

# JAK ŠEL ČAS V LÉKAŘSKÉ GENETICE

...od G. J. Mendela k umělé inteligenci...

Renata Gaillyová  
ÚLGG LF MU a FN Brno

# LÉKAŘSKÁ GENETIKA

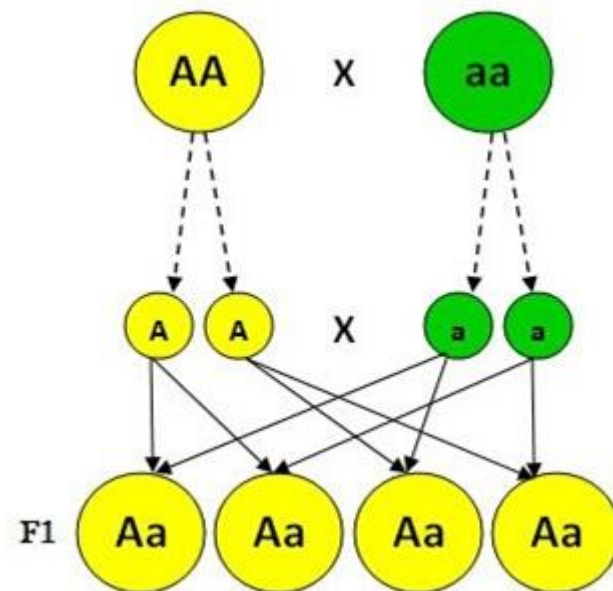
- Aplikace genetiky v diagnostice a léčebně preventivní péči
- Lékařská genetika se zabývá diagnostikou dědičných chorob
- Lékařská genetika se věnuje nejen medicínským, ale i sociálním a psychologickým aspektům onemocnění
- Stejně jako ve všech ostatních oblastech medicíny i v lékařské genetice je zásadní stanovit správnou diagnózu a poskytnout pacientovi (i jeho rodině) vhodnou péči.

# LÉKAŘSKÁ GENETIKA

- Jako je specifickým znakem genetické choroby její tendence vyskytovat se v rodině opakovaně, je specifickým rysem lékařské genetiky a genetického poradenství zaměřením nejen na původního pacienta, ale také na další členy pacientovy rodiny, a to současné, minulé i budoucí.
- 
- Je-li choroba dědičná, přistupuje další rozměr: potřeba informovat i ostatní členy rodiny o jejich riziku vzhledem k dědičné nemoci **a o možnostech, jak toto riziko modifikovat.**
- **Předávat informace musí rodina.**

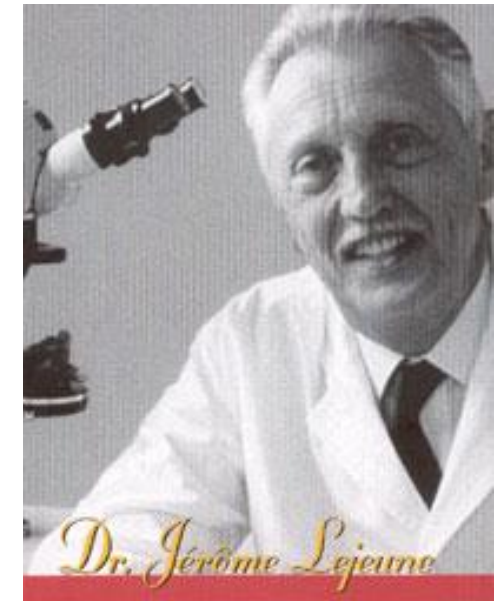
# JAK ŠEL ČAS V (LÉKAŘSKÉ) GENETICE

8. února a 8. března 1865 přednesl Gregor Mendel v Brně výsledky svých výzkumů s křížením rostlin



