

Lékařská genetika v denní praxi

Jan Všeticka

Genetika Ostrava s.r.o.

Kořenského 12, Ostrava – Vítkovice

www.geneticka-ambulance.cz

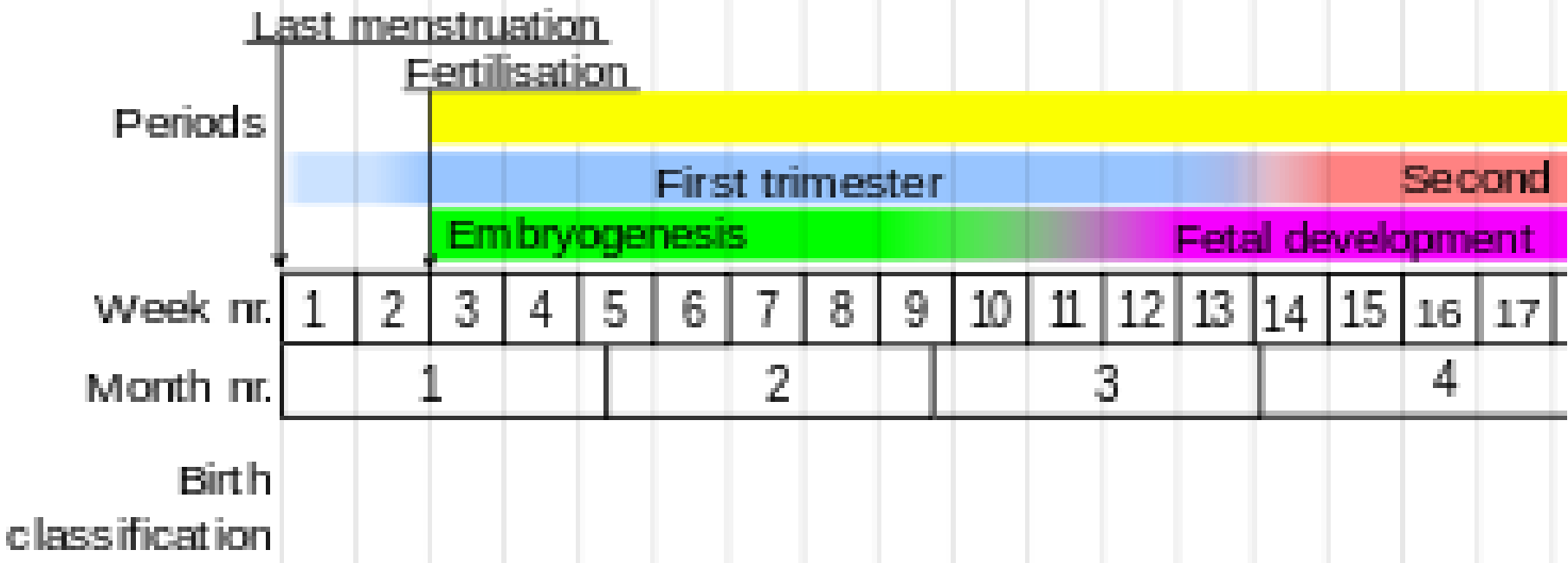
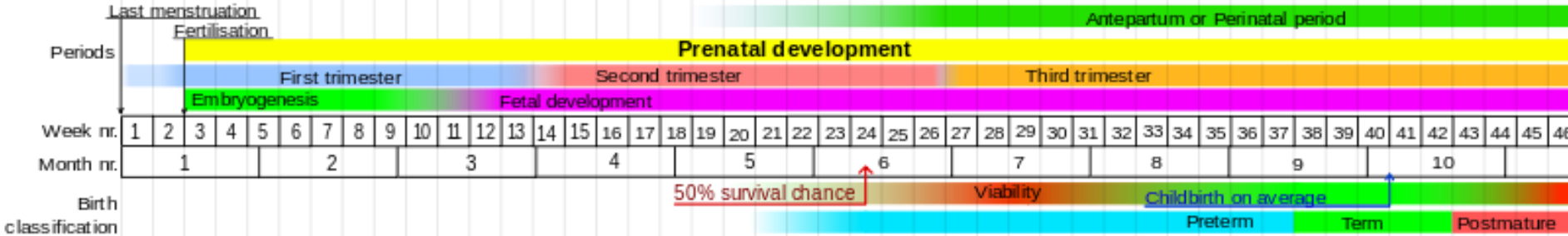
Co na genetice vyšetřujeme?

- Pacienty (probandy) s **vrozenými vadami nebo dědičnými nemocemi**
- **Zátěž** v rodokmenech
- Konzultace pro **prenatální diagnostiku** vad, indikace prenatálních vyšetření (amniocentéza, CVS, UZ), indikace umělého ukončení těhotenství
- **Reprodukční genetika - sterility, páry s opakovanými potraty, dárci gamet**
- Posuzování **rizika zevních faktorů** v těhotenství (léky, RTG, infekce atd.)


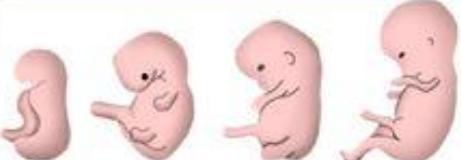
Vrozené vady podle příčin

- Každá těhotná žena má riziko **5%**, že se jí narodí dítě s vrozenou vadou (tzv. **populační riziko vad**)
- Vady z **neznámé příčiny** – 50%
- **Zevní faktory** (teratogenní) – 5-10%
 - Léky, chemikálie – 2%
 - Infekce – 2%
 - Nemoci matky – 2%
 - Fyzikální faktory (RTG, hyperpyrexie) – 1%
- **Geneticky podmíněné** – 30-40%
 - Chromozomové aberace – 6%
 - Monogenní – 7,5%
 - Multifaktoriálně podmíněné (polygenní) – 20-30%

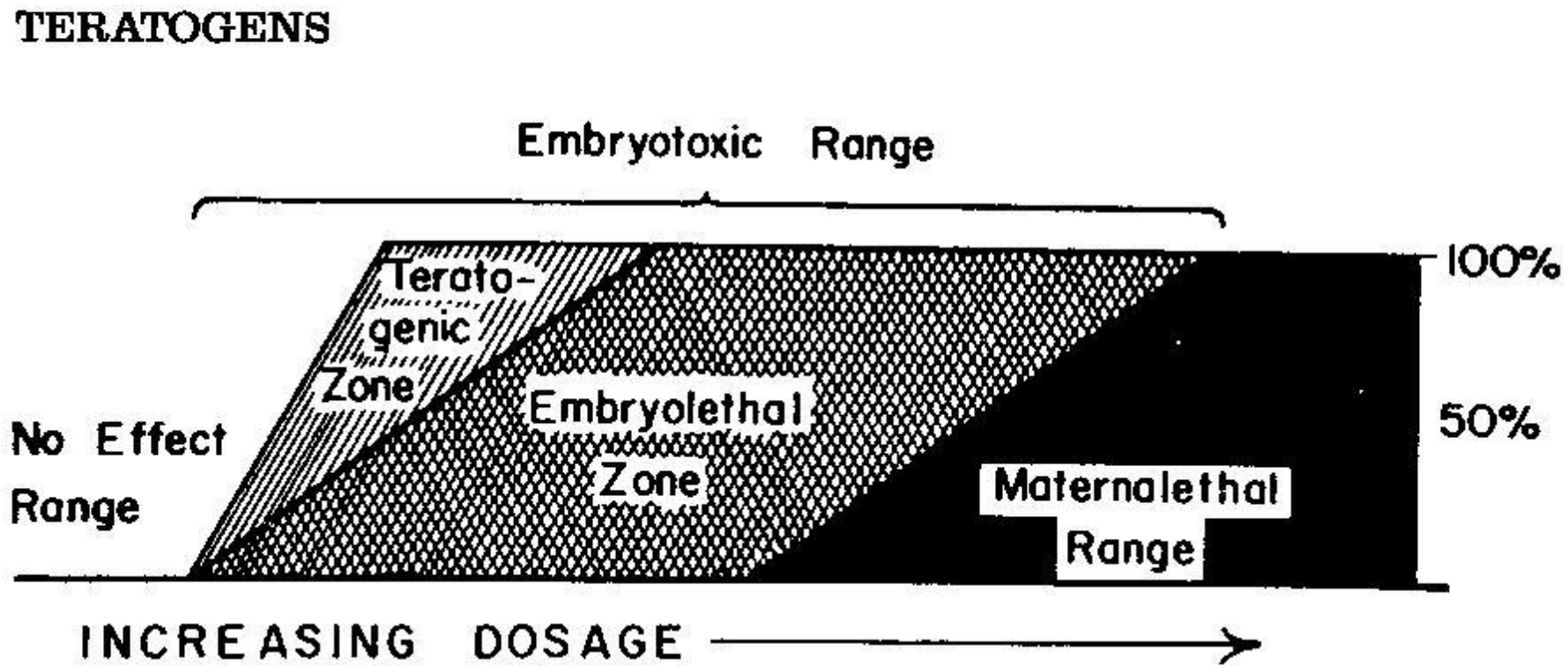
Zevní faktory - teratologie



Citlivá období vývoje

Period of dividing zygote, implantation & bilaminar embryo (weeks 1-2)	Embryonic period (weeks 3-8)	Fetal period (weeks 9-38)
		Continued Growth → Full term
Usually not susceptible to teratogens		Central Nervous System
	Heart	
	Arms	
	Eyes	
	Legs	
	Teeth	
	Palate	
	External Genitalia	
Ear		
Prenatal Death	Major Morphological Abnormalities	Physiological Defects & Minor Morphological Abnormalities

Závislost na dávce



Léky a chemikálie

- Alkohol – fetální alkoholový syndrom (FAS)
- Thalidomid
- Antiepileptika – valproát (poruchy uzávěru neurální trubice), carbamazepin (srdeční vady)
- Warfarin
- Lithium

