The slide features a white background with several large, stylized green leaf shapes. One leaf is in the top-left corner, another is in the bottom-left corner, and a large, detailed leaf is on the right side. The text is centered in the white space.

Lékařská genetika

Genetické poradenství

2019

Lékařská /klinická genetika

- Aplikace genetiky v diagnostice a léčebně preventivní péči
- Lékařská genetika se zabývá diagnostikou dědičných chorob
- Lékařská genetika se věnuje jejich medicínským, ale i sociálním a psychologickým aspektům.
- Stejně jako ve všech ostatních oblastech medicíny i v lékařské genetice je zásadní stanovit správnou diagnózu a poskytnout vhodnou péči.
- Péče musí zahrnovat nejen pomoc postiženému jedinci, ale i členům rodiny, kteří by měli porozumět povaze a důsledkům onemocnění.

Genetické poradenství

- **Kombinuje stanovení rizik s psychologickou a edukační činností.**
- **Vyvinulo se v novou zdravotnickou profesi.**
- **Věnuje se péči o pacienty s geneticky podmíněným onemocněním a jejich rodiny.**
- **Kromě přímého kontaktu s pacienty zajišťují kliničtí genetici potřebnou laboratorní diagnostiku, identifikují pacienty/příbuzné pacientů, u kterých je zvýšené riziko vzniku nebo přenosu geneticky podmíněného onemocnění.**

Lékařská genetika

- Je-li 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 vyskytovat se v rodině opakovaně, je specifickým rysem lékařské genetiky - genetického poradenství - jeho zaměření nejen na původního pacienta, ale také na členy pacientovy rodiny, a to současné, minulé i budoucí.

Vzácná onemocnění

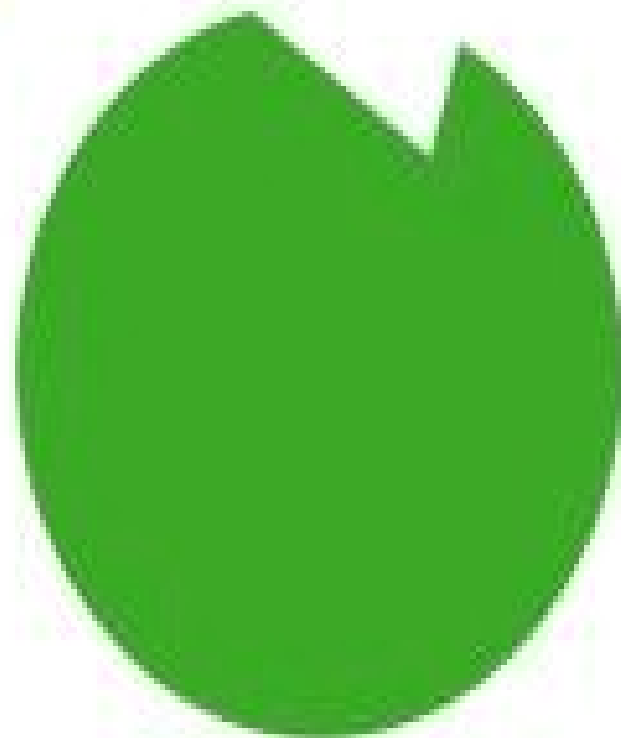
- **Vzácné onemocnění je definováno frekvencí v populaci menší než 5 pacientů na 10 000 zdravých. Pacienti se vzácným onemocněním a jejich rodiny se často nacházejí ve velmi těžké životní situaci.**
- **Diagnostika těchto onemocnění vyžaduje specializované postupy a pro raritní výskyt choroby může správná diagnostika trvat několik měsíců i 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 (VO)

- 1/ Méně než **1 na 2000** jedinců
- 2/ Silná genetická komponenta (až 80% všech VO)
- 3/ Nazývány „Mendelistická onemocnění“
- 4/ časté je významné zkrácení délky života a ovlivnění kvality života
- 5/ Odhad 6000 – 8000 onemocnění, 1200 častějších, cca 20 mil. v EU27 !
- 6/ Pouze 200 je uvedeno v MKN10
- 7/ Problém 4P: **pomyslet, poznat, pomoci a profinancovat**
- 8/ Mezinárodní spolupráce je nezbytná (EU, USA)