# JAK ŠEL ČAS V LÉKAŘSKÉ GENETICE

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



# JAK ŠEL ČAS V LÉKAŘSKÉ GENETICE

**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

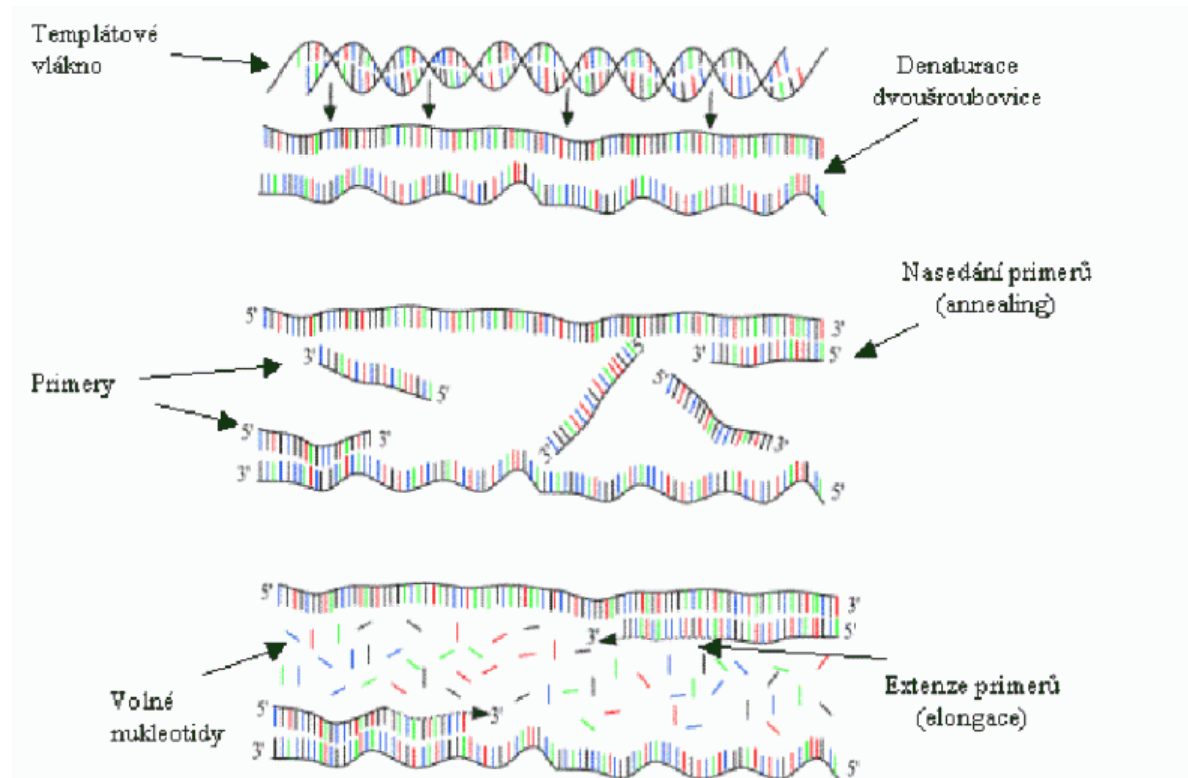
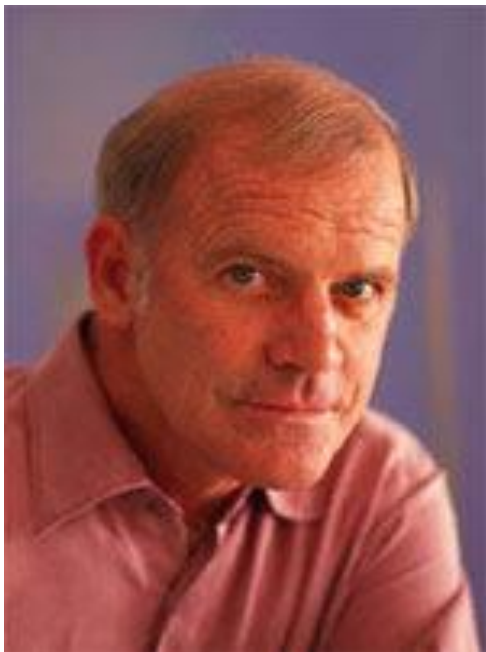
**1953** - poznatek byl veřejně publikován  
autory - objeviteli Jamesem Watsonem  
a Francisem Crickem

