

KLINICKÁ GENETIKA

Praktické aplikace

Taťána Maříková

Eva Seemanová



Klinická genetika

Praktické aplikace

doc. MUDr. Taťána Maříková, CSc.

prof. MUDr. Eva Seemanová, DrSc.

Recenze:

doc. MUDr. Alice Baxová, CSc.

doc. MUDr. František Lošan, CSc.

Vydala Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum

jako učební text pro 2. lékařskou fakultu UK

Sazba DTP Nakladatelství Karolinum

1. vydání

© Univerzita Karlova v Praze, 2013

© Taťána Maříková, Eva Seemanová, 2013

Text neprošel jazykovou ani redakční úpravou nakladatelství

ISBN 978-80-246-2318-4

ISBN 978-80-246-2327-6 (online : pdf)



Univerzita Karlova v Praze
Nakladatelství Karolinum 2014

<http://www.cupress.cuni.cz>

Obsah

| | |
|---|----|
| 1/ Úvod (<i>E. Seemanová</i>) - - - - - | 5 |
| 2/ Genetické poradenství (<i>T. Maříková</i>) - - - - - | 9 |
| 2.1 Typy dědičnosti - - - - - | 10 |
| 2.1.1 Monogenní dědičnost - - - - - | 11 |
| 2.1.2 Choroby způsobené chromozomálními aberacemi - - - - - | 16 |
| 2.1.3 Multifaktoriální dědičnost - - - - - | 18 |
| 2.2 Výpočet genetického rizika - - - - - | 18 |
| 2.3 Příbuzenské sňatky – konsangvinita - - - - - | 23 |
| 2.4 Indikace k molekulárně genetické diagnostice - - - - - | 24 |
| 2.5 Prenatální diagnostika - - - - - | 24 |
| 2.6 Přerušení těhotenství postiženého plodu - - - - - | 25 |
| 3/ Praktické situace 1–39 (<i>T. Maříková</i>) - - - - - | 26 |
| 4/ Praktické situace 40–73 (<i>E. Seemanová</i>) - - - - - | 33 |
| 5/ Výsledky (<i>T. Maříková, E. Seemanová</i>) - - - - - | 39 |
| 6/ Literatura - - - - - | 59 |

Poděkování

Děkujeme spolupracovníkům za cenné rady, zvláště pak MUDr. Radce Pourové za jazykovou a terminologickou revizi textu a MUDr. Markovi Turnovcovi za pomoc s grafickou přípravou.

Autorky

1/ Úvod

Klinická genetika je medicínský obor zabývající se diagnostikou, prognostikou a prevencí genetických chorob a vrozených vad. Kauzální léčba genetických chorob, tedy genová terapie, je v současné době pouze omezeně dostupná, proto je důraz kladen zejména na prevenci.

Ve srovnání s jinými klinickými obory zahrnuje genetická péče nejen vyšetřovanou osobu (probanda), ale celou jeho rodinu respektