

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

OLG FN Brno

LF a PŘF MU

2017

Renata Gaillyová

Lékařská genetika

- **Charakteristika, historie a současný stav oboru**
- **Genetická vyšetření – indikace, postup**
- **Pacienti genetických poraden**
- **Genetické poradenství**
- **Genetická prognóza**
- **Informovaný souhlas**
- **Etické a právní aspekty v lékařské genetice**
- **Prediktivní a presymptomatické testování**

Lékařská genetika

se snaží odhalovat příčiny závažných dědičných onemocnění, nabízí primární a sekundární genetickou prevenci.

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.

Historická data

- J. G. Mendel - zakladatel vědního oboru
- 1865 „Mendelovy zákony“

1865

**8. února
a 8. března
přednáší
Gregor
Mendel
výsledky
svých
výzkumů
s křížením
rostlin**

Historie - CZ

- **1915 založena eugenická společnost**
- **1939-1945**
- **II. světová válka**
- **Rassenhygiene**
- **1948 totalita**
- **Lysenko**
- **Genetika označena za buržoazní pavědu**

Historie

- **1944 - funkce DNA**
- **1953 - struktura DNA**
- **1956 - 46 chromosomů u člověka**
- **1957 - léčba fenylketonurie**
- **1959 - M. Down - 47, XX, +21**

Historie - CZ

- 60. léta - založeno několik genetických laboratoří
- 1965 - 100. výročí Mendelových zákonů
- 1967 Společnost lékařské genetiky
- 1967 – Věstník MZ – lékařská genetika uznána jako samostatný obor
- 1968... – normalizace – likvidace odborníků (prof. Sekla, prof. Brunecký, prof. Laxová...) popírána jedinečnost člověka, zatajovány skutečnosti o znečištění životního prostředí, útlum výuky..
- Postupný rozvoj oboru, síť genetických poraden, rozvoj laboratoří, výuka

1965

**Brno –
Janáčkovo
divadlo
Konference
k oslavě 100.
výročí od
zveřejnění
Medelových
objevů**

Historie - CZ

- **2012 – Mendel 190**
- **2015 – Mendel 150 – Mendelův odkaz, 150 let génia genetiky**
- **2016 – Mendel is back**

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 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.**

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.

Dědičná onemocnění

- **Vyrovnaní 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**

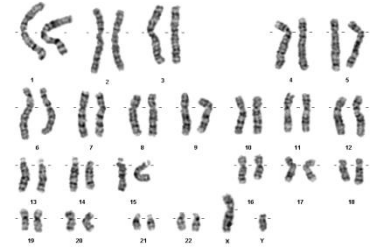
Lékařská genetika

**Medicína pro minulou, současnou
a budoucí generaci**

Charakteristika oboru lékařská genetika

- **Interdisciplinární spolupráce**
- **Preventivní medicína**
- **Nedirektivní přístup**
- **Informace získáváme od pacienta, jeho rodiny, ze zdravotní dokumentace a doplňujeme genetické analýzy**
- **Snažíme se předat maximální množství informací rodině/pacientovi**
- **Informovaný souhlas rodiny-pacienta**
- **Vyšetřovací postup volí rodina/pacient**

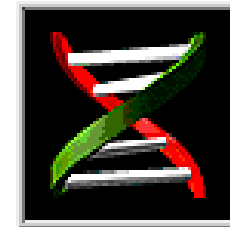
Genetická onemocnění



- Vrozené chromosomové aberace

- Monogenně podmíněné nemoci

- Mitochondriální choroby



- Polygenně a multifaktoriálně dědičná onemocnění



Genetické pracoviště

- **Genetická poradna - ambulance**
- **Genetické laboratoře**
- **Laboratoře cytogenetické** (prenatální, postnatální, molekulárně cytogenetické, onkocytogenetické)
- **Laboratoře DNA/RNA diagnostiky** (monogenně podmíněná onemocnění, onkogenetika, identifikace jedinců..)

Genetická konzultace Shormáždění informací

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

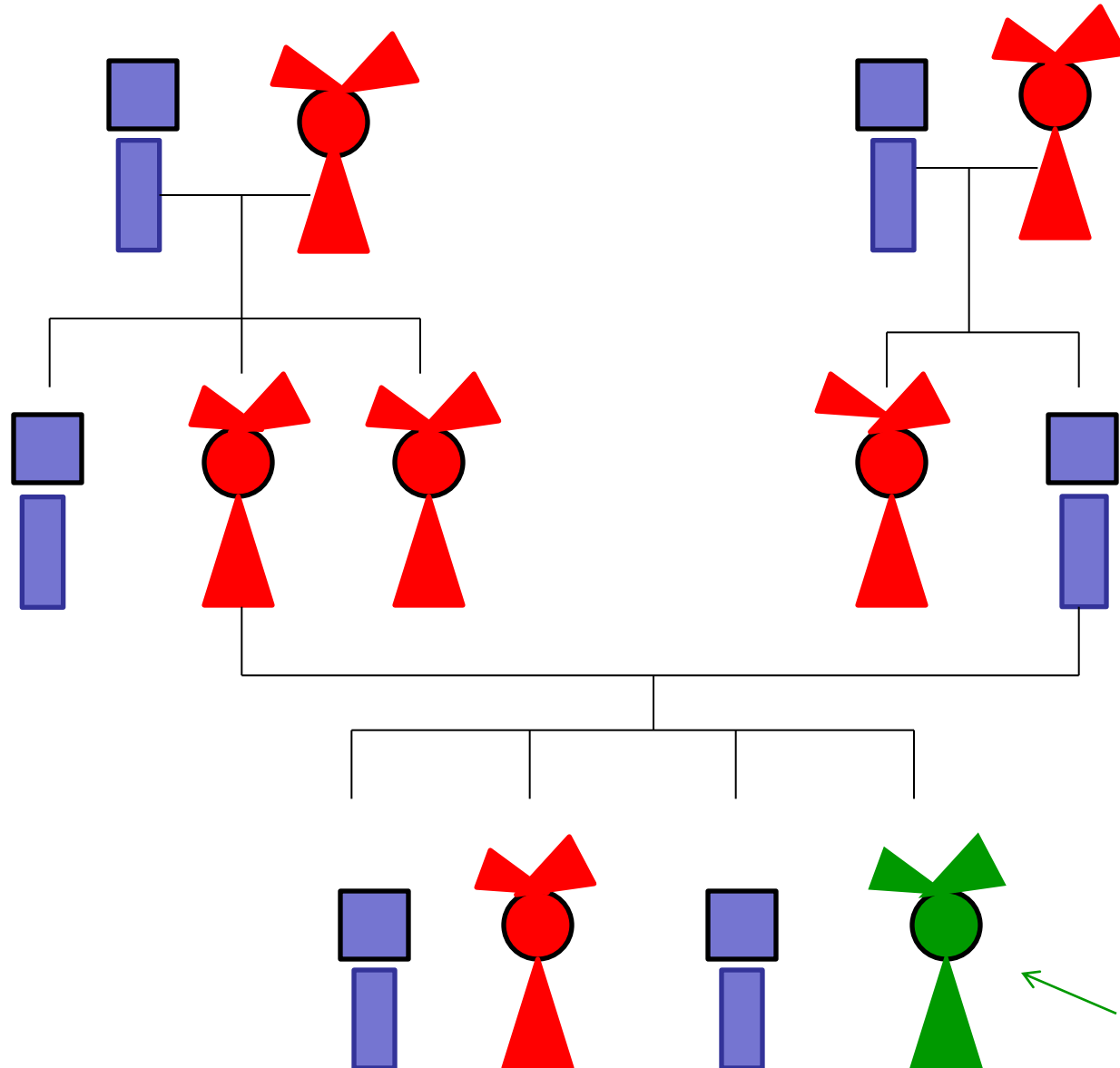
Klinickogenetické vyšetření


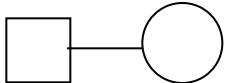

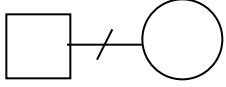

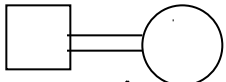


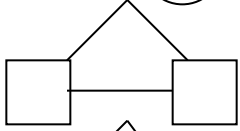


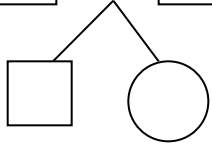

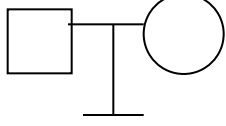
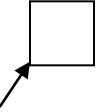