**1962** - Nobelova cena



# JAK ŠEL ČAS V LÉKAŘSKÉ GENETICE

PCR - polymerázová řetězová reakce  
Kary Banks Mullis , Nobelova cena 1993

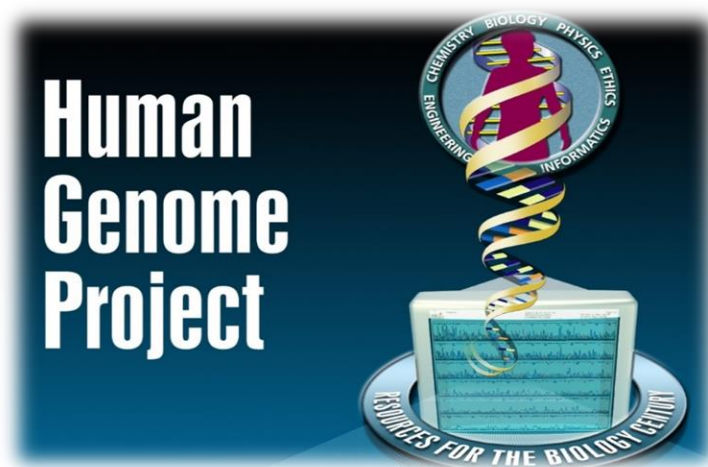


# JAK ŠEL ČAS V LÉKAŘSKÉ GENETICE

Projekt lidský genom začal 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.

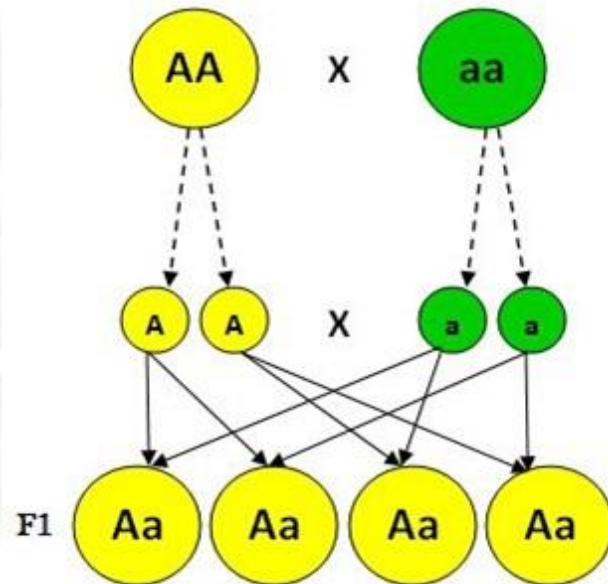
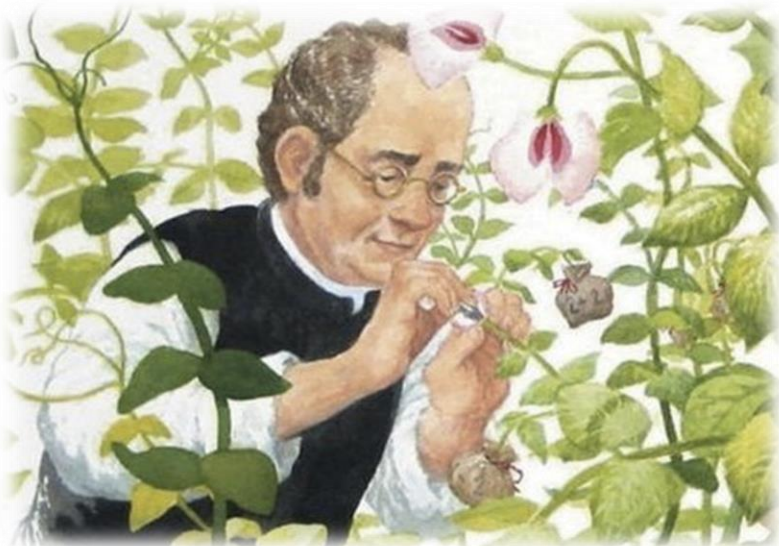
Paralelně k vládnímu programu probíhal od roku 1998 soukromý projekt společnosti Celera, kterou založil biolog a podnikatel Craig Venter.





