

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

LF MU

2010

Renata Gaillyová

Klinická genetika - přednášky

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

Klinická genetika - semináře, cvičení

Pondělí:

- posluchárna KDIN- Černopolní 22
- 7,30-9,45 Klinická cytogenetika
- Přestávka 9,45-10,15
- 10,15-12,30 DNA/RNA diagnostika

Středa:

- posluchárna KDIN, Černopolní 22
- Klinická genetika

Klinická genetika - semináře, cvičení

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!!!
- max 10 studentů 8-9,30 hodin - ambulance OLG
- 9.30-10,30 - prohlídka laboratoří OLG
- max 10 studentů 9,30-11,00 hodin - ambulance
- 11.00-12,00 - prohlídka laboratoří OLG

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 návštěvu 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“
- Termíny lze sledovat na:
<http://www.mendelmuseum.muni.cz/cz/lekar-ska-genetika/>
- Více informací: info@mendelmuseum.muni.cz
- Program cyklu bude vyvěšen v IS po doplnění všech termínů.

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.

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.

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

Medicína pro minulou, současnou
a budoucí generaci

Metody v lékařské genetice

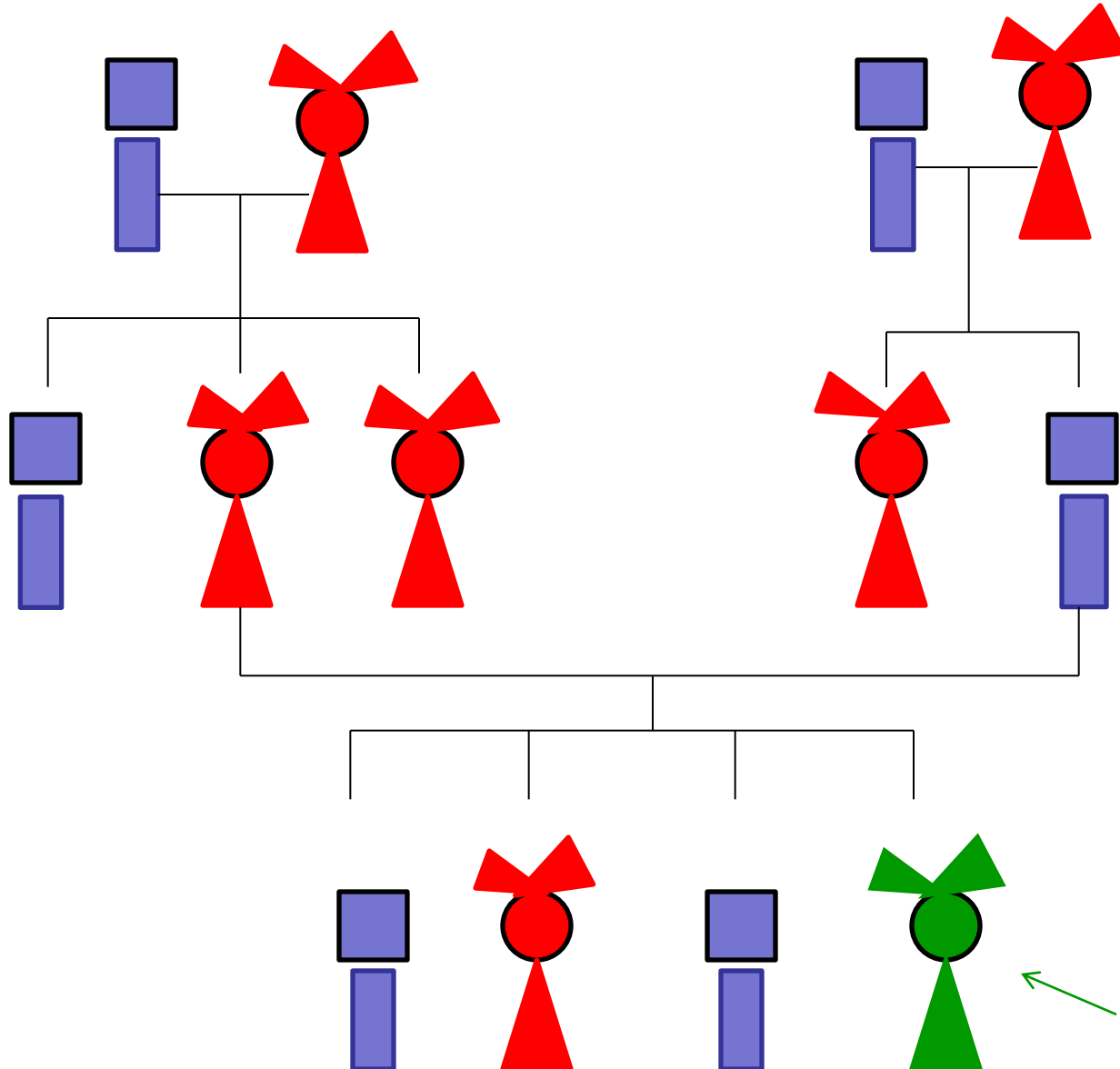
- Klinicko genetické vyšetření - pozorování
- Genealogie
- Cytogenetické vyšetření
- Molekulárně-cytogenetická vyšetření
- DNA/RNA analýza
- Genetická prognóza
- Genetická prevence


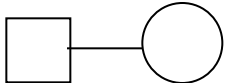

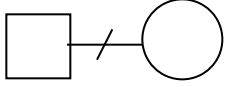

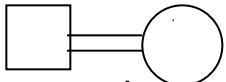


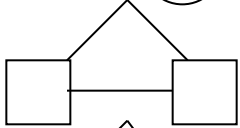


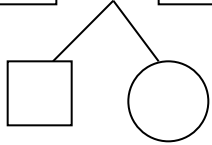

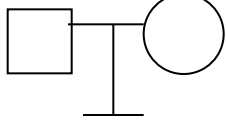
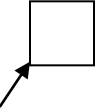