- **Somatické odchylky - stigmatizace**
- **Vrozené vývojové vady**
- **Psychomotorický vývoj**
- **Mentální retardace**
- **Dermatoglyfy**

Pozorování

Genealogie

sestavení rodokmenu

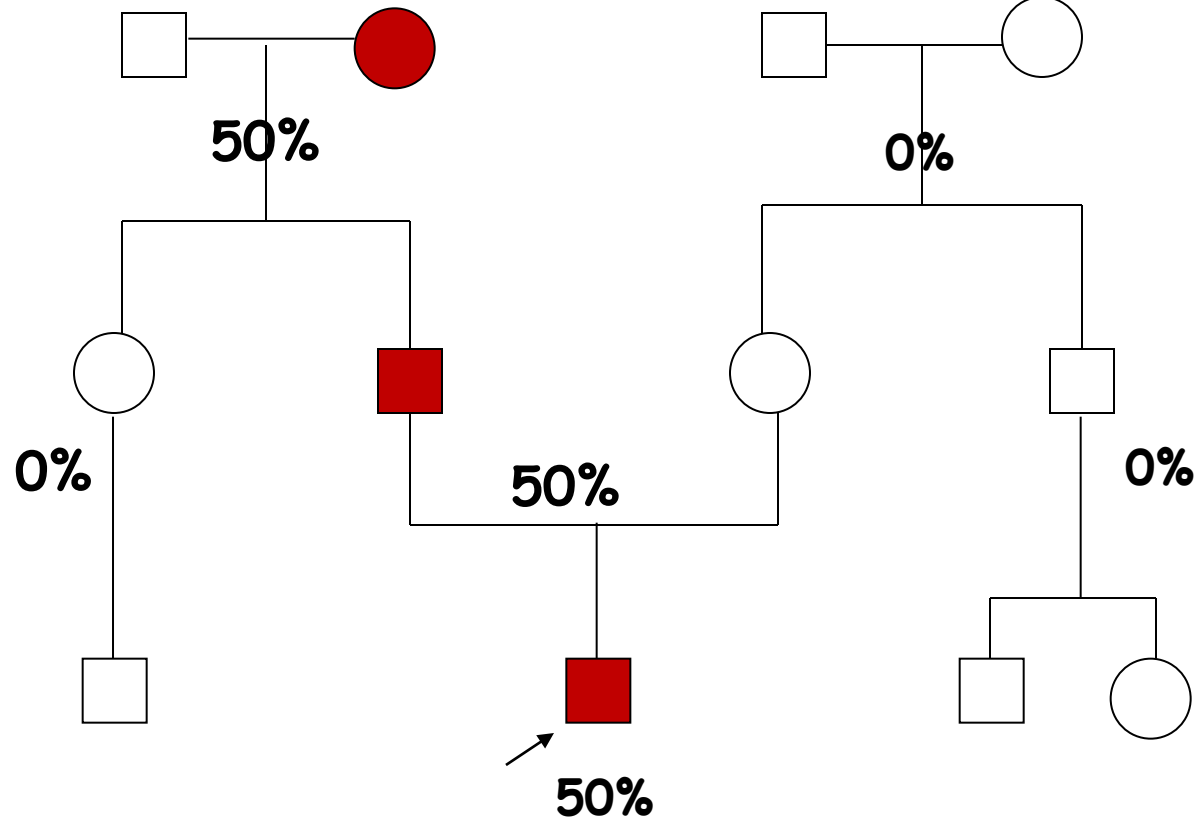
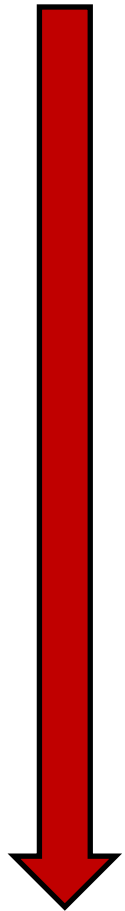


	muž		sňatek
	žena		rozvod
	neznámé pohlaví		konsanguinita
 	postižený		monozygotní dvojčata
 	přenašeč		dizygotní dvojčata
	zemřelý jedinec		žádné potomstvo
	proband		potrat
			mrtvě narozené dítě

