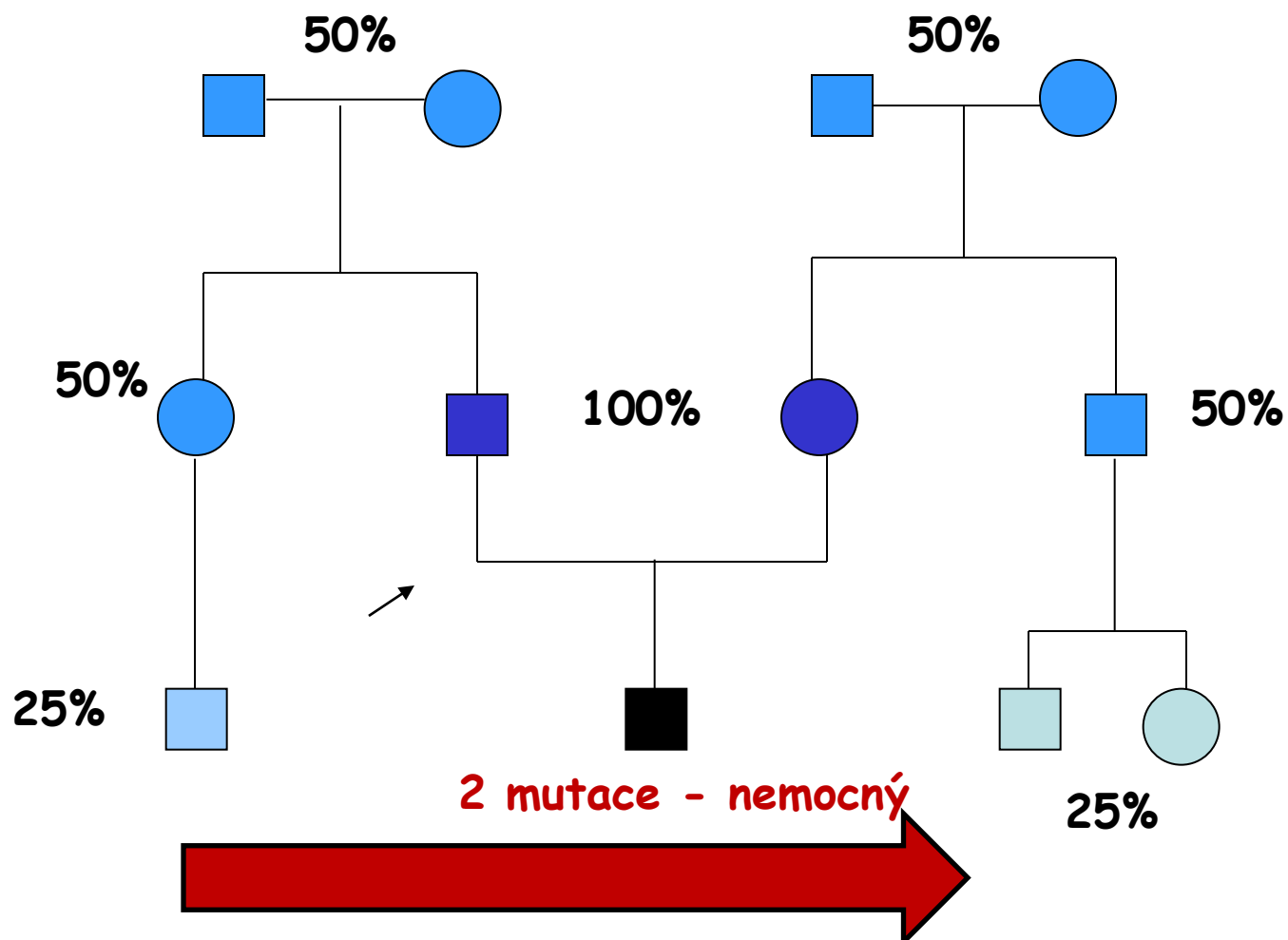
Rodokmen

Autosomálně recesivní dědičnost



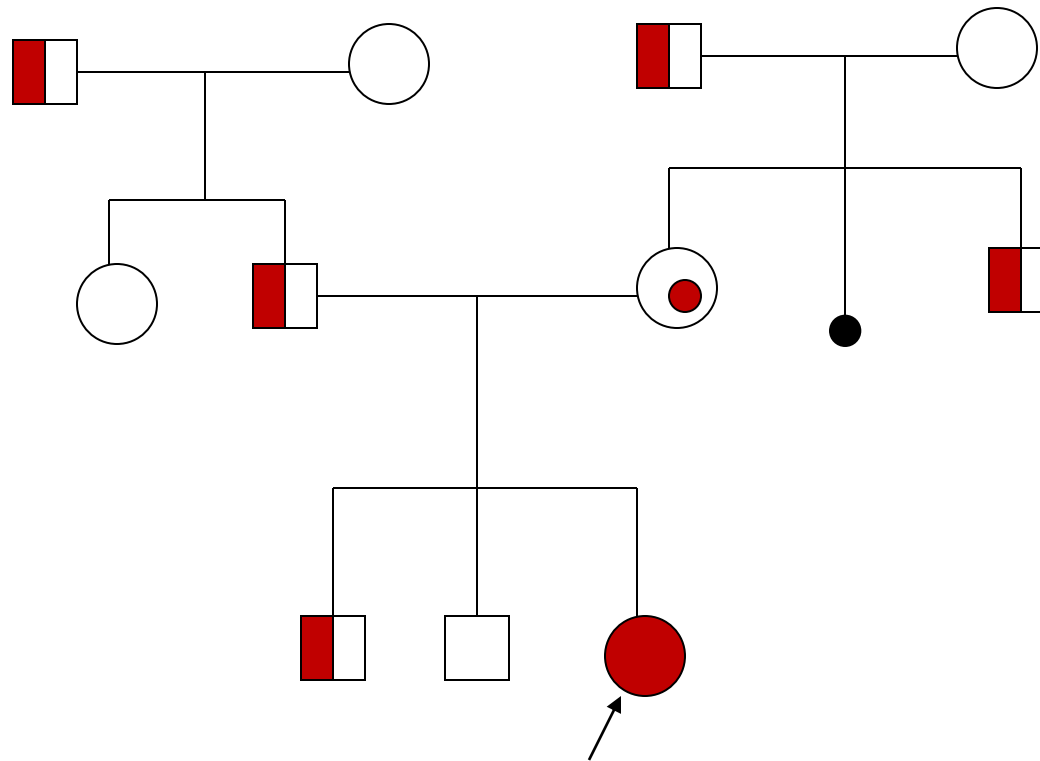
Autosomálně recesivní dědičnost

riziko nosičství mutace