Pozorování



Genealogie

sestavení rodokmenu

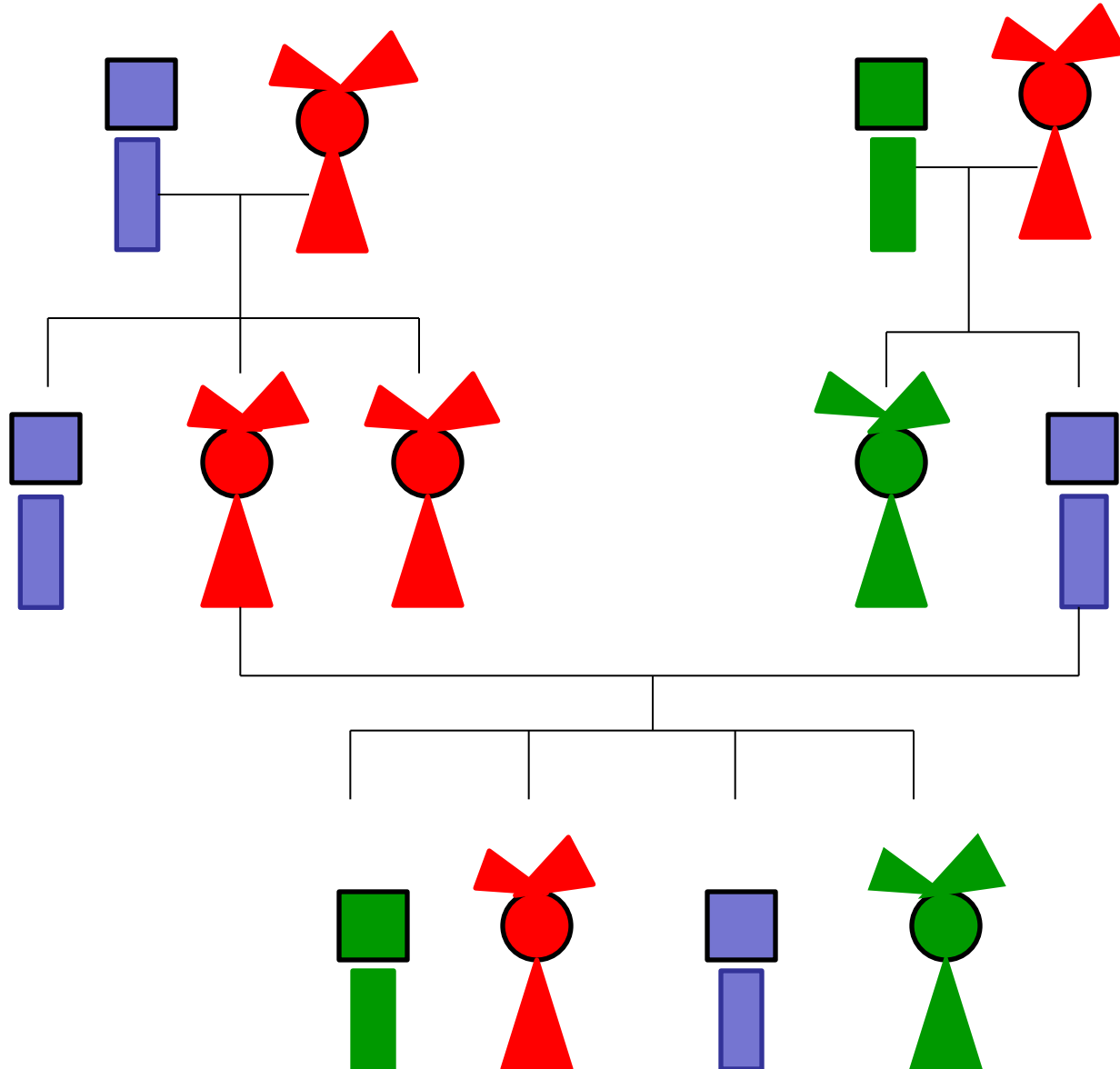


	muž		sňatek
	žena		rozvod
	neznámé pohlaví		konsanguinita
 	postižený		monozygotní dvojčata
 	přenašeč		dizygotní dvojčata
	zemřelý jedinec		žádné potomstvo
	proband		potrat
			mrtvě narozené dítě