Poslední únorový den – Den vzácných onemocnění



www.vzacna-onemocneni.cz

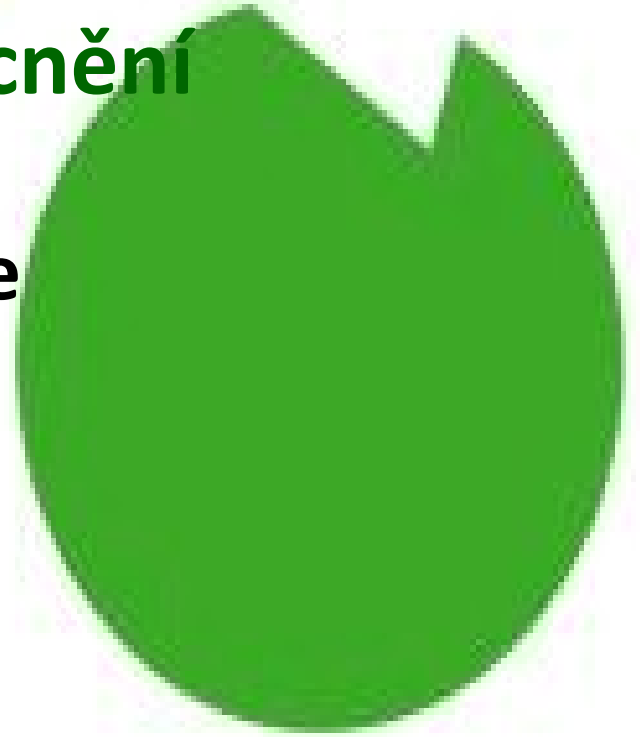
Genetické pracoviště

- **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 – komplexně dědičná onemocnění**



Geneticky podmíněná onemocnění

- **Chromozomové**
- **Stavy způsobeny změnou počtu nebo struktury chromozomů (chromozomovou aberací)**
- **Často se vyskytují jako ojedinělá – náhodná onemocnění (sporadicky)**
- **Někdy vidíme opakovaný výskyt v rodině**

Geneticky podmíněná onemocnění

- **Monogenní**
- mendelovsky dědičné nemoci, které jsou způsobeny sekvenční variantou (změnou - mutací) jednoho genu

Geneticky podmíněná onemocnění

- Choroby s komplexní dědičností (multifaktoriální – polygenní)
- uplatňuje vliv více genů a jejich interakce spolu s vlivem vnějšího prostředí
- Existuje nějaká dědičná dispozice k onemocnění, které se může v rodině občas opakovat
- Riziko opakování v rodině je obvykle nízké, je odhadováno dle empirického rizika, dle populačního výskytu nemoci a výskytu nemoci v rodině
- Obvykle máme málo / žádná použitelná diagnostická genetická laboratorní vyšetření

Doporučení ke genetickému vyšetření

- 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

Genetická konzultace

Shormáždění informací

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


Klinickogenetické vyšetření

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

 muž

 žena

 neznámé pohlaví

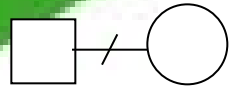
  postižený

  přenašeč

 zemřelý jedinec

 proband

 sňatek

 rozvod

 konsanguinita

 monozygotní dvojčata

 dizygotní dvojčata

 žádné potomstvo

 potrat

 mrtvě narozené dítě

Symbyly používané k zakreslení rodokmenů

Cytogenetické vyšetření



- **Karyotyp**

zdravá žena 46,XX

zdravý muž 46,XY

- **Patologický nález**

vrozené chromosomové aberace

získané chromosomové aberace

(onkocytogenetika)

Mílníky v lidské cytogenetice

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

DNA

1869 – objev molekuly DNA - švýcarský lékař Friedrich 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