Autosomálně recesivní dědičnost

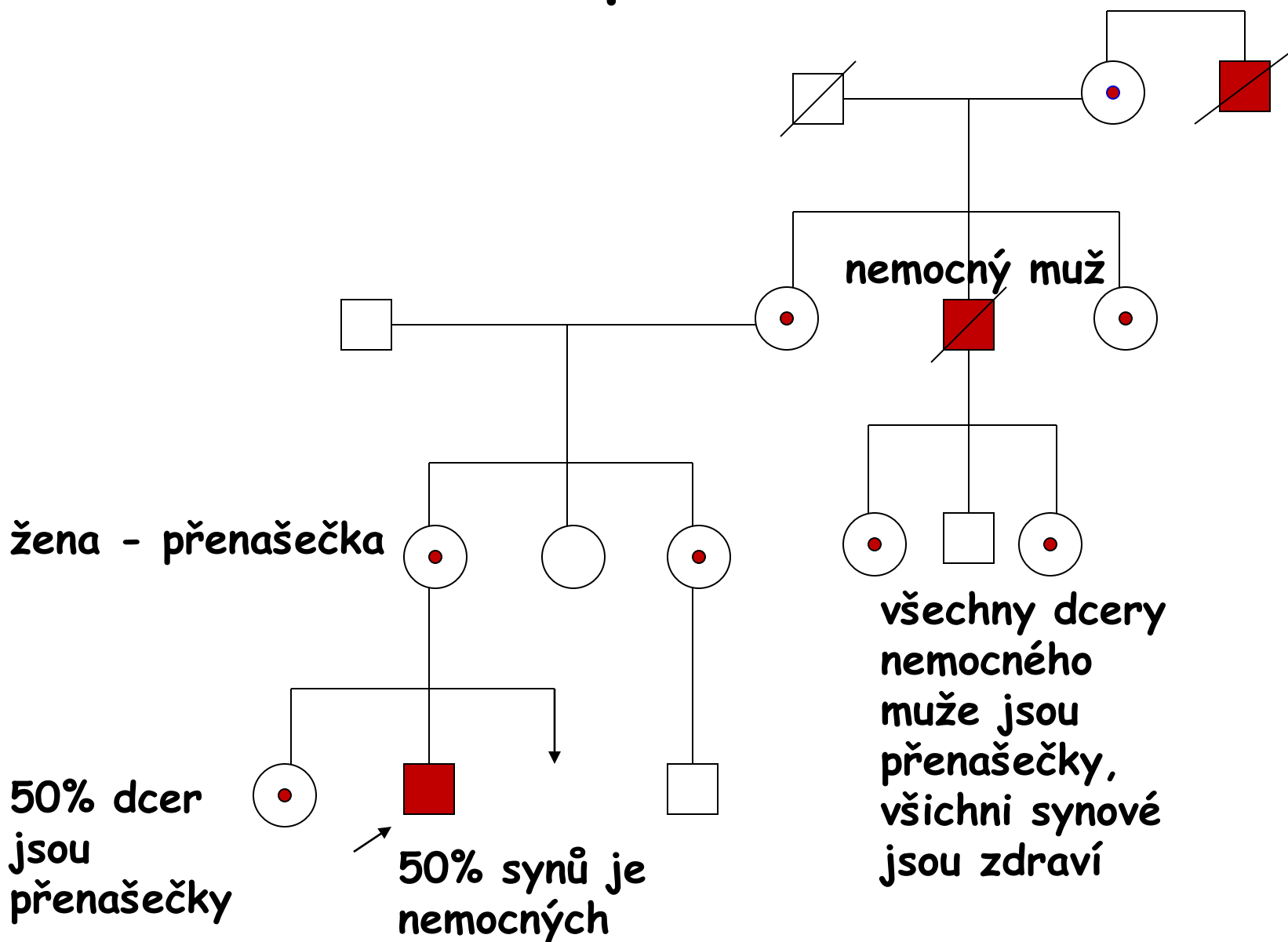
Riziko pro sourozence



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



Rodokmen - X-recesivně vázaná dědičnost riziko pro děti



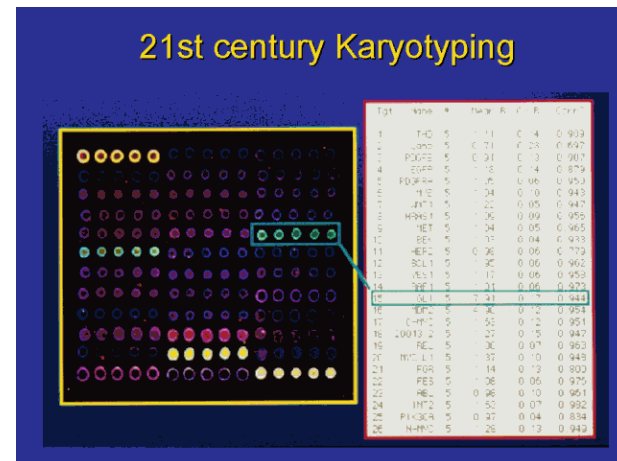
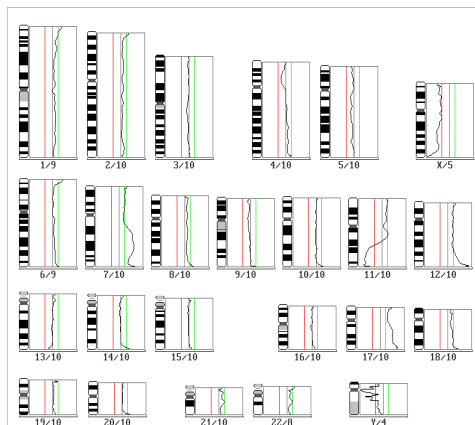
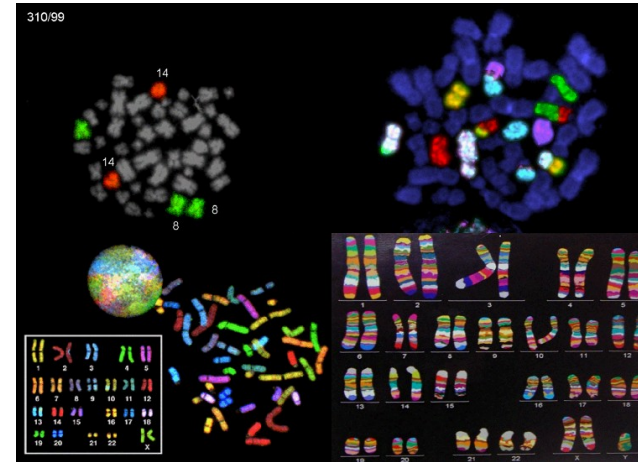
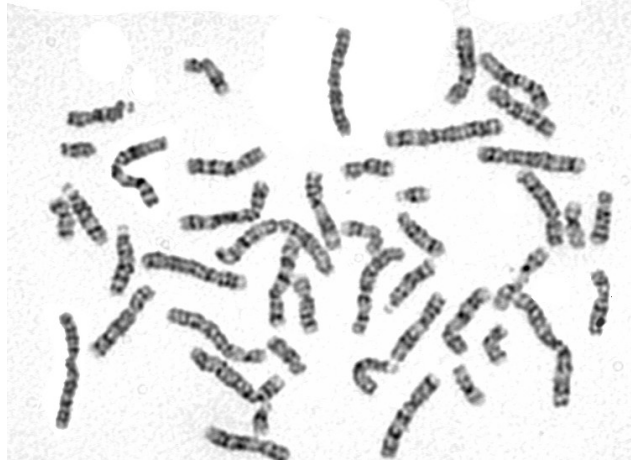
Chromosomy



Mílníky v lidské cytogenetice

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

Od počítání chromosomů k molekulární cytogenetice...



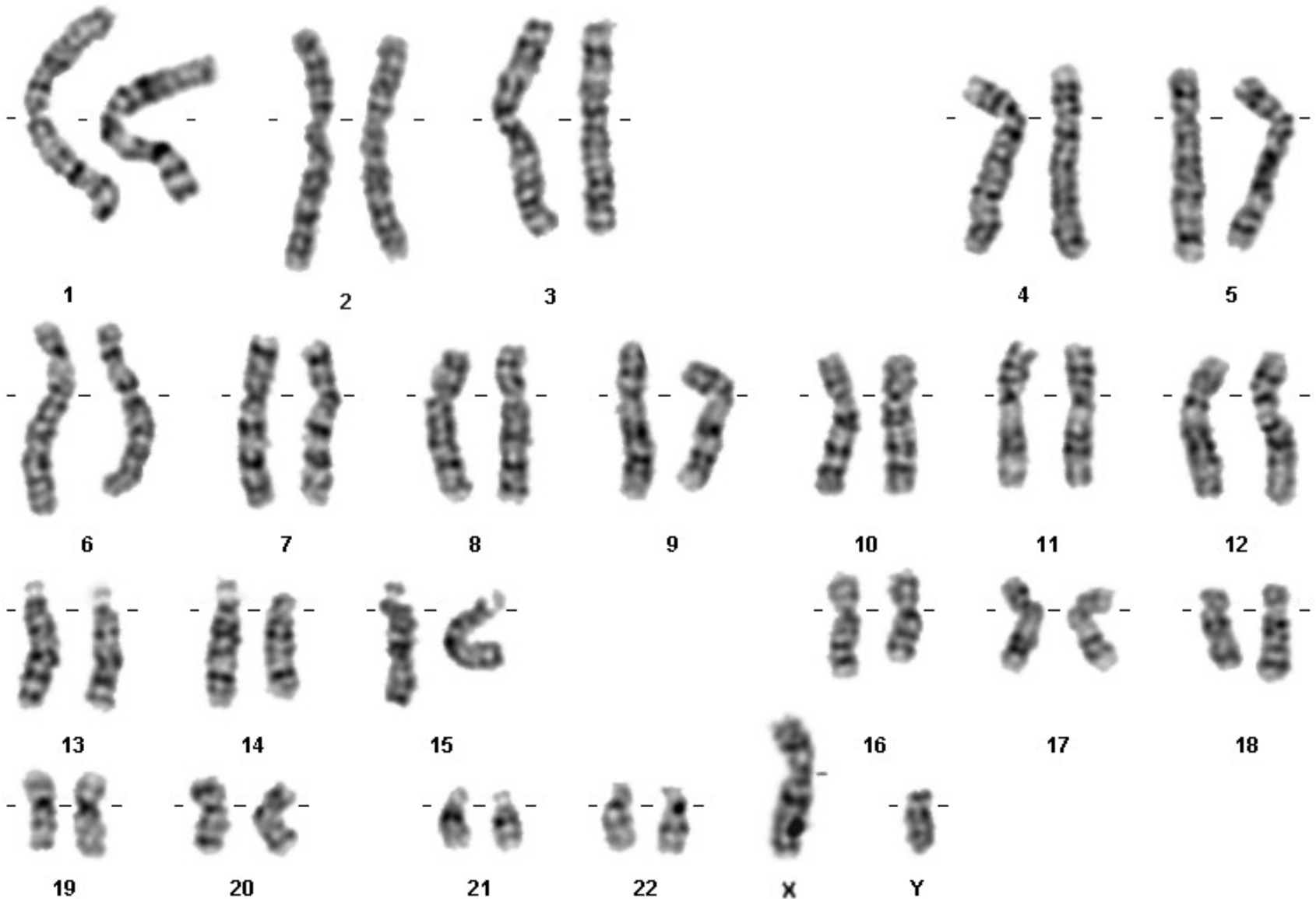
Cytogenetické vyšetření

- Karyotyp

zdravá žena 46,XX

zdravý muž 46,XY

Normální mužský karyotyp - G pruhy



DNA



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

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

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

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)

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 s potvrzenou dědičnou poruchou metabolismu a jejich rodiny
- s podezřením na vrozenou chromosomovou 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 (mentální) 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
- osoby s poruchou pohlavní identity
- partneři léčení pro neplodnost a partneři s opakovanými spontánními potraty
- dárce gamet

Těhotné ženy

- s nepříznivou osobní nebo rodinnou anamnézou (neplodnost, opakované potraty, dědičná onemocnění, vývojové vady, dlouhodobé chronické onemocnění)
- s nepříznivou anamnézou v těhotenství (léky v těhotenství, akutní onemocnění v 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 70-75 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 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

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.

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.**