Symboly používané k zakreslení rodokmenů

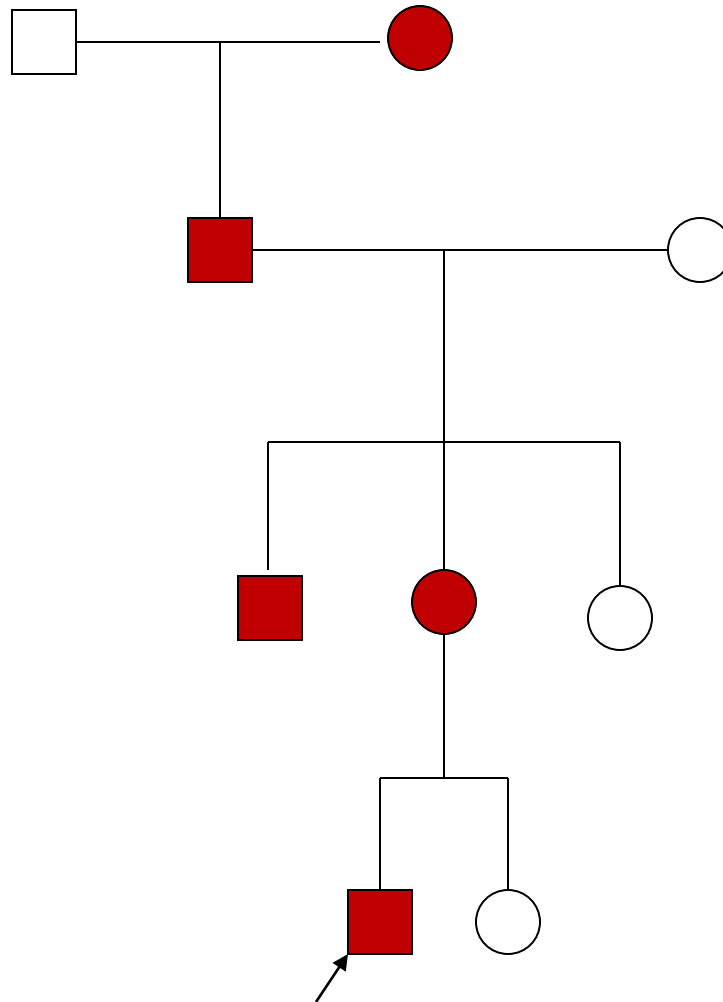
Rodokmen

Autosomálně dominantní dědičnost

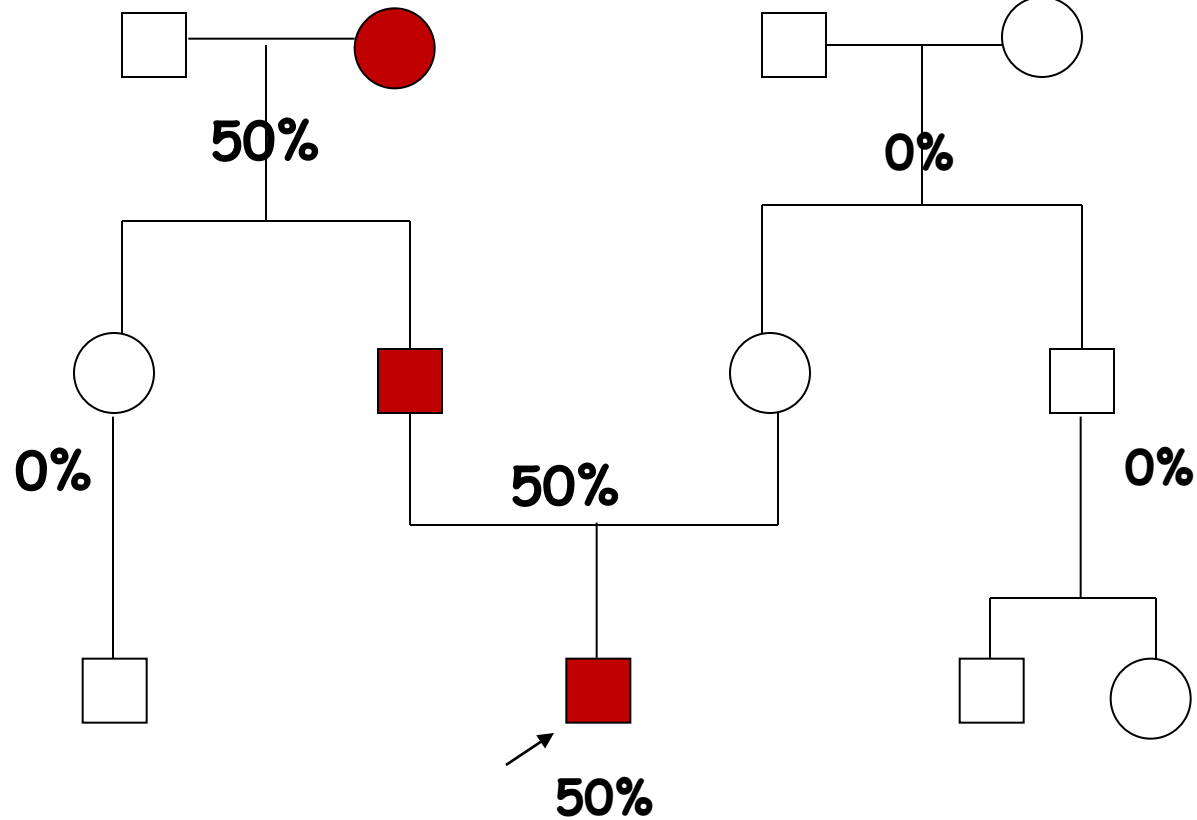
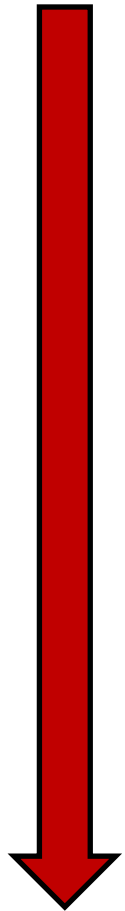


Rodokmen

Autosomálně dominantní dědičnost

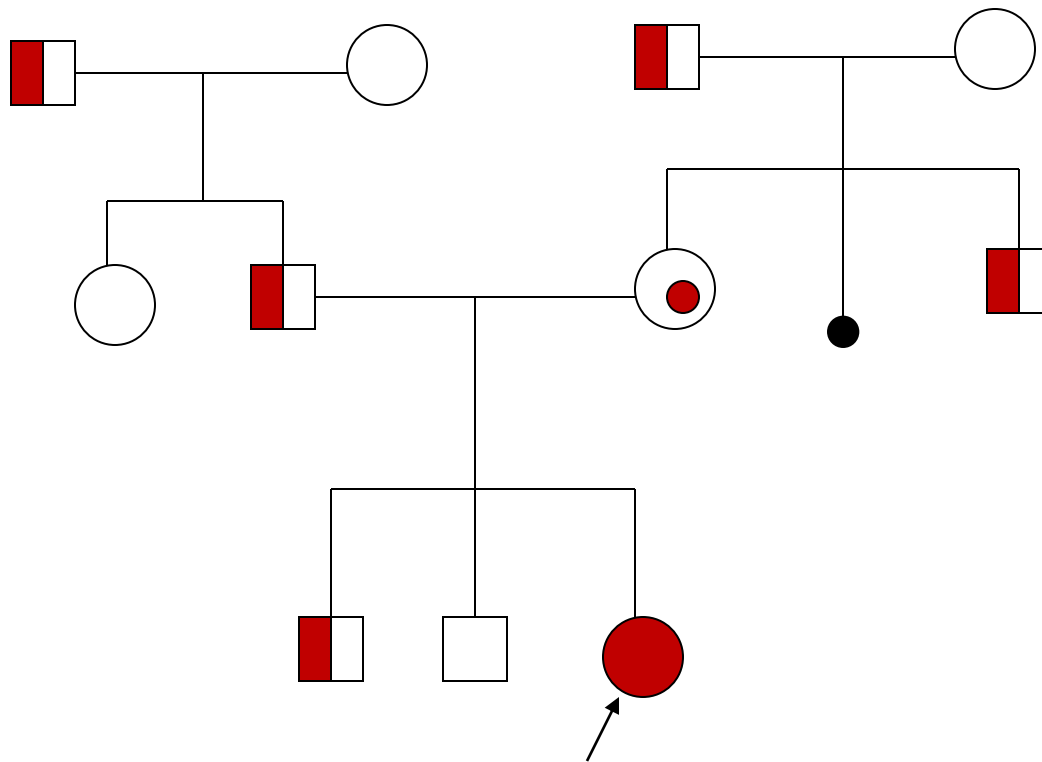


Autosomálně dominantní dědičnost riziko onemocnění potomka



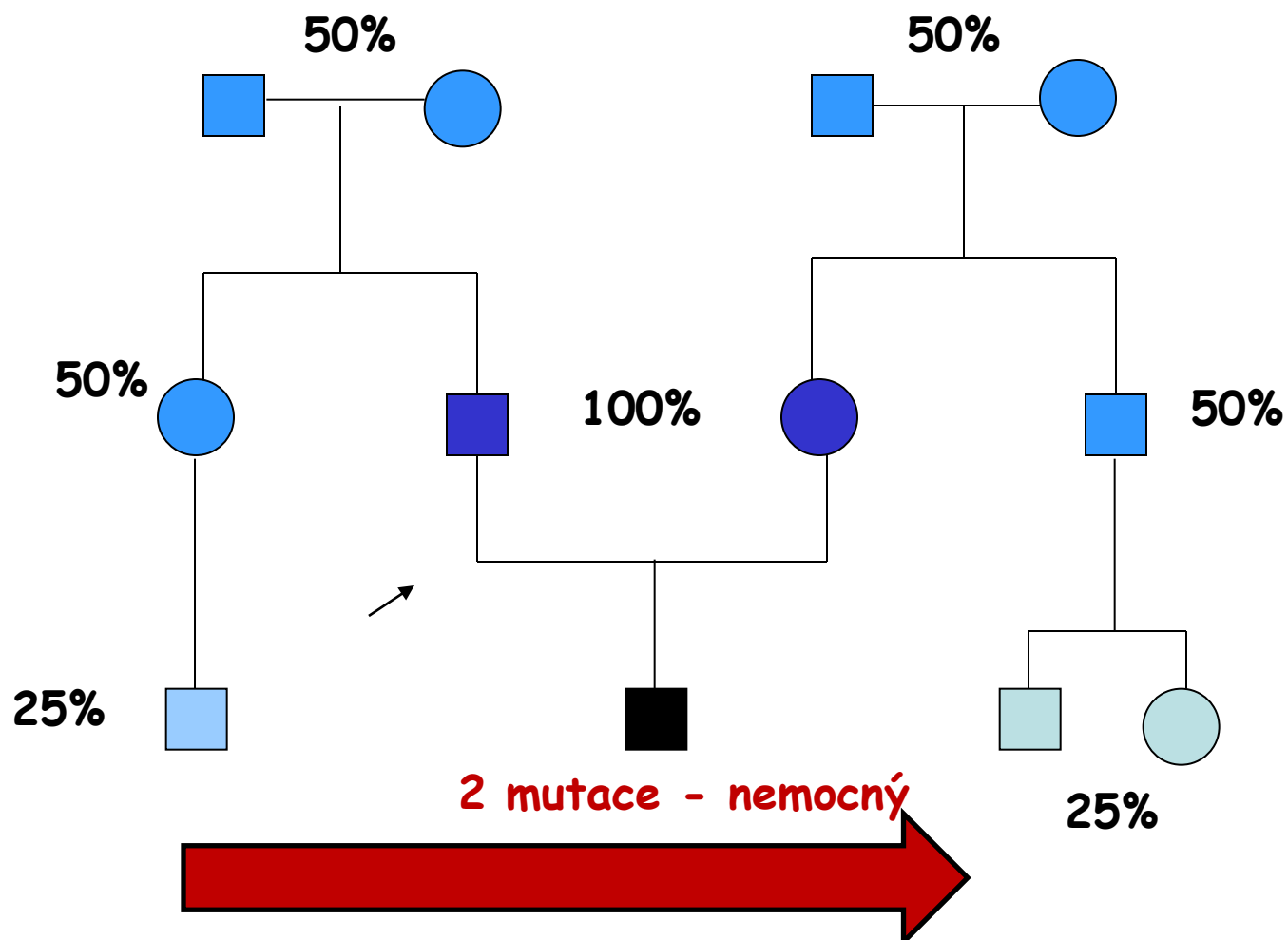
Rodokmen

Autosomálně recesivní dědičnost



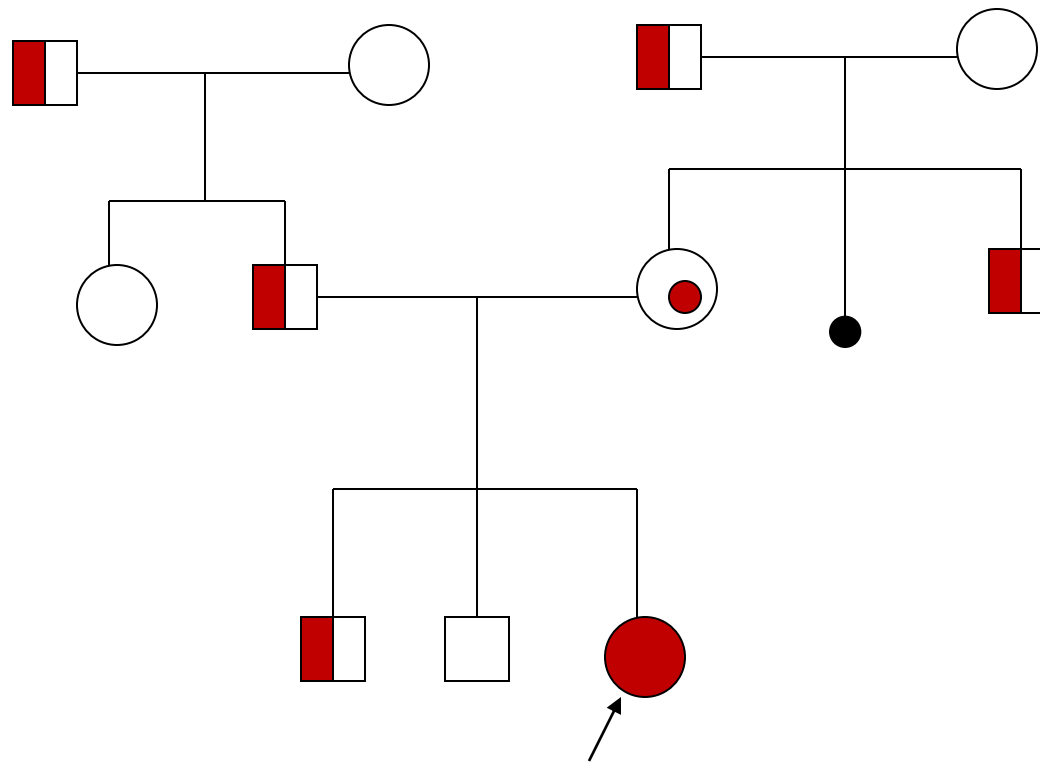
Autosomálně recesivní dědičnost

riziko nosičství mutace



Autosomálně recesivní dědičnost

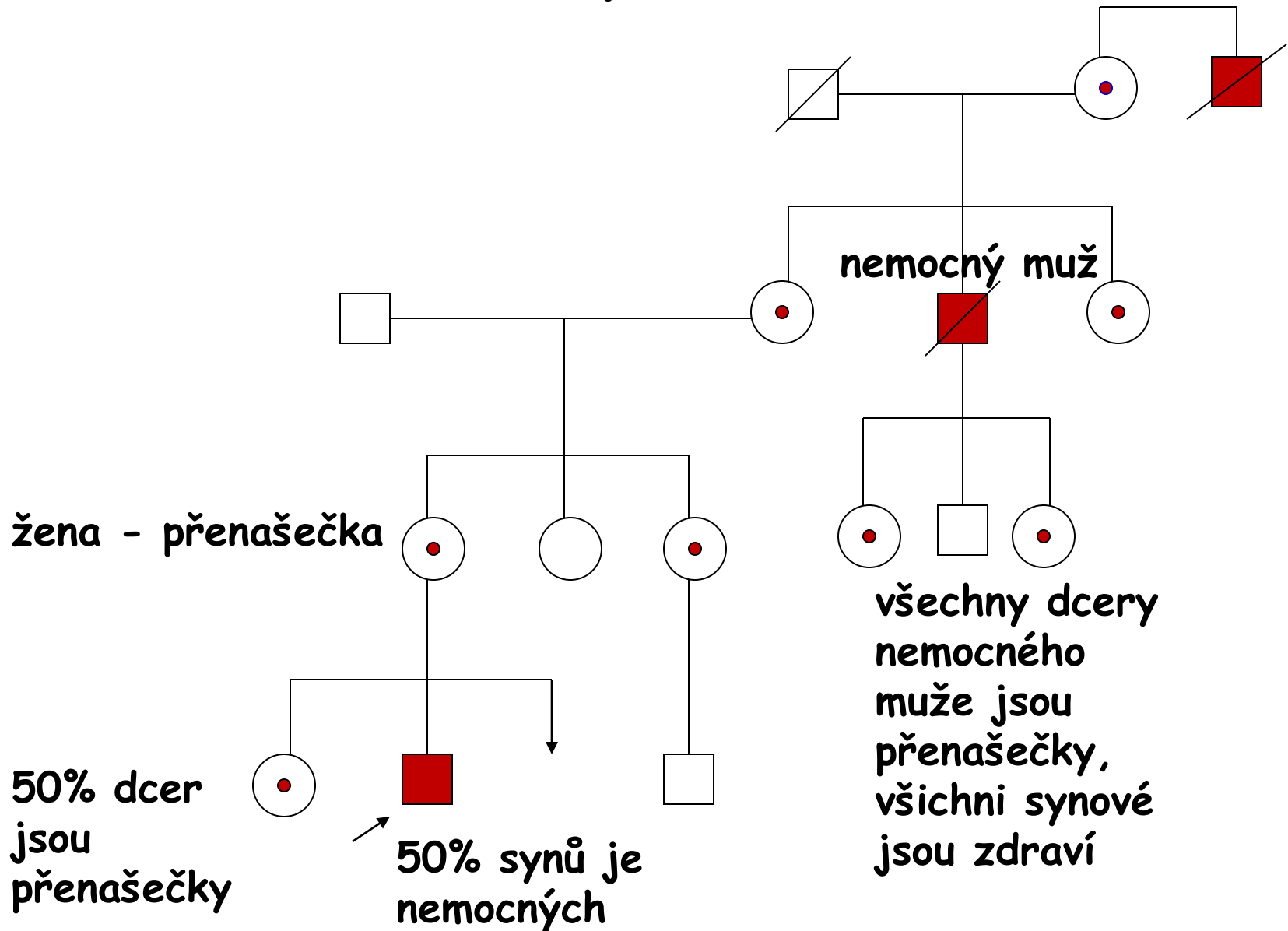
Riziko pro sourozence



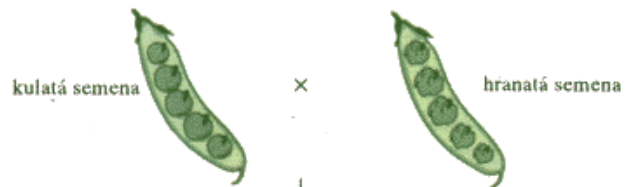
Riziko onemocnění pro sourozence nemocného - 25%
Riziko přenašečství pro sourozence nemocného - 50%