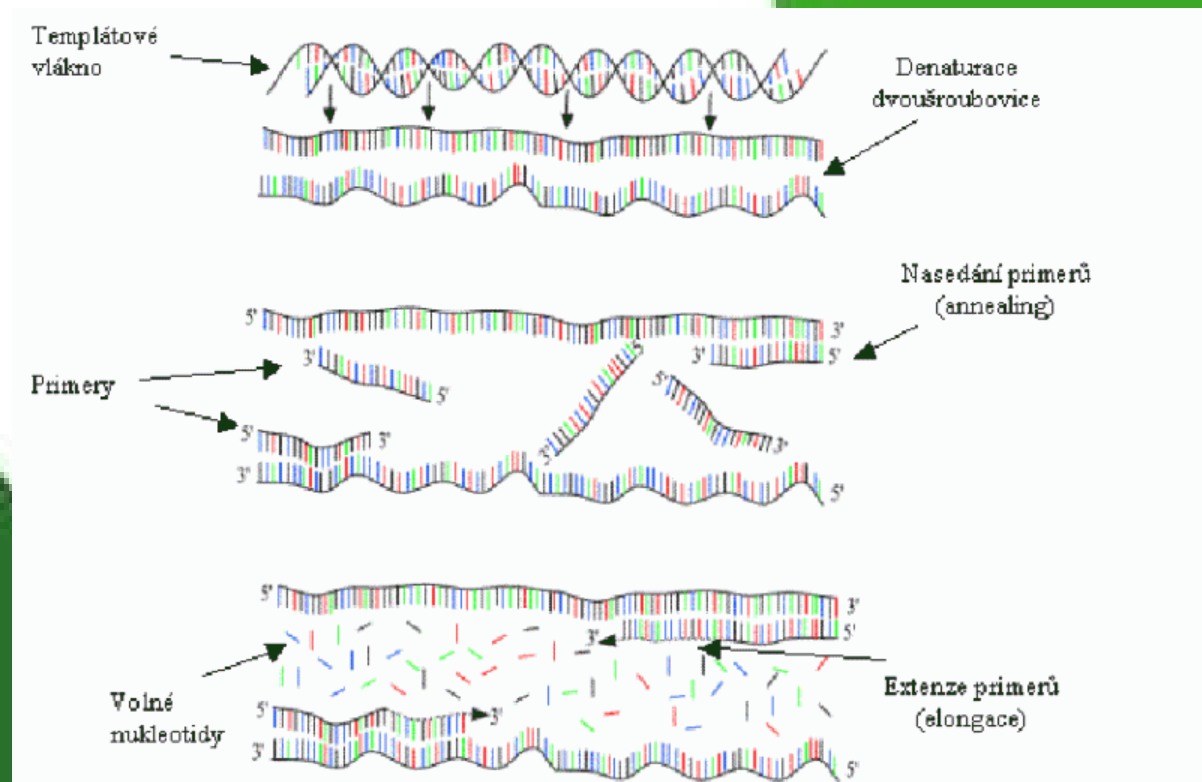
1953 - poznatek byl veřejně publikován
autory - objeviteli Jamesem Watsonem a Francisem Crickem

1962 - Nobelova cena

PCR

polymerázová řetězová reakce

Kary Banks Mullis , Nobelova cena 1993



Projekt lidský genom

Projekt započal v říjnu 1990. Ředitelem projektu byl nejprve James D. Watson a později se jím stal Francis Collins. V roce 2000 byla zveřejněna pracovní verze genomu a v roce 2003 pak konečná verze výsledků, které byly později podrobněji analyzovány. Paralelně k vládnímu programu probíhal od roku 1998 soukromý projekt společnosti Celera, kterou založil biolog a podnikatel Craig Venter.

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 /Preimplantační genetická vyšetření
- DNA banka
- **Informovaný souhlas**
- Zákon 373/2011 sb.

Možnosti genetických vyšetření

- Rozvoj metod molekulární biologie využívaný v medicíně je v posledních letech bouřlivý.
- Pokroky v molekulární genetice poskytují nové způsoby detekce změn v genech.
- Součástí rutinní diagnostiky jsou vedle metod klasické cytogenetiky metody molekulárně cytogenetické a metody analyzující nukleové kyseliny.
- Sekvenční varianty ve stejném genu mohou vést k různým klinickým projevům, naopak stejné klinické projevy mohou být způsobeny sekvenčními variantami v různých genech.
- Zkoumání se rozšiřuje od analýzy sekvence jednotlivých genů spojených s geneticky podmíněnou nemocí k novým postupům jako sekvenování nové, příští event. třetí generace.

Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

~~MUTACE~~

VARIANTY

- **benigní**
- **potenciálně benigní**
- **nejasného významu**
- **potencialně patogenní**
- **patogenní**

**predikčních programy SIFT a PolyPhen2 a PON-P2,
NetGene2,**

Human Splicing Finder a GeneSplicer

3D modely známých proteinových struktur

Možnosti genetických vyšetření

- **Sekvenční varianty ve stejném genu mohou vést k různým klinickým projevům, naopak stejné klinické projevy mohou být způsobeny sekvenčními variantami v různých genech.**
- **Geneticky podmíněná onemocnění často patří k těm, která nejen významně ovlivňují kvalitu života, ale mohou výrazně zkracovat i délku života, mohou být příčinou úmrtí dětských pacientů.**
- **Jasná korelace genotyp – fenotyp je přínosem pro poradenství v rodině nejen v přítomnosti, ale má výrazný přesah i do budoucnosti a může ovlivnit reprodukční rozhodování.**

Náhodné a neočekávané nálezy

- V rámci genetického poradenství před laboratorním genetickým vyšetřením musí být nyní diskutována možnost náhodného zjištění dispozice ke geneticky podmíněným onemocněním – náhodné nebo neočekávané nálezy, které se mohou vyskytnout především u analýzy panelů genů a celogenomových vyšetření s využíváním metod sekvenace nové generace nebo v molekulární cytogenetice např. metody array-CGH
- Tyto nálezy nemusí souviset s onemocněním, které se primárně v rodině vyšetřuje, ale mohou mít i závažný dopad na zdravotní stav nositele této dispozice