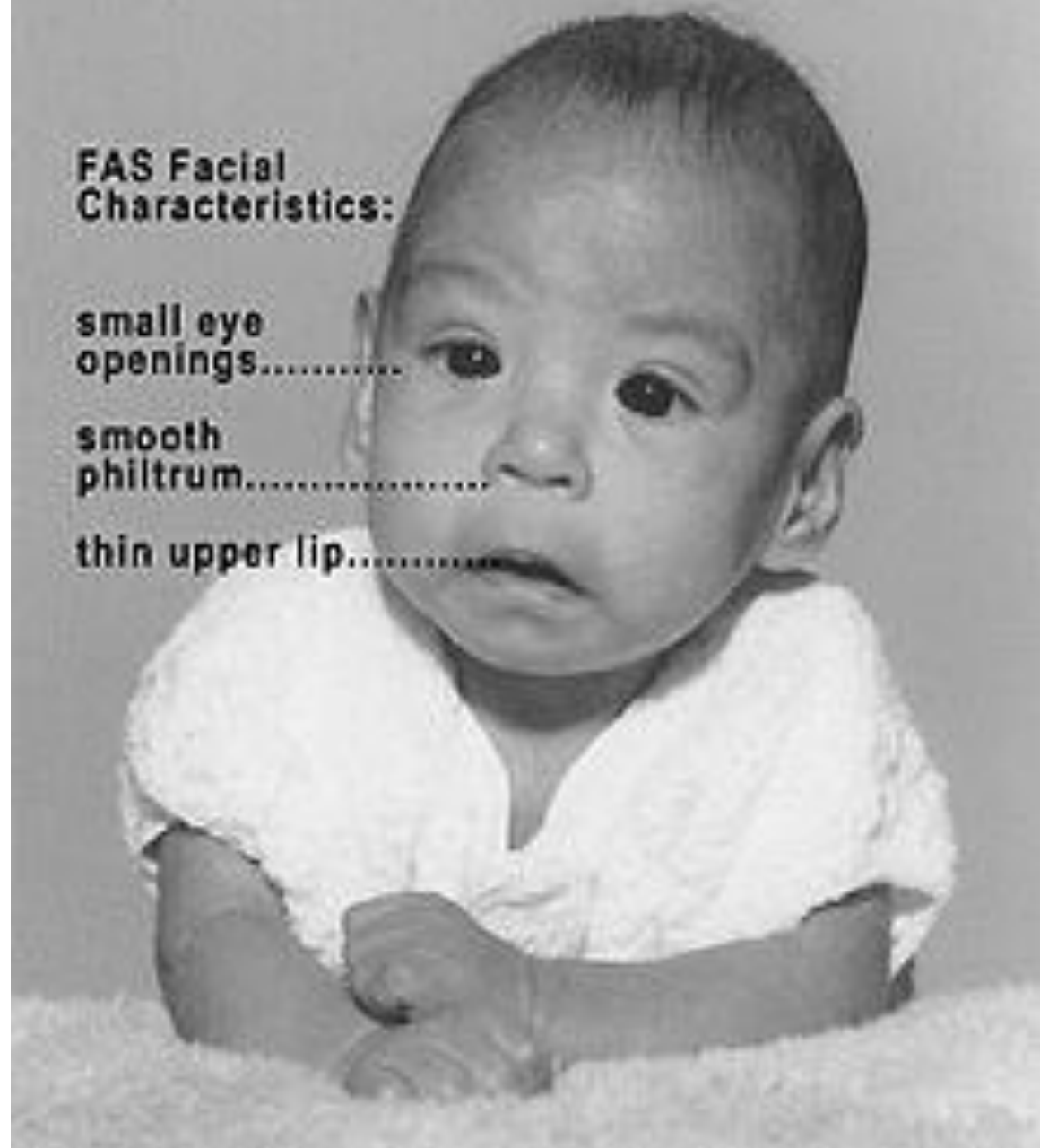
Baby with Fetal Alcohol Syndrome

FAS Facial Characteristics:

small eye openings.....

smooth philtrum.....

thin upper lip.....





Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

- Zatím nejsou podezřelé z teratogenity v I. trimestru
- Ale vývojová toxicita – zvýšené riziko spontánního abortu, nízké porodní hmotnosti (IUGR), prematurity
- **Neonatální serotoninový syndrom:**
 - poruchy adaptace
 - příznaky z vysazení
 - respirační distress
 - persistující pulmonární hypertenze

Nesteroidní antiflogistika

- Blokují implantaci blastocysty
- Snad zvýšené riziko potratu
- Jasně teratogenní účinky zatím nezjištěny
- Kontraindikace ve III. trimestru:
 - předčasný uzávěr ductus Botalli, persistující pulmonární hypertenze
 - inhibice porodních stahů – protražovaný porod

Antibakteriální léky

- Většina antibiotik bez zvýšeného rizika vad
- **Tetracykliny** – vliv na osifikaci – ale až od 5. měsíce, předtím riziko vad nezvyšují
- **Trimethoprim** – snad zvýšené riziko poruch uzávěru neurální trubice a srdečních vad (podávat současně kys. listovou)
- **Sulfonamidy** – bez zvýšeného rizika
- **Chinolony** – zdá se, že bez zvýšeného rizika
- **Virostatika** nejsou teratogenní, doporučuje se podávat

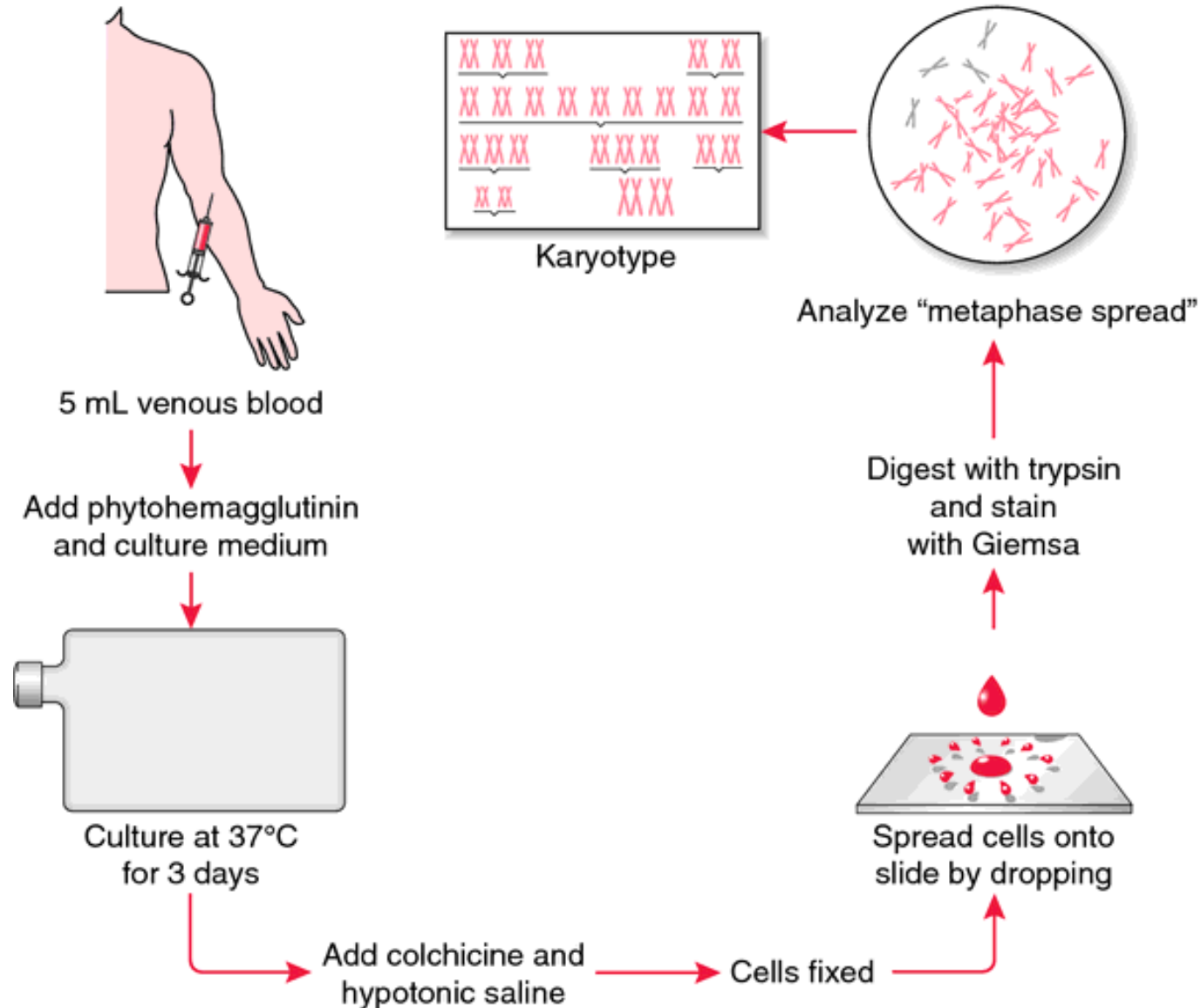
Posuzování rizika léků v těhotenství

- Komplexní záležitost – vliv nemoci samotné, výskyt komplikací, horečky, kombinace léků, operace
- Důležitější než technické stanovení rizika je konzultace v konkrétním případě:
 - někdo se obává i lehce zvýšeného rizika
 - jiný toleruje i relativně vysoké riziko
- Zajištění příslušné a cílené prenatální péče a diagnostiky – screening, UZ, vedení porodu atd.

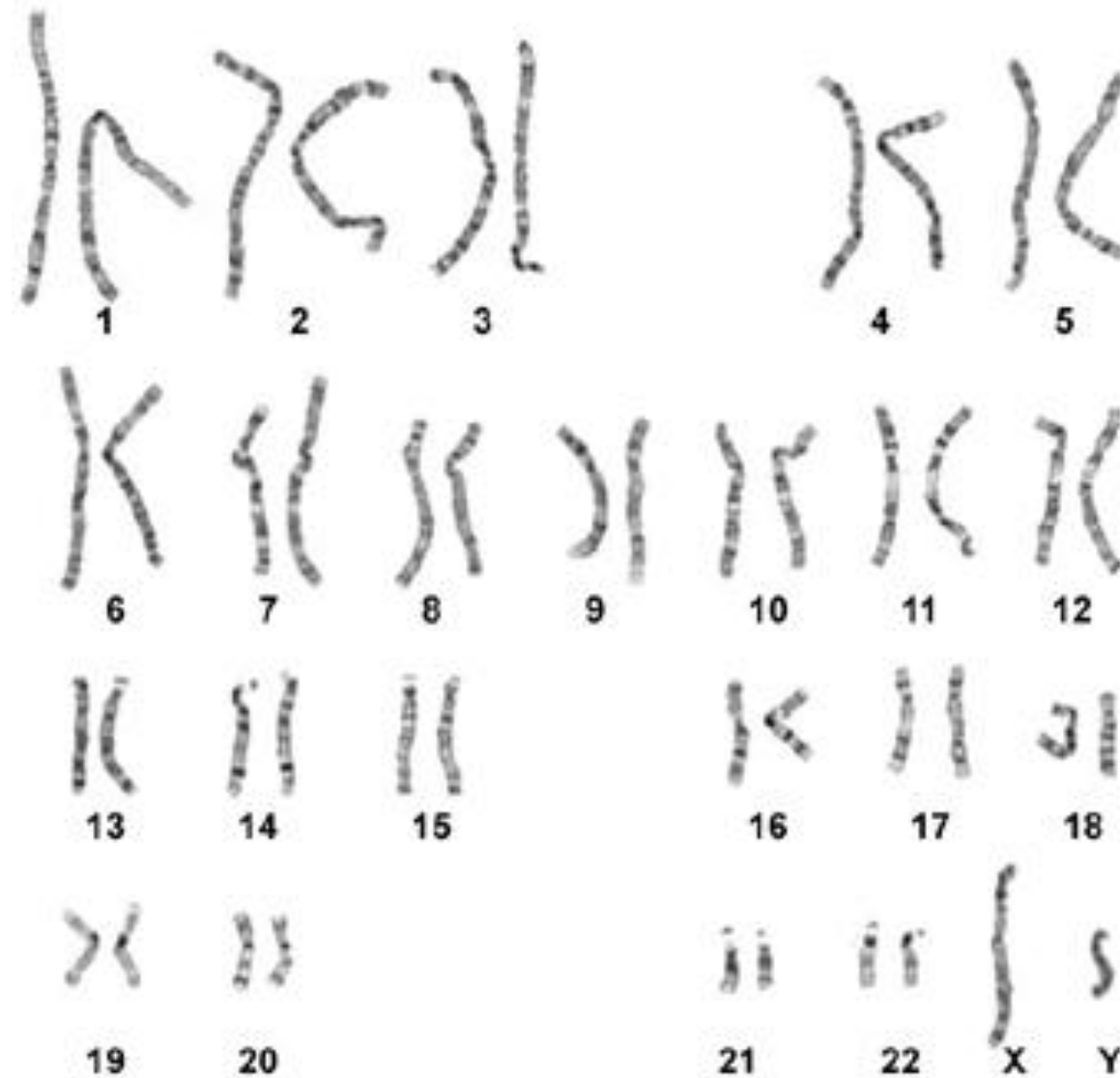
Obecná prevence vzniku vad

- U chronických nemocí – těhotnět v době remise nebo dobré kompenzace
- Prekoncepčně – aspoň 3-4 měsíce – užívat kyselinu listovou nebo ještě lépe vitaminové preparáty, které ji také obsahují (stačí 400 ug/den)
- V případě infekcí (nejlépe potvrzených kultivací ev. serologií) raději léčit – vliv nemoci samotné (horečka, toxiny, ztráta tekutin atd.) může být někdy horší než léčba
- U vážných nemocí má vždy přednost matka – ta se musí léčit tak, jako by nebyla těhotná