Rodokmen - X-recesivně vázaná dědičnost riziko pro děti



P-generace



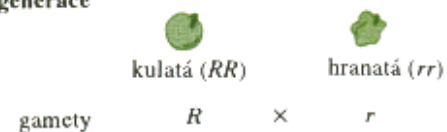
*F*₁-generace
(všechna semena kulatá)



*F*₂-generace



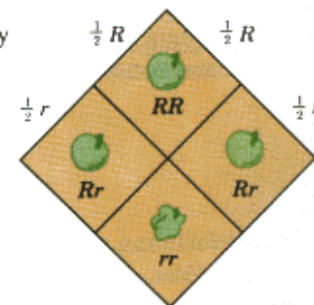
P-generace



*F*₁-generace



*F*₂-generace

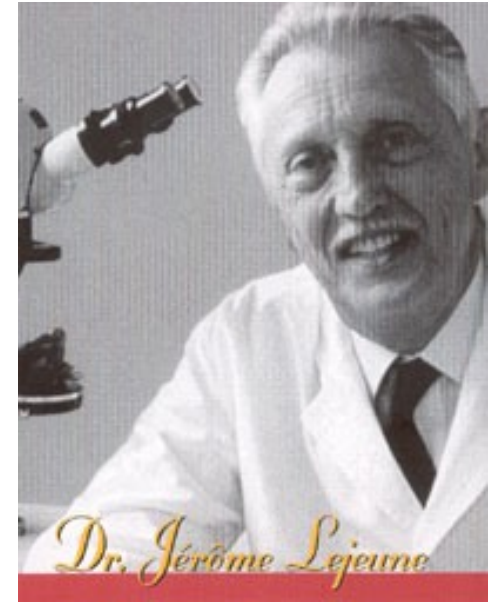


$$\frac{1}{4}RR + \frac{1}{2}Rr = \frac{3}{4} \text{ kulatých semen}$$
$$\frac{1}{4}rr = \frac{1}{4} \text{ hranatých semen}$$

Chromosomy

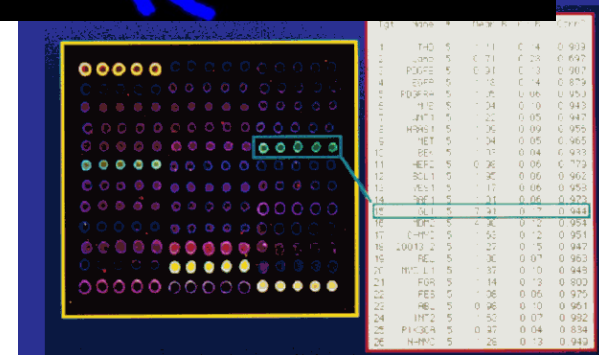
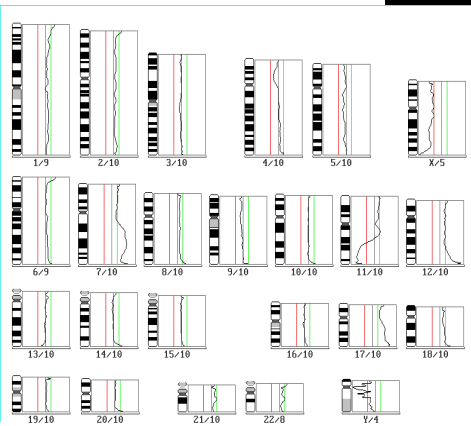
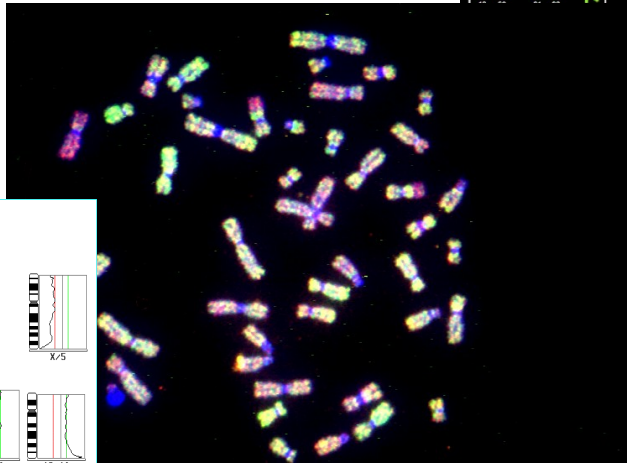
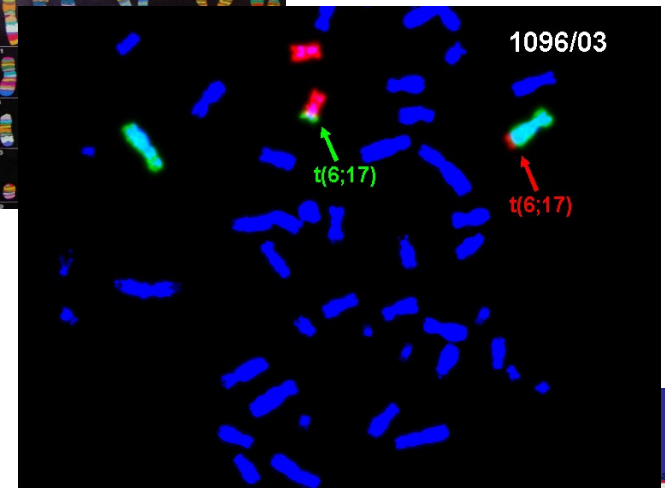
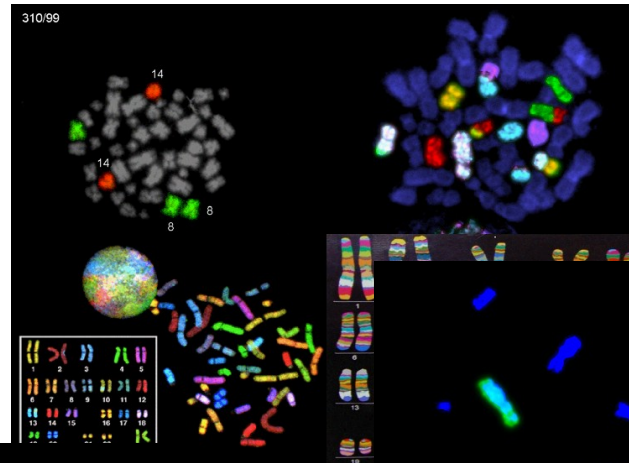
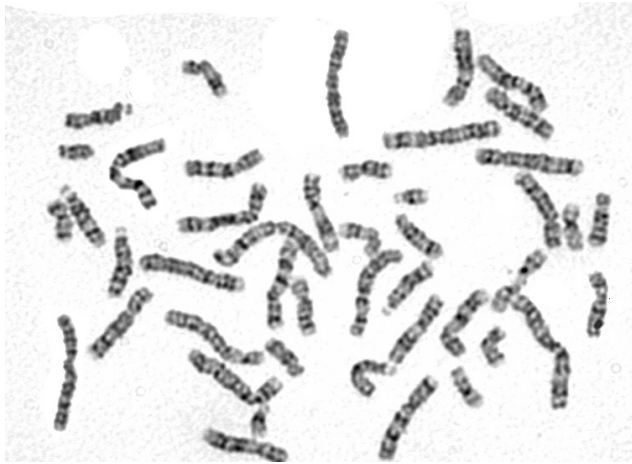