Náhodné a neočekávané nálezy

- **Pacienti/ zákonní zástupci - rodiče dítěte by měli mít v rámci genetického poradenství možnost rozhodnout se ještě před započítím genetického testování, zda chtějí být s takovými nálezy vůbec seznámeni nebo za jakých podmínek o tomto nálezu mají být selektivně informováni ze strany zdravotníků.**
- **Náhodné nebo neočekávané nálezy by měly být vždy komunikovány v rámci genetického poradenství výsledků genetického vyšetření po provedení testování.**

Změny v genetice

Otazníky v hlavě klinického genetika

- Možnost testovat – povinnost testovat
- Právo vědět –Právo nevědět
- Využití – Zneužití
- „Clinical utility“
- Svobodný informovaný souhlas
- Legislativa
- Finanční náročnost
- Spolupráce klinických genetiků a molekulárních biologů
- Multidisciplinární spolupráce
- Mezinárodní spolupráce
- Spolupráce s organizacemi pacientů
- Spolupráce s politickou reprezentací

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

- **Genetické poradenství**
- **Zjištění příčiny nemoci u pacienta**
- **Presymptomatické nebo prediktivní genetické vyšetření rodinných příslušníků**
- **Prenatální nebo preimplantační genetické vyšetření**

Péče / Diagnostika / Prevence / Léčba

- Stále ještě je výraznější dopad genetických analýz pro objasnění etiologie, prognózy a pro genetické poradenství v rodině (**diagnostika a prevence**).
- Méně, nikoli však nevýznamně, se výsledky genetických testů odráží přímo v cílené personalizované terapii pacientů s geneticky podmíněnými nemocemi (**léčba**).
- Neléčíme nemoc, ale pacienta, který má unikátní příčinu nemoci.
- U dědičných onemocnění je třeba vždy zvážit i etické aspekty spojené s touto problematikou – prenatální a preimplantační genetická diagnostika.

Lékařská genetika

- Konzultace s klinickým genetikem
- **Stanovení přesné klinické diagnózy** (ve spolupráci s dalšími odborníky)
- **Potvrzení klinické diagnózy na „molekulární úrovni“** (analýza cytogenetická, analýza DNA)
- Genetická prognóza pro rodinu:
 - **Je riziko opakování stejné nemoci v rodině?!**
 - **Kterí příbuzní mají riziko opakování stejné nemoci.**
 - **Kterým příbuzným můžeme doporučit genetické poradenství a genetická vyšetření?**
 - **Umíme snížit riziko opakování nemoci v rodině? Jak?**
- **Nedirektivní postup** – nabízíme rodině možnosti vyšetření
- **Maximum informací**
- **Postup volí vždy rodina, genetik informuje a pomáhá realizovat vybraná vyšetření.**

Preventivní programy



Legislativa

- **Zákon 372/2011**
- **Zákon o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách)**
- **Zákon 373/2011**
- **Zákon o specifických zdravotních službách**
- **Úmluva o lidských právech a biomedicíně z roku 1996 (96/2006 Sb.)**
- **Doporučení odborných společností**
- **www.slg.cz**

Zákon o specifických zdravotních službách 373/2011 v akt. znění, oddíl 6, §28

Znalost základních genetických zákonitostí je nezpochybnitelnou nutností pro lékaře libovolné specializace. Spolupráce kliniků všech medicínských oborů s lékaři se specializací v lékařské genetice je v moderní medicíně standardním postupem ukotveným i v české legislativě:

- *„Pokud lze z genetického laboratorního vyšetření předpokládat diagnostický závěr, podle něhož lze očekávat závažný medicínský dopad na zdraví embrya, plodu nebo vyšetřované osoby, včetně budoucích generací, nebo na zdraví jejich geneticky příbuzných osob, poskytovatel vždy doporučí genetické poradenství lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika, a to před a po vyšetření. Genetické poradenství podle věty první poskytovatel doporučí rodičům embrya nebo plodu, zákonnému zástupci nebo opatrovníkovi vyšetřované osoby, vyšetřované osobě a dotčeným geneticky příbuzným osobám.*
- *Pokud je cílem genetického laboratorního vyšetření analýza získaných somatických změn v lidském genomu, není nutné provádět genetické poradenství lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika.“*

Lékařská genetika

- **Hlavním cílem genetické konzultace je pomoci rodině porozumět a vyrovnat se s genetickým onemocněním.**
- **Lékařská genetika může nabídnout preventivní postupy, které mohou snížit riziko narození dítěte s geneticky podmíněným onemocněním.**
- **Většinou můžeme zasáhnout až v prevenci opakovaného výskytu onemocnění v rodině, ale ne vždy je tomu tak.**