Vyšetřovací metody - cytogenetika



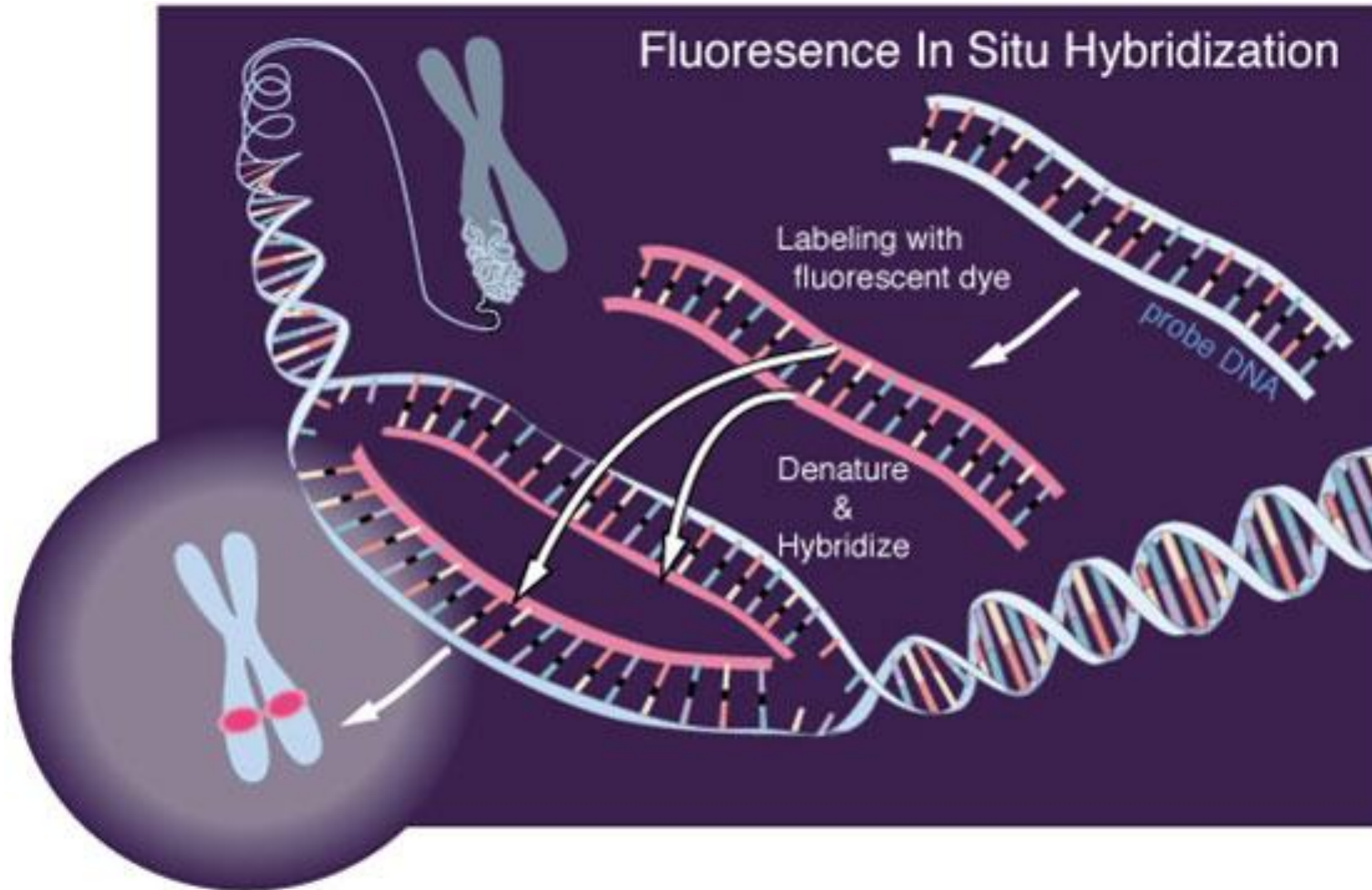
Normální karyotyp



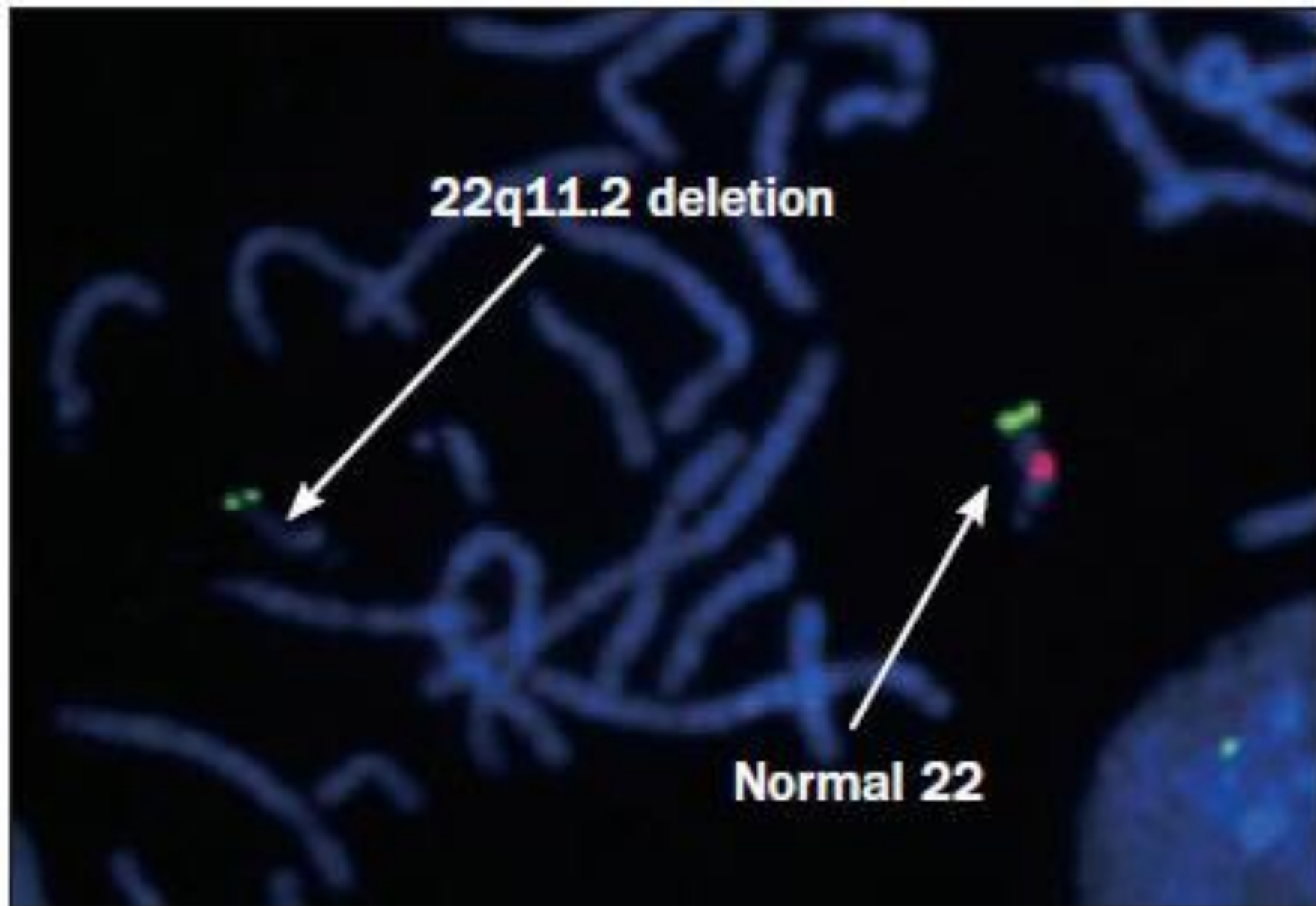
Downův syndrom