Mílníky v lidské cytogenetice



- **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...



Chromosome	Value	Percentage
1	THO	0.4
2	THO	0.23
3	POPE	0.3
4	POPE	0.4
5	POPE	0.06
6	POPE	0.04
7	POPE	0.05
8	POPE	0.05
9	POPE	0.09
10	POPE	0.05
11	POPE	0.04
12	POPE	0.06
13	POPE	0.06
14	POPE	0.06
15	POPE	0.06
16	POPE	0.06
17	POPE	0.06
18	POPE	0.06
19	POPE	0.06
20	POPE	0.06
21	POPE	0.06
22	POPE	0.06
X	POPE	0.06
Y	POPE	0.06

Cytogenetické vyšetření

- Karyotyp

zdravá žena 46,XX

zdravý muž 46,XY

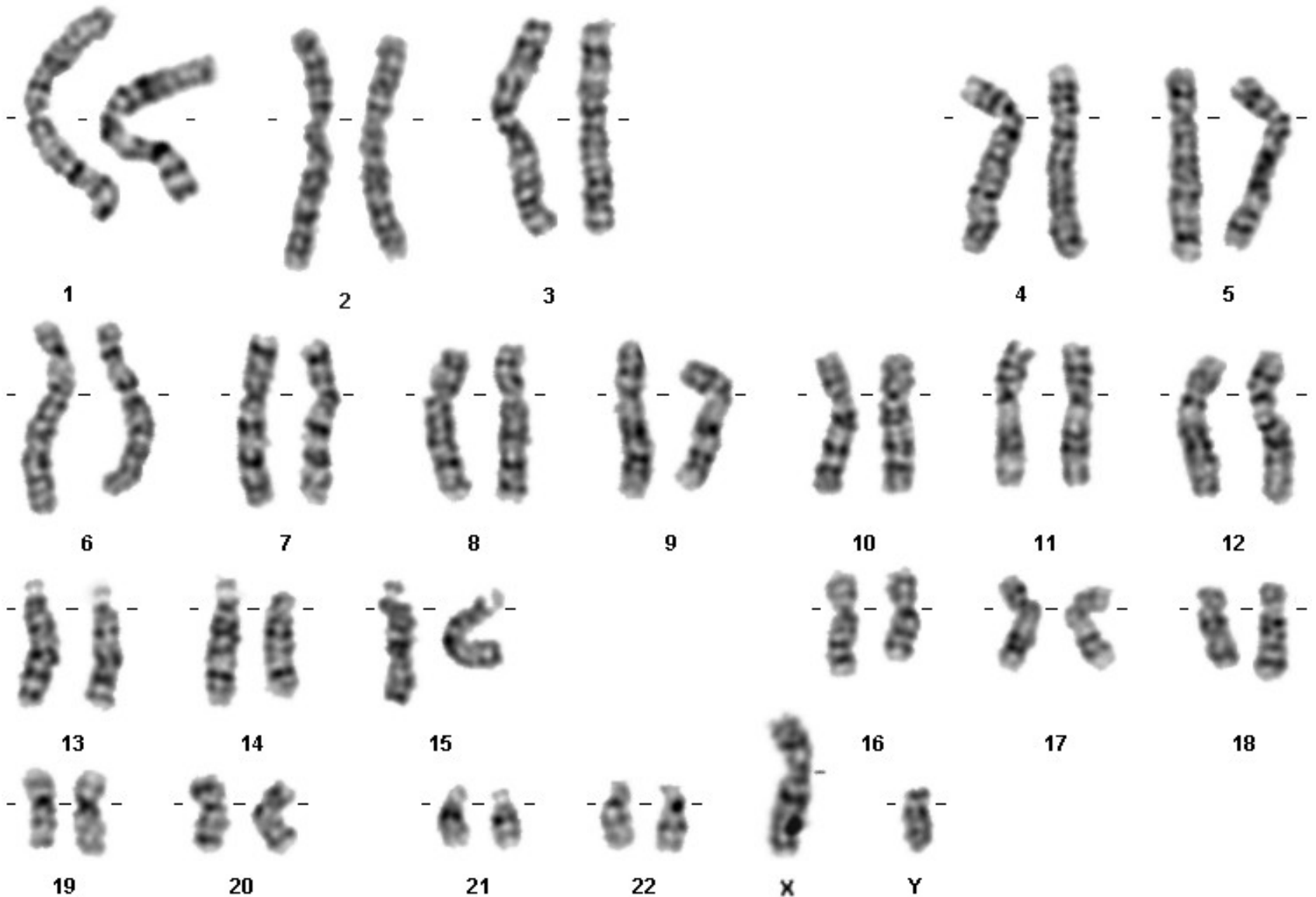
- Patologický nálezn

vrozené chromosomové aberace

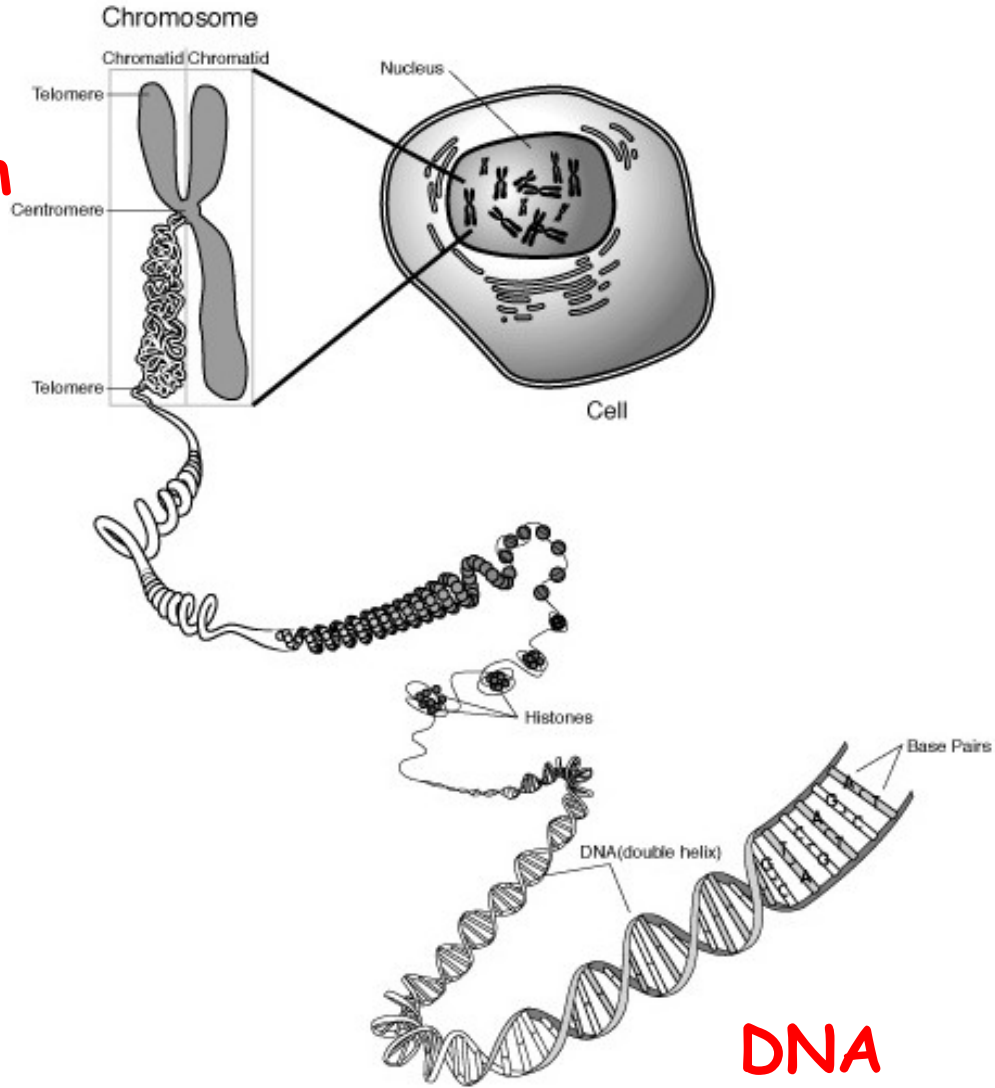
získané chromosomové aberace

(onkocytogenetika)

Normální mužský karyotyp - G pruhy



chromosom



DNA

DNA



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

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

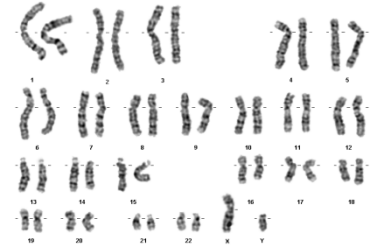
1953 - byl tento poznatek veřejně publikován autory - objeviteli Jamesem Watsonem a Francisem Crickem

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..)

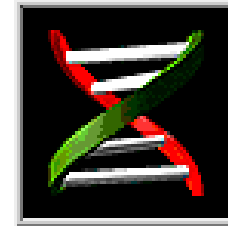
Genetická onemocnění



- 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

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

Genetická prevence

- Povaha a důsledky onemocnění
- Riziko opakování onemocnění v rodině
- Možnost dalšího vyšetření nyní nebo v budoucnu
- Možnosti dalších vyšetření před graviditou nebo v těhotenství - prenatální vyšetření
- Možnosti vyšetření příbuzných
- 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.**