

## Dědičné nemoci: praktická aplikace

- ✓ Genetická prevence: prenatální skríníng
- ✓ Genetické poradenství
- ✓ Genetická diagnostika

1

## Genetická prevence: prenatální skríníng

- ✓ Výpočet individuálního rizika
- ✓ Skríníng v 1. trimestru
- ✓ Skríníng ve 2. trimestru
- ✓ Integrovaný skríníng
- ✓ Ultrazvukové vyšetření ve 20. týdnu

2

## Skríníng v 1. trimestru

- ✓ Věk matky
- ✓ Ultrazvukové vyšetření v 11. - 13. t.g.: *změření délky gravidity, diagnostika některých vývojových vad, nuchální ztluštění, nosní kůstky, průtok ductus venosus*
- ✓ Hladiny markerů v mateřské krvi: těhotenský plazmatický protein A (PAPP-A), volná beta podjednotka těhotenského hCG: *při Downově syndromu bývá hladina volné podjednotky hCG zvýšená a hladina PAPP-A snižená*
- ✓ Počítačové vyhodnocení individuálního rizika: *indikace k dalším specializovaným vyšetřením*
- ✓ Při pozitivním výsledku je ženě nabídnuto invazivní vyšetření (*choriové klky, buňky amniové tekutiny*), při dubiozním výsledku se nabízí neinvazivní vyšetření (*volná fetální DNA*)

3

## Screening ve 2. trimestru

- ✓ Vyšetření biochemických markerů („triple test“) - alfafetoprotein (AFP), nekonjugovaný estriol (uE3) a choriový gonadotropin (HCG): *zvýšené hodnoty AFP jsou nalézány u vrozených rozštěpových vad plodu nekrytých kůží, snížené hodnoty AFP a zvýšené hodnoty hCG u plodů s Downovým syndromem; hladiny uE signalizují riziko těhotenství a některé další syndromy*
- ✓ Počítačové vyhodnocení individuálního rizika: *indikace k dalším případným vyšetřením a sledování*

4

## Integrovaný (sekvenční) skrining

- ✓ Počítačová integrace výsledků za oba trimestry, *konečný výpočet individuálního rizika*
- ✓ Zpřesnění odhadů rizik předchozích vyšetření
- ✓ Následuje ultrazvukové vyšetření ve 20. t.g. s cílem identifikovat možné další VVV

5

## Prenatální skrining

- ✓ Původně zacílen na prevenci Downova syndromu
- ✓ Postupně obohacen o prevenci dalších aneuploidií, vybraných VVV a dalších rizik ohrožujících plod
- ✓ Na pozitivní výsledky navazují specializovaná genetická i negenetická vyšetření

6

## Genetické poradenství

Organizace lékařské péče v oblasti klinické genetiky

- ✓ *Oddělení lékařské genetiky u fakultních nemocnic*
- ✓ *Ambulantní specialisté (soukromé genetické ambulance)*
- ✓ *Zázemí specializovaných laboratoří*

7

## Cíle klinicko-genetického poradenství

- ✓ Stanovit přesnou klinickou - syndromologickou diagnózu
- ✓ Vyslovit genetickou prognózu, tj. riziko opakování pro další rodinné příslušníky
- ✓ Stanovit prognózu, tj. informovat o možnostech terapie a ovlivnění délky života
- ✓ Doporučit/indikovat preventivní opatření
- ✓ Snížit stres rodiny

8

## Pacienti genetických poraden

- ✓ Známé riziko nebo zátěž v rodině: *rodiny s výskytem monogenního dědičného onemocnění, chromozomální aberace, VVV*
- ✓ Těhotné ženy se zvýšeným rizikem postižení plodu: *identifikované prenatálním skríníngem, ženy užívající léčiva v průběhu těhotenství, ženy s infekčním onemocněním, ženy po ozáření*
- ✓ Páry léčené pro poruchu reprodukce
- ✓ Dárci gamet
- ✓ Příbuzenské sňatky
- ✓ Osoby se zvýšeným rizikem indukovaných mutací
- ✓ Pacienti s onkologickým onemocněním

9

## Specifikum klinické genetiky

*Klinický genetik nevyšetřuje jen pacienta, ale celou rodinu*

10

## Genetická diagnostika

- ✓ Klinická (diferenciální) diagnostika
- ✓ Klinicko-genetická (genealogická) diagnostika
- ✓ Laboratorní (cytogenetická, molekulární) diagnostika
- ✓ Preimplantační genetická diagnostika (PGD)

11

## Laboratorní diagnostika DO

- ✓ Cytogenetická diagnostika (*karyotyp, FISH, CGH*)
- ✓ Molekulární diagnostika (*sekvenování, GWAS markery*)

12

## Molekulární diagnostika: samostatně vyšetřovaná AR DO

- ✓ Identifikace heterozygotů
- ✓ Nejčastější mutace v naší populaci
- ✓ Cystická fibróza (1/25), spinální muskulární atrofie (1/30) a prelinguální hluchota (1/40)
- ✓ Další choroby s výskytem 1/40: fenyktonurie a adrenogenitální syndrom - léčitelné a provádí se novorozenecký skrínig

13

## Molekulární diagnostika

- ✓ Masivní vyšetření heterozygotnosti u AR DO: carrier test
- ✓ Indikace: *poruchy plodnosti, dárcovství pohlavních buněk a embryí*
- ✓ Přenašečství více než 830 nejčastějších mutací 77 genů způsobujících přes 60 AR DO (cystická fibróza, spinální svalová atrofie, vrozené vady metabolismu, poruchy zraku a sluchu, choroby pohybového aparátu a kůže.
- ✓ panel „CZECANCA“ (CZEch CAncer paNel for Clinical Application 226 genů asociovaných s dědičnými nádorovými onemocněními)

14

## Molekulární diagnostika: neinvazivní vyšetření plodu

- ✓ Vyšetření volné fetální DNA v mateřské krvi
- ✓ Alternativa k aminocentéze a vyšetření choriových klků na základě výsledků prenatalního skrínig

15

## Molekulární diagnostika: invazivní vyšetření plodu

- ✓ Využitím amnioPCR se doba vyšetření zkrátila na několik hodin
- ✓ Kompletní vyšetření karyotypu (všechny typy změn) trvají déle, ale stále se využívají

16

## Preimplantační genetická diagnostika

- ✓ V kontextu asistované reprodukce (punkce blastocysty po IVF)
- ✓ Diagnostika u embryí: cílená na základě rodinné anamnézy nebo skrining nejčastějších mutací u darovaných embryí
- ✓ Metodika: PCR a vazebná analýza dvou a více STR markerů nebo SNP (karyomapping)
- ✓ Selektce embryí

17

## STR vazebná analýza: princip



18

## Preimplantační genetická diagnostika

- ✓ Možnost aktivního kauzálního přístupu k řešení genetických problémů v rodinách
- ✓ Řešení obav z neúspěšné reprodukce, redukce stresu v rodinách, eticky přijatelná řešení pro větší část populace

19