Vyšetřovací metody - FISH



FISH



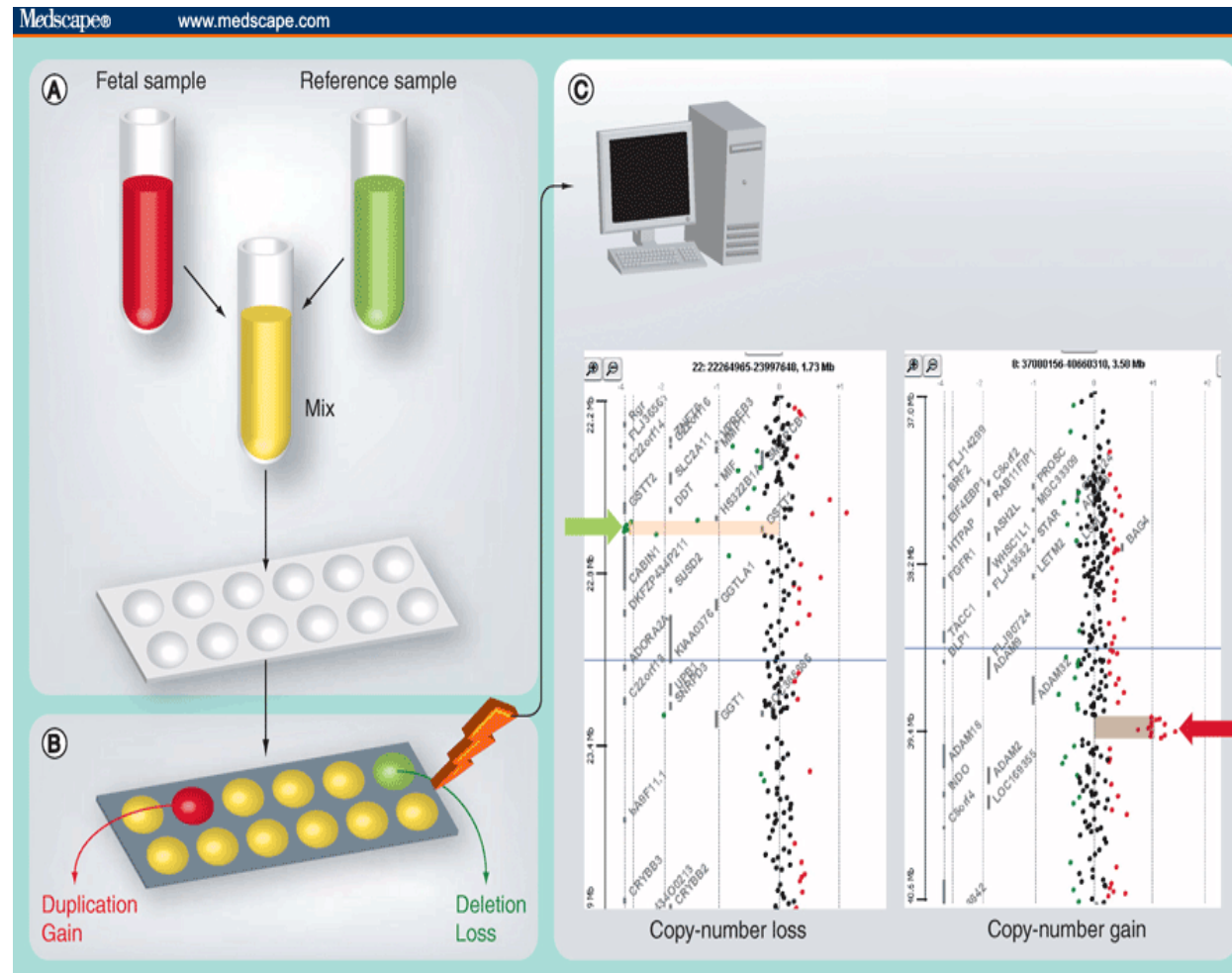
Mikrodelece 22q11.2 – DiGeorgeův, velo-kardio-faciální syndrom