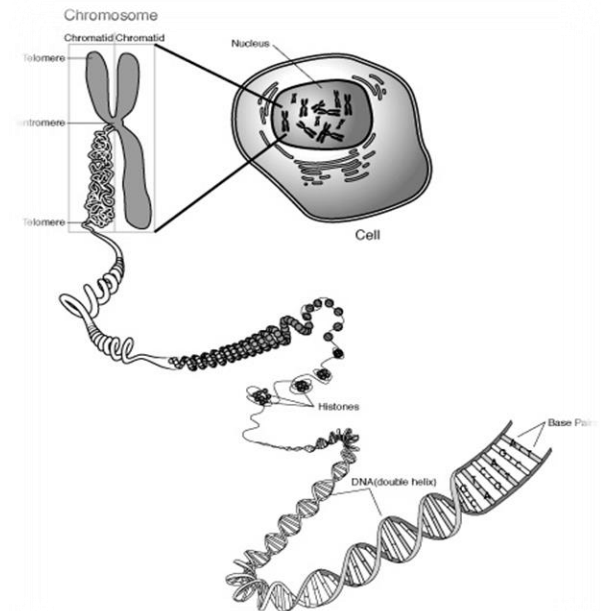
# JAK ŠEL ČAS V LÉKAŘSKÉ GENETICE

Co věděl Mendel, co my tušíme  
a snad už i něco víme...



