

Dědičné nemoci: praktická aplikace

- ✓ Genetická prevence: prenatalní skríníng, prenatalní diagnostika
- ✓ Genetické poradenství
- ✓ Genetická diagnostika

1

Genetická prevence: prenatalní 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
- ✓ Snižit 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, exomové sekvenování*)

12

Využití genetického testování

522 S. K. DELANEY ET AL.

Table 1. Summary of genetic testing.

Test type	Purpose description	Current example(s)
Diagnostic testing	To precisely identify a disease and assist in clinical decision-making	Creatine kinase (CK) level testing for Duchenne muscular dystrophy
Predictive testing	To predict the likelihood of developing a disease	HTT gene test for Huntington disease; BRCA gene testing for breast cancer
Carrier testing	To understand the likelihood of passing a genetic disease to a child	CFTR gene testing for cystic fibrosis
Prenatal testing	To identify disease in a fetus	Expanded alpha-fetoprotein (AFP) for risk of neural tube defects, such as spina bifida and Down syndrome
Newborn screening	To determine if a newborn has a disease known to cause problems in health and development	All states must screen for at least 21 disorders by law, and some states test for 30 or more. Metabolic (e.g. classic galactosemia (GALT)), endocrine (e.g. congenital hypothyroidism) and other disorders tested
Pharmacogenomics (PG) testing	To determine the optimal drug therapy and dose given a person's metabolic response	The vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) test for likely response to the anticoagulant warfarin. TPMT gene testing for likely response to thiopurine immunosuppressive therapies
Research testing	To contribute to our understanding of underlying cause of disease	Genome-wide association studies (GWAS) to determine the association of a variant with a trait

13

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: fenyketonurie a adrenogenitální syndrom - léčitelné a provádí se novorozenecký skrining

14

Molekulární diagnostika

- ✓ Masivní vyšetření heterozygotnosti u AR DO: carrier testy (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).
- ✓ Nádorová onemocnění
Panel „CZECANCA“ (CZEch CAncer paNel for Clinical Application):
226 genů asociovaných s dědičnými nádorovými onemocněními
- ✓ Exomové sekvenování (včetně plodové DNA)

15

Skrining v 1. trimestru

- ✓ Věk matky
- ✓ Ultrazvukové vyšetření v 11. - 13. t.g.: změření délky krávnice, diagnostika některých vývojových vad, nuchální ztlustění, 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 snižena
- ✓ Positivně vyhodnocení individuálního rizika: indikace k dalšímu specializovanému vyšetření
- ✓ Při pozitivním výsledku je ženě nabídnuto invazivní vyšetření (choriové klky, buňky amniové tekutiny); při dubiozním výsledku („šedá zóna“) se nabízí neinvazivní vyšetření (volná fetální DNA)

16

Molekulární diagnostika: neinvazivní vyšetření plodu

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

17

Molekulární diagnostika: invazivní vyšetření plodu

- ✓ Využitím amnioPCR se doba vyšetření zkrátila na několik hodin
- ✓ Následné kompletní vyšetření karyotypu: všechny typy změn, trvá déle

18

Molekulární diagnostika: neinvazivní vyšetření plodu

JAMA | Original Investigation

Rapid Whole-Genomic Sequencing and a Targeted Neonatal Gene Panel in Infants With a Suspected Genetic Disorder

Jill L. Maron, MD, MPH; Stephen Kingmore, MD; Bruce D. Gelb, MD; Jerry Vockley, MD, PhD; Kristen Wigby, MD; Jennifer Bragg, MD; Annemarie Stroustrup, MD, MPH; Brenda Poindexter, MD, MS; Kristen Suhrie, MD; Jae H. Kim, MD, PhD; Thomas Diacovo, MD, PhD; Cynthia M. Powell, MD, MS; Andrea Trembath, MD, MPH; Lucia Gaidugi, PhD; Katarzyna A. Elsworth, PhD; Dallas Reed, MD; Anne Kurfess, MPH; Janis L. Breeze, MPH; Ludovic Trinquart, PhD; Jonathan M. Davis, MD

IMPORTANCE Genomic testing in infancy guides medical decisions and can improve health outcomes. However, it is unclear whether genomic sequencing or a targeted neonatal gene-sequencing test provides comparable molecular diagnostic yields and times to return of results.

➤ Multimedia
➤ Supplemental content

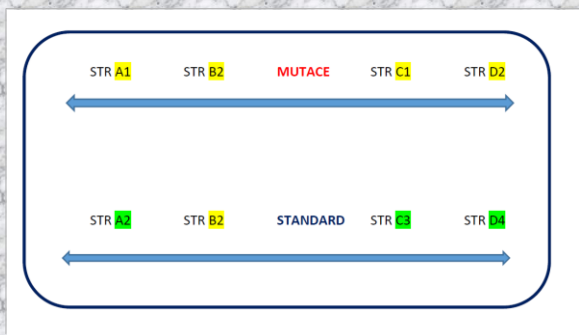
19

Preimplantační genetická diagnostika

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

20

STR vazebná analýza: princip



21

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

22