Mikrodelece 7q11 – Williamsův syndrom



Vyšetřovací metody - arrayCGH (komparativní genomová hybridizace) – tzv. čipy



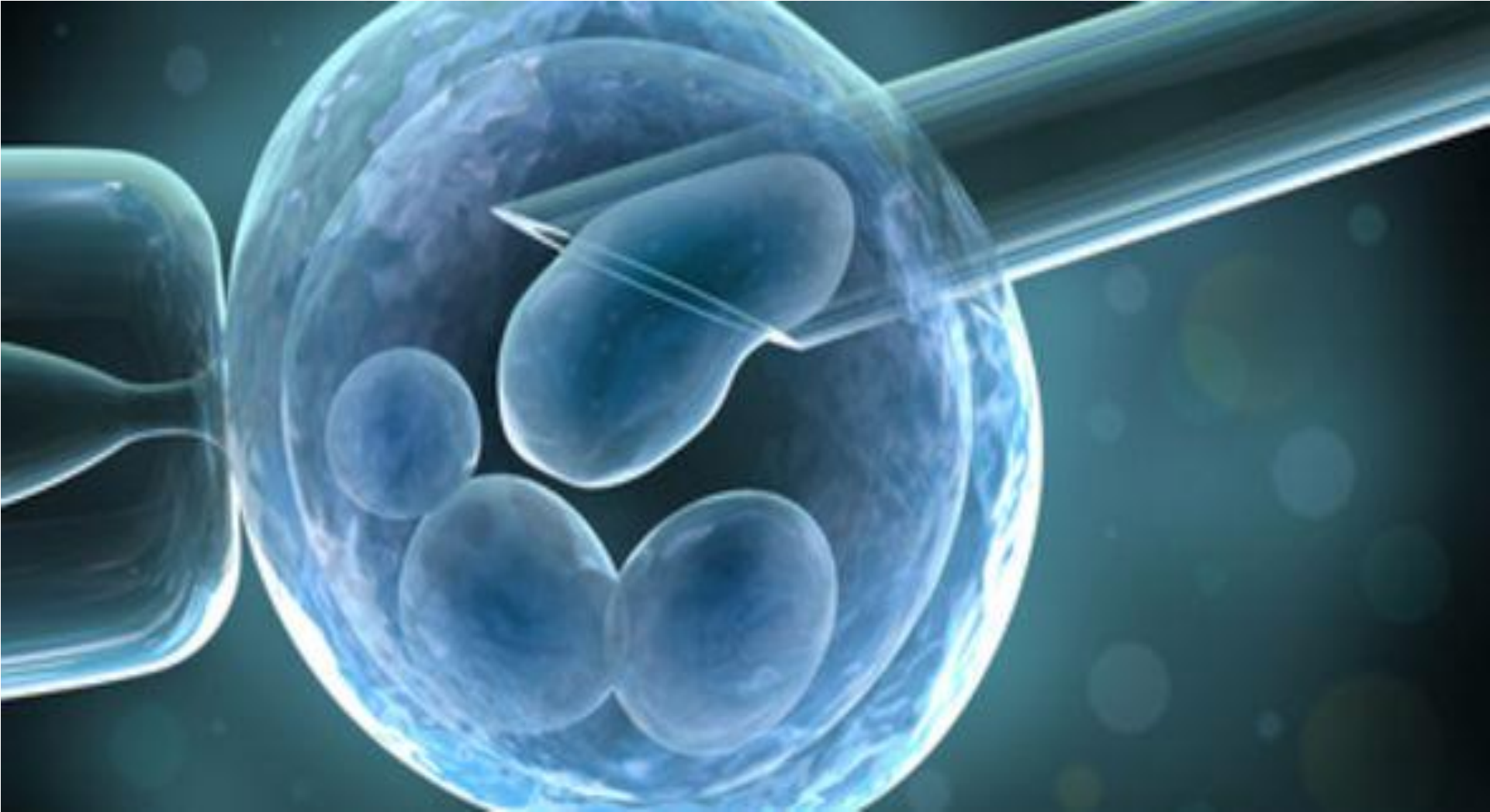
Molekulárně-genetické metodiky

- RFLP, Southern blotting
- PCR – polymerase chain reaction
- Další metodiky
- Sekvenování, sekvenování nové generace – současnost (exomové, genomové sekvenování)

Časová osa

- Preimplantační diagnostika
- Prenatální diagnostika
- Postnatální diagnostika





Preimplantační diagnostika a screening

- **Cílená** diagnostika – na určitou chromozomovou aberaci nebo mutaci
- Preimplantační **screening** – s cílem selektovat „zdravá“ embrya (hlavně po chromozomální stránce)
- Dřív FISH, dnes začíná převládat **array CGH**. Při molekulární diagnostice jsou používány jiné postupy než později (vazba)
- **Karyomapping** – jak stanovení hledané mutace, tak screening

Prenatální diagnostika

- **Výběr těhotných se zvýšeným rizikem VVV:**
 - **Anamnéza a rodokmen** – jasně definované riziko, hledá se konkrétní změna nebo mutace
 - **Věk těhotné** (nejčastěji 35 let v době porodu) – zvýšené riziko spontánně vzniklých chromozomových aberací (trizomie 21, 18, 13)
 - **Patologický screening** – dnes nejčastěji kombinovaný test v I. trimestru (NT, PAPP-A, free-beta-hCG), dále screening integrovaný (vč. II. trimestru – AFP, hCG, uE3)
 - **Patologický UZ nález**