Symbyly používané k zakreslení rodokmenů

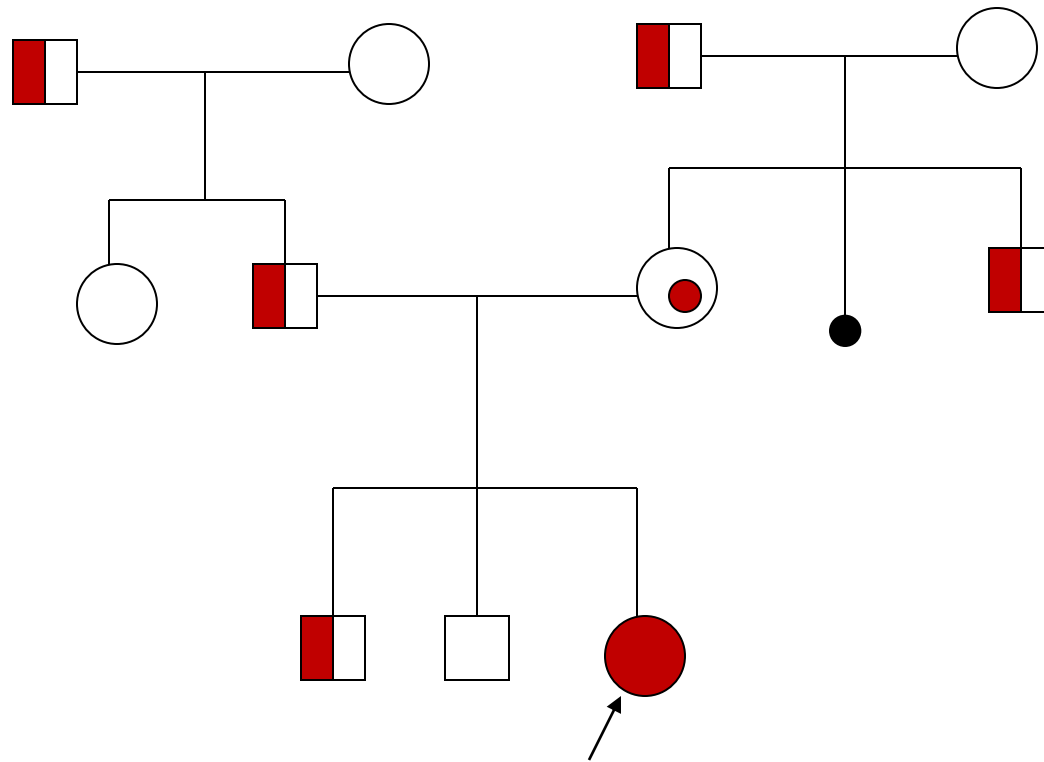
Autosomálně dominantní dědičnost

riziko onemocnění potomka



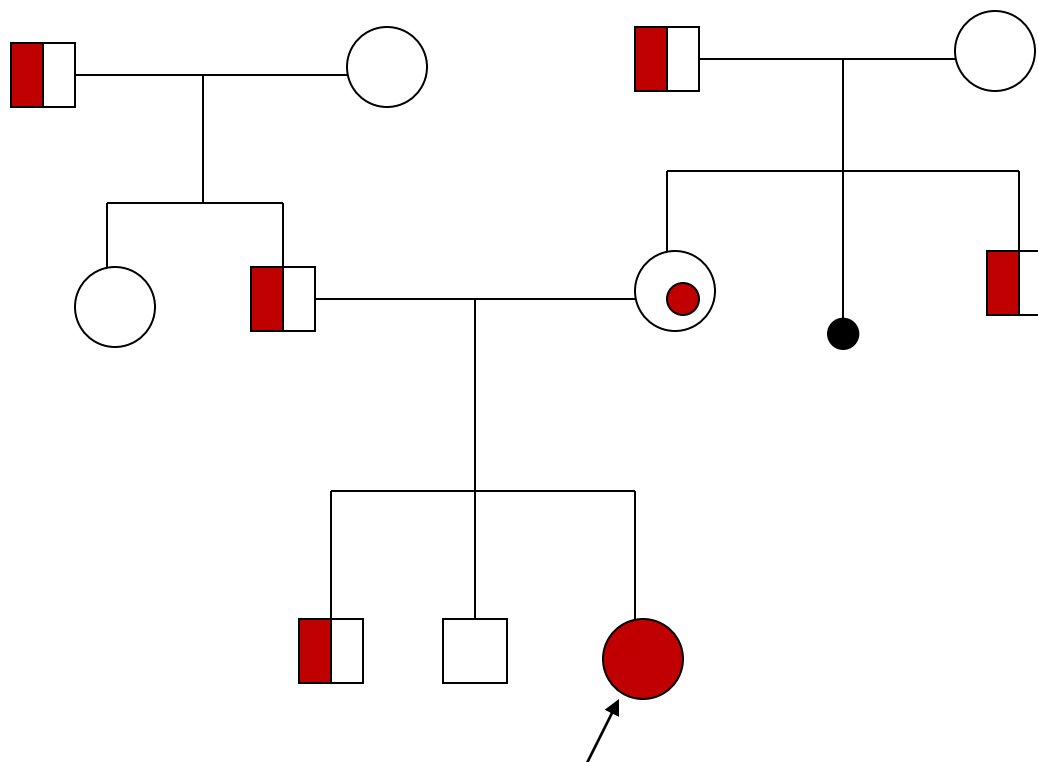