## Vlohy versus

- DNA
- chromozomy
- geny

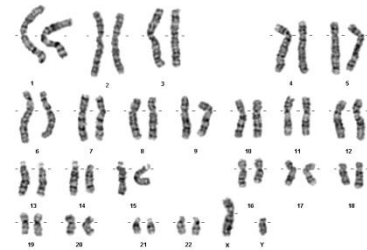


# GENETICKÉ PRACOVNÍŠTĚ

- **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**

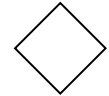




muž



žena



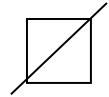
neznámé pohlaví



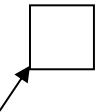
postižený



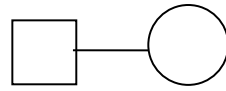
přenašeč



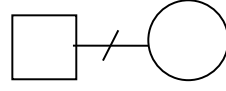
zemřelý jedinec



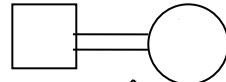
proband



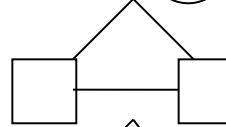
sňatek



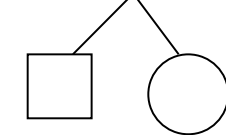
rozvod



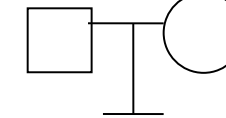
konsanguinita



monozygotní dvojčata



dizygotní dvojčata



žádné potomstvo



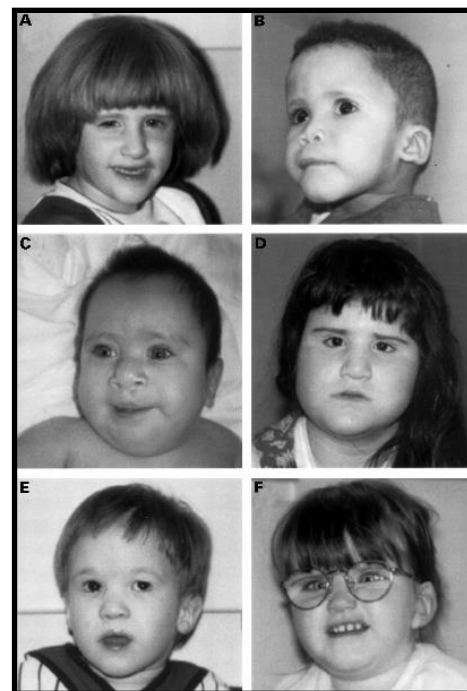
potrat



mrtvě narozené dítě

**Symbyly používané k zakreslení rodokmenů**

# KLINICKO-GENETICKÉ VYŠETŘENÍ



# CYTOGENETICKÁ VYŠETŘENÍ



# MOLEKULÁRNÍ CYTOGENETIKA

# MIKRODELEČNÍ SYNDROMY



# DNA DIAGNOSTIKA

# MONOGENNĚ PODMÍNĚNÁ ONEMOCNĚNÍ

- Cystická fibróza
- Spinální svalová atrofie
- Duchenneova svalová dystrofie
- Hemofilie
- Neurofibromatóza
- Myotonická dystrofie
- Dědičné neuropathie
- Huntingtonova choroba
- Dědičné nádorové syndromy
- Epilepsie - některé
- Intelektuální nedostatečnost
- Autismus – některé .....

# DNA DIAGNOSTIKA

- jeden gen – jedna varianta
- jeden gen mnoho variant
- více genů – mnoho variant
- stovky genů – mnoho variant
- tisíce genů.....všechny geny známé ve spojení s nemocemi

# MONOGENNĚ PODMÍNĚNÁ ONEMOCNĚNÍ

- Panely – desítky až stovky genů asociovaných s onemocněním
- WES / WGS – celoexomové / celogenomové sekvenování
- **Nálezy a jejich interpretace????**
- Varianty související/ pravděpodobně související s klinickou dg. pacienta
- Další varianty u probanda bez souvislosti se základní dg.
- **NÁHODNÉ A NEOČEKÁVANÉ NÁLEZY**

# 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
- pravděpodobně benigní
  
- nejasného významu
  
- pravděpodobně patogenní
- patogenní

predikčních programy SIFT a PolyPhen2 a PON-P2, NetGene2,  
Human Splicing Finder a GeneSplicer  
3D modely známých proteinových struktur

# VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ

Vzácným nazýváme onemocnění, které postihuje méně než

- 1 osobu z 2 000 v Evropě
- 1 osobu z 1500 v USA
- 1 osobu z 2 500 v Japonsku
- Ultra-vzácné onemocnění se projeví u méně než 1 z 50 000 osob
- Vzácných onemocnění je více než 6000

Se vzácným onemocněním žije asi 300 000 000 lidí na světě, 30 000 000 lidí v Evropě, 500 000 v ČR.

# SPECIALIZOVANÁ CENTRA

- Multioborové týmy poskytující komplexní péči



- Pacientské organizace



- ČAVO (3/2012)



česká asociace pro vzácná onemocnění



- Národní koordinační centrum pro vzácná onemocnění FN Motol (2012)

- Evropské referenční sítě – ERN (2017)



European Reference Networks



PARENT PROJECT CZECH REPUBLIC



# NÁRODNÍ SÍŤ CENTER VYSOCE SPECIALIZOVANÉ PÉČE O PACIENTY SE VZÁCNÝM ONEMOCNĚNÍM (ERN)

## [ERN ReCONNET](#)

vzácná onemocnění pojivové tkáně a pohybového aparátu

## [ERN RITA](#)

vzácná autoimunní a imunodeficientní onemocnění

## [ERN-SKIN](#)

vzácná a nediodagnostikovaná kožní onemocnění

## [ERN ERNICA](#)

vzácné vrozené vady

## [ERN EURACAN](#)

vzácná nádorová onemocnění dospělých

## [ERN EuroBloodNet](#)

vzácná hematologická onemocnění

## [ERN EURO-NMD](#)

vzácná nervosvalová onemocnění

## [ERN GUARD-HEART](#)

vzácná onemocnění srdce

## [MetabERN](#)

vzácná dědičná metabolická onemocnění

## [PaedCan-ERN](#)

vzácná dětská hemato-onkologická onemocnění

## [VASCERN](#)

vzácná multisystémová vaskulární onemocnění

## [ERN TransplantChild](#)

transplantace dětí (včetně HSCT, srdce, ledvin, jater, střev, plic a dospělých)