Normal

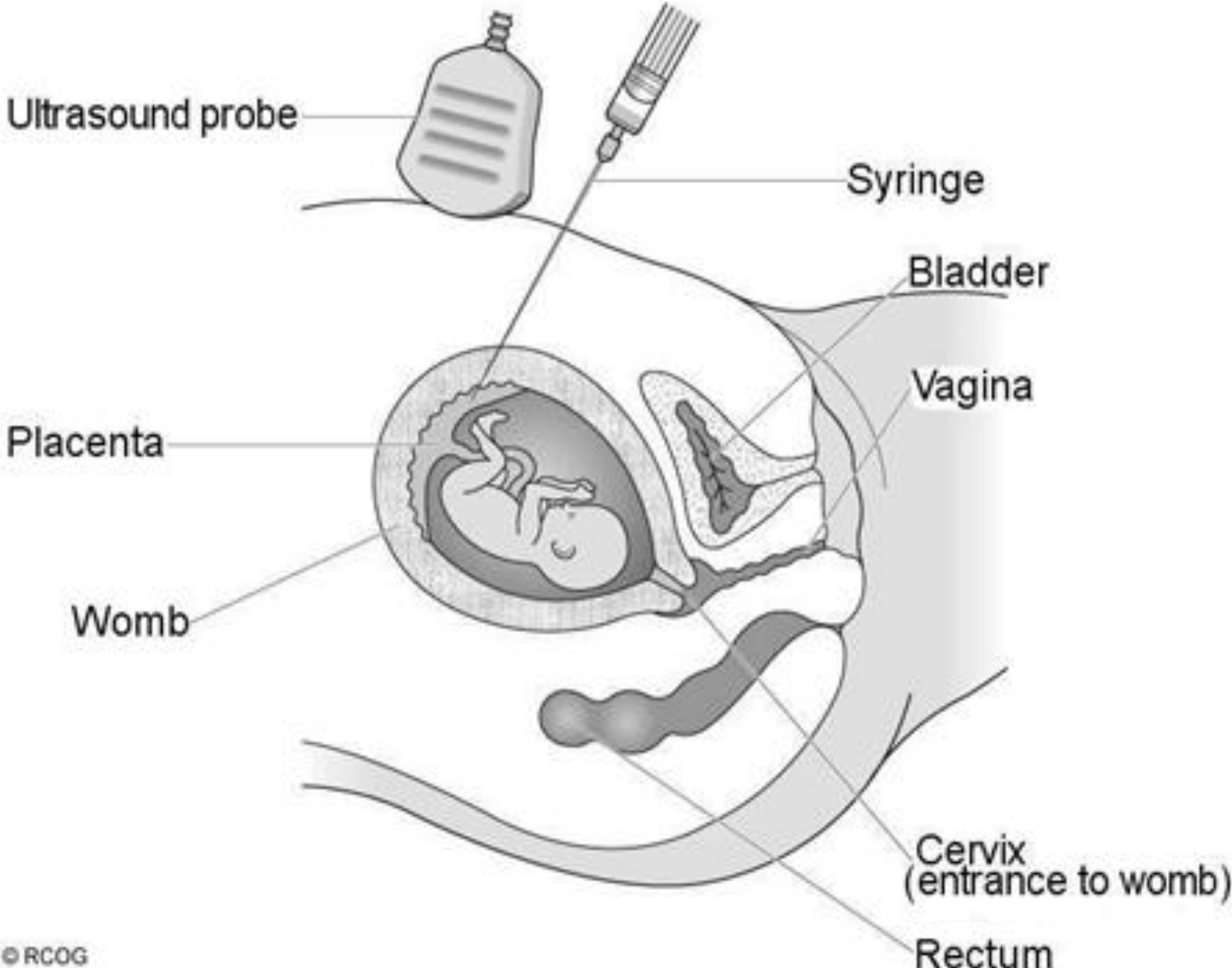


Abnormal

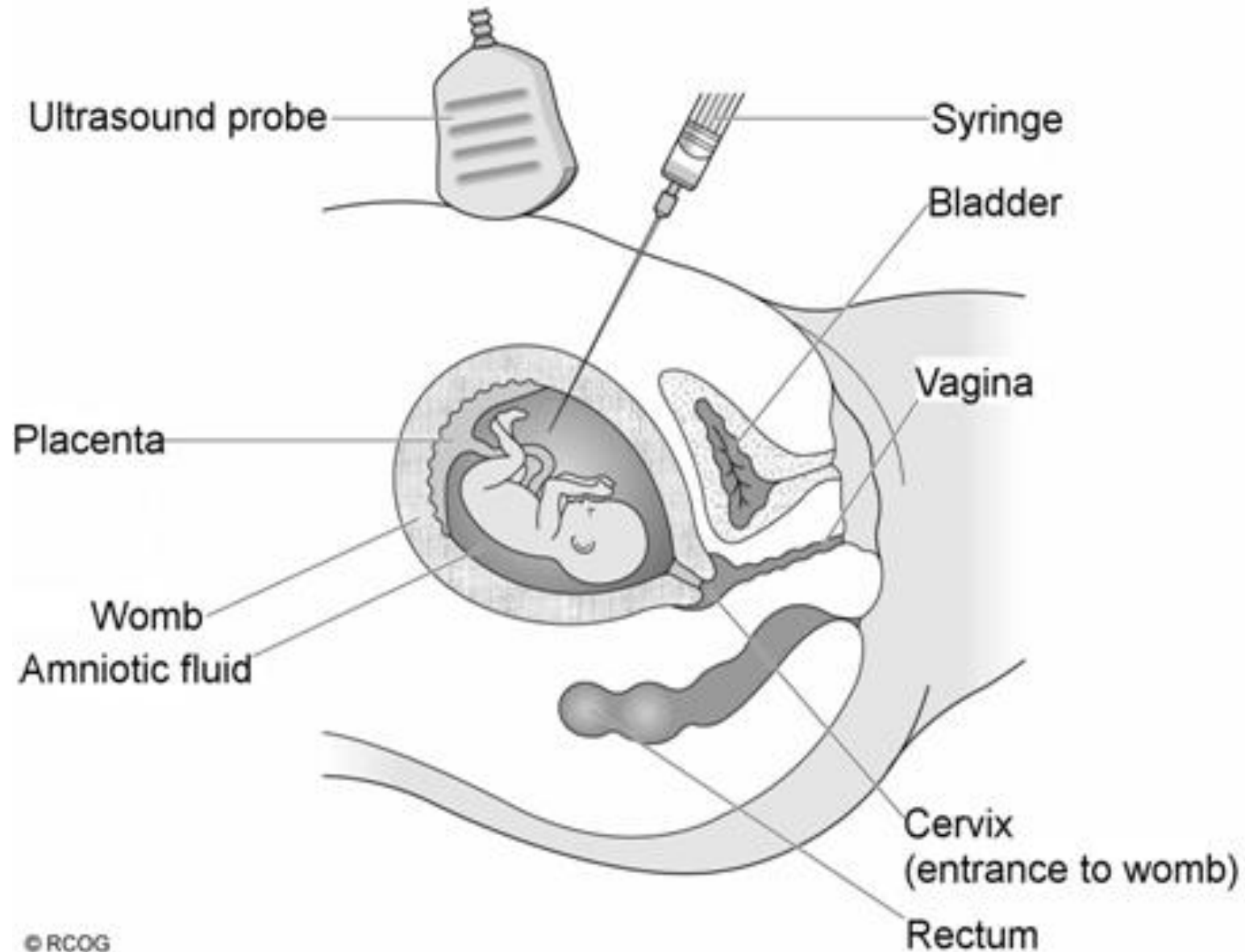
Prenatální diagnostika

- **Neinvazivní** – UZ, NMR, volná DNA plodu v krvi matky (NIPT)
- **Invazivní:**
 - CVS (chorionic villus sampling) – 12. – 15. týden
 - Amniocentéza – 16. – 21. týden
 - Kordocentéza – po 20. týdnu
 - (Fetoskopie, odběry tkání plodu)
- **Laboratorní vyšetření získaného materiálu:**
 - Cytogenetika, molekulární genetika (QF-PCR, cílené vyšetření na danou mutaci nebo gen), FISH, array CGH, (NGS), biochemie – AFP, mikrobiologie + PCR na patogeny

CVS – chorionic villus sampling



Amniocentéza



Prenatální diagnostika

- **Potvrzená vada** – další opatření
- Konzultace, poskytnutí maxima informací, vyjasnění názoru rodičů
- Léčba – v děloze, po narození
- Umělé ukončení těhotenství – je možné do 24. týdne těhotenství, za určitých okolností i později
- Neočekávané nálezy – s možným dopadem na další příbuzné a celou rodinu
- Rozsáhlá etická a psychologická problematika

Děkuji vám za pozornost