Rodokmen

Autosomálně recesivní dědičnost



Autosomálně recesivní dědičnost

Riziko pro sourozence



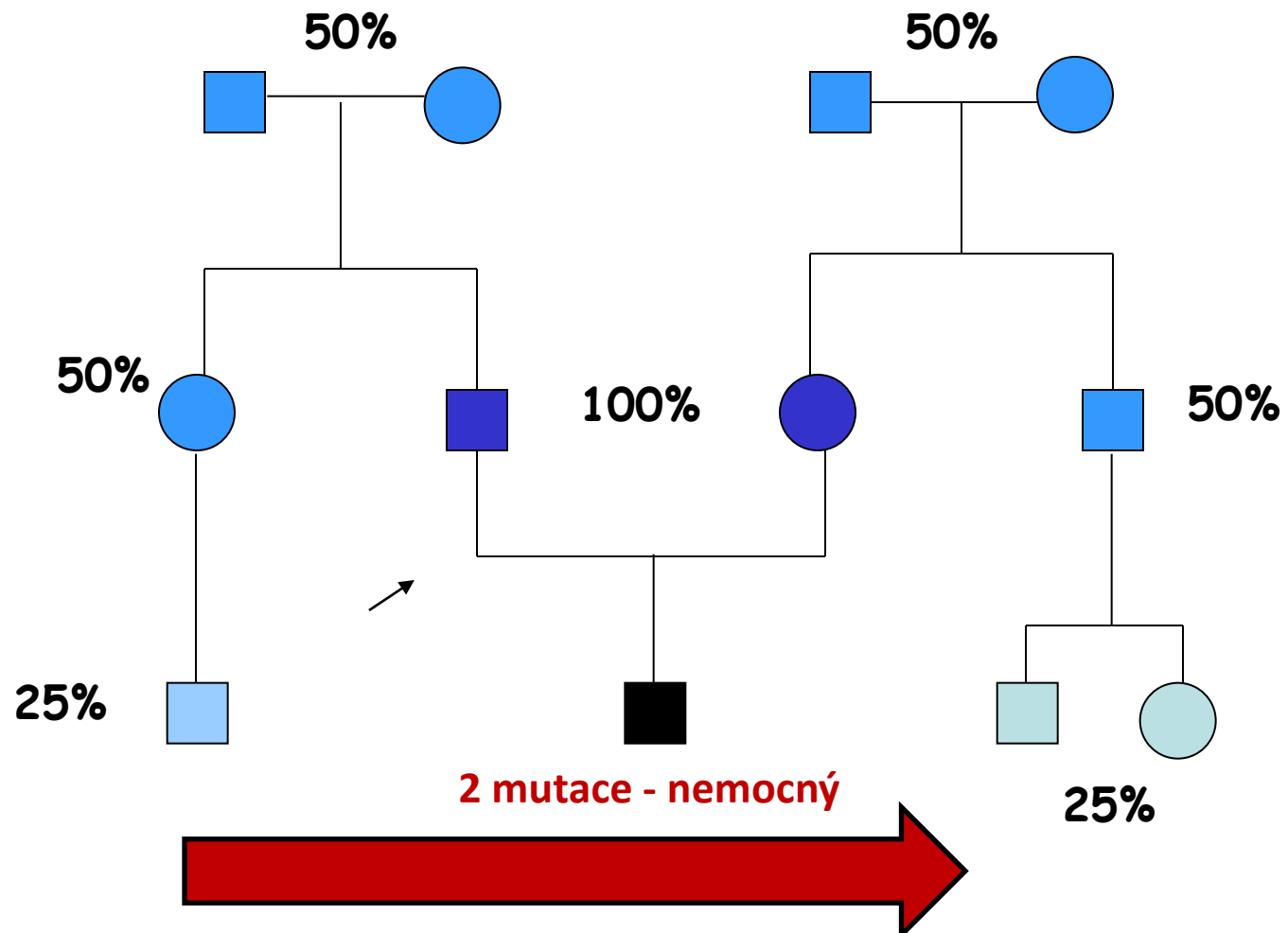
Riziko onemocnění pro sourozence nemocného – 25%