# NÁRODNÍ SÍŤ CENTER VYSOCE SPECIALIZOVANÉ PÉČE O PACIENTY SE VZÁCNÝM ONEMOCNĚNÍM (ERN)

## Endo-ERN

vzácná endokrinologická onemocnění

## ERN EpiCARE

vzácné a komplexní epilepsie

## ERN-RND

vzácná neurologická onemocnění

## ERN ERKNet

vzácná onemocnění ledvin

## ERN-BOND

vzácná onemocnění kostí

## ERN CRANIO

vzácné obličejové anomálie a vzácná onemocnění ušní, nosní, krční

## ERN eUROGEN

vzácná urogenitální onemocnění

## ERN-EYE

vzácná oční onemocnění

## ERN GENTURIS

syndromy s rizikem nádorového onemocnění

## ERN ITHACA

vzácné vrozené vývojové vady a vzácná postižení intelektu

## ERN-LUNG

vzácná respirační onemocnění

## ERN RARE-LIVER

vzácná hepatologická onemocnění

<https://vzacna-onemocneni.cz/vzacna-onemocneni/>

# PACIENTSKÉ ORGANIZACE - EDUKACE, OSVĚTA, ...

- Informační materiály
- Informační kampaně
- Odborné semináře a konference
- Rekondiční pobyty
- Terapeutické pobyty
- Vzdělávání a osvěta
- Sdílení a setkávání
- Podpora pacientů a rodin
- Podpora výzkumu
- Spolupráce při výuce studentů
- Mezinárodní spolupráce
- Paliativní péče
- Charitativní a benefiční akce
- Help - linky

# NOVOROZENECKÝ SCREENING

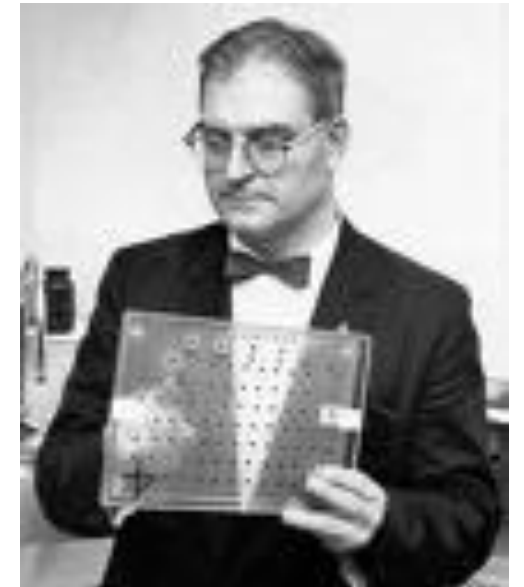
NS je aktivní celoplošné **vyhledávání choroby v jejím preklinickém stádiu**

Analýza suché kapky krve na filtračním papírku odebrané standardním způsobem z patičky novorozence