Riziko přenašečství pro sourozence nemocného – 50%

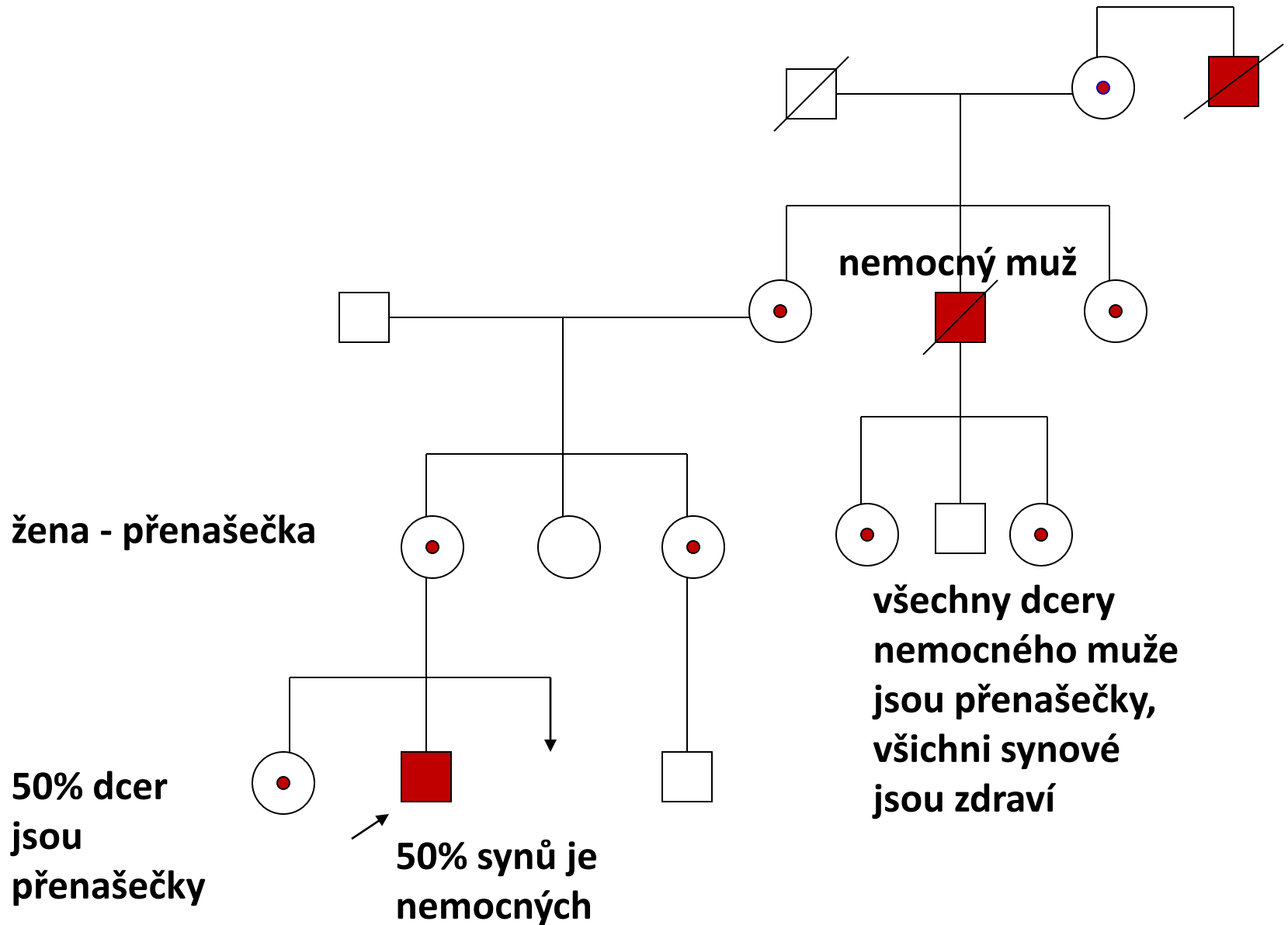


Autosomálně recesivní dědičnost

riziko nosičství mutace



Rodokmen - X-recesivně vázaná dědičnost riziko pro děti



Laboratoře cytogenetické

Laboratoře cytogenetické

- **Prenatální cytogenetika**
- **Postnatální cytogenetika**
- **Molekulární cytogenetika**
- **Onkocytogenetika**

Mílníky v lidské cytogenetice

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

DNA analýza

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, MLPA, NGS

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

Molekulární biologie

- **Metodiky využívané stále více v laboratorní praxi mnoha oborů**
- **Využití v klinické genetice je jednou z možností využití metod molekulární biologie**

Diagnostika chorob na molekulární úrovni

- Stále se rozšiřuje počet onemocnění s objasněnou molekulární podstatou
- Stále se zvyšuje počet onemocnění s možností DNA diagnostiky
- Stále se rozšiřuje spektrum metod využívaných v DNA diagnostice - při vyhledávání patologických sekvenčních variant, které mohou být příčinou závažných dědičných onemocnění
- Stále je obtížnější interpretace velkého množství dat, které díky novým technologiím můžeme získat

DNA analýza dědičných onemocnění

- **Diagnostické testy – potvrzení klinické diagnózy na molekulární úrovni, případně potvrzení segregace patologické alely v rodině**
- **Prediktivní testování – testování dispozice**
- **Presymptomatické testování – onemocnění s pozdním nástupem klinických příznaků, onkologie**
- **Prenatální testy**

Molekulárně genetické vyšetření