Zakladatel prof. Robert Gutrie 1916-1995

Screening fenylketourie USA od 1963

**2024 se v ČR vyšetřuje 20 nemocí**



<https://www.novorozeneckyscreening.cz/ov-co-je-novorozenecky-screening>



# LÉKAŘSKÁ GENETIKA

- Využití genetických analýz pro objasnění etiologie a prognózy onemocnění a pro genetické poradenství v rodině (**diagnostika a prevence**) se neustále rozšiřuje, využívá nové metody, nové technologie,...
- Méně, nikoli však nevýznamně, se výsledky genetických testů odráží přímo v cílené (personalizované) **léčbě** pacientů s geneticky podmíněným onemocněním.
- Neléčíme většinou nemoc, ale pacienta, který má často zcela unikátní příčinu nemoci.
- **U dědičných onemocnění vždy musíme myslet na to, co je důležité také pro příbuzné pacienta a samozřejmě pracovat i s etickými a psychologickými aspekty spojenými s problematikou dědičných nemocí.**

# 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 někdy včasná správná diagnóza umožní i včasnou specializovanou léčbu.

# LÉKAŘSKÁ GENETIKA

- Konzultace s klinickým genetikem
- Stanovení přesné klinické diagnózy (ve spolupráci s dalšími odborníky)
- Potvrzení klinické diagnózy na „molekulární úrovni“ (laboratorní vyšetření)
  
- Genetická prognóza pro rodinu:
- Jedná se o dědičnou nemoc?
- Je riziko opakování stejné nemoci v rodině?
- Kteří příbuzní mají riziko opakování stejné nemoci?
- Kterým příbuzným můžeme doporučit genetické poradenství a genetické laboratorní vyšetření?
- Umíme snížit riziko opakování nemoci v rodině? Jak?
  
- Nedirektivní postup – nabízíme rodině informace a možnosti vyšetření.
- Postup volí vždy rodina, genetik pomáhá realizovat vybraná vyšetření.

# LEGISLATIVA

- **Zákon 372/2011**
- **Zákon o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování**
- **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](http://www.slg.cz)**

# ZÁKON 373/2011

## Oddíl 6 - Genetická vyšetření

Genetické vyšetření lze nabízet nebo provést pacientovi pouze

- a) po podání informace o jeho účelu, povaze a dopadu na zdraví, včetně zdraví budoucích generací, a o rizicích neočekávaných nálezů pro pacienta a geneticky příbuzné osoby a
- b) na základě jeho písemného souhlasu nebo písemného souhlasu zákonného zástupce pacienta.



# ZÁKON 373/2011

- V případě, že z výsledků genetického vyšetření vyplývá diagnostický závěr, podle něhož lze předpokládat dopad na zdraví pacienta, včetně budoucích generací, nebo na zdraví geneticky příbuzných osob, doporučí poskytovatel pacientovi a dotčené geneticky příbuzné osobě poskytnutí genetického poradenství lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika, a to před a po vyšetření.

# GENETICKÉ PORADENSTVÍ

Úlohou genetického poradenství je poskytovat pacientům s geneticky podmíněným onemocněním, případně jejich příbuzným, dostatek informací o charakteru dědičné nemoci, o možnostech genetické diagnostiky a genetické prevence, o výši rizika opakovaného výskytu u dalších členů rodiny a o možnostech, jak toto riziko modifikovat.

# GENETICKÁ PREVENCE

- Genetické poradenství
- Zjištění příčiny nemoci u pacienta
- Presymptomatické nebo prediktivní genetické vyšetření rodinných příslušníků
- Prenatální nebo preimplantační genetické vyšetření
- Časná postnatální diagnostika – vyšetření dítěte neonatologem, novorozenecký screening, pravidelné sledování pediatrem

# LÉKAŘSKÁ GENETIKA

- Stále je výraznější využití genetických analýz pro objasnění etiologie a prognózy onemocnění a pro genetické poradenství v rodině (**diagnostika a prevence**).
- Méně, nikoli však nevýznamně, se výsledky genetických testů odráží přímo v cílené (personalizované) **léčbě** pacientů s geneticky podmíněným onemocněním.
- Neléčíme většinou nemoc, ale pacienta, který má často zcela unikátní příčinu nemoci.
- U dědičných onemocnění vždy zvažujeme etické a psychologické aspekty spojené s problematikou dědičných nemocí, informujeme o možnostech prenatálního a preimplantačního genetického testování...