- **Protokolární postupy – cílené vyšetření vysoce suspektního onemocnění**
- **Pokud možno přesná klinická dg.**
- **Informovaný souhlas**
- **Interdisciplinární spolupráce**
(klinický lékař, klinický genetik, molekulární biolog, pacient)
- **Genetické poradenství před prováděným molekulárně genetickým vyšetřením a při předání – interpretaci výsledku vyšetření**

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

Genetické poradenství a genetické testování

- Vyšetření na molekulární úrovni by vždy mělo doprovázet **genetické poradenství**
- Diagnostika na molekulární úrovni musí být vždy prováděna s **informovaným souhlasem** pacienta nebo jeho zákonného zástupce
- Výsledek molekulárně genetického vyšetření by měl být vždy **interpretován erudovaným lékařem – klinickým genetikem**

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

Cíl genetického poradenství

**Stanovit přesnou klinickou diagnosu
a na jejím základě vyslovit pro danou rodinu
genetickou prognosu se všemi důsledky**

Genetické poradenství genetická prognóza

- **Povaha a důsledky postižení**
- **Riziko opakování onemocnění v rodině**
- **Možnost dalšího vyšetření nyní nebo v budoucnu**
- **Možnosti dalších vyšetření před graviditou nebo v těhotenství - prenatální vyšetření**
- **Doporučení sledování a léčby u specialistů**
- **Informace a kontakty na svépomocné organizace, specializovaná pracoviště a instituce**

**Hlavním cílem genetické konzultace
a genetického vyšetření je pomoci rodině
porozumět a vyrovnat se
s genetickým onemocněním,**

**ale ne redukovat výskyt geneticky
podmíněných onemocnění v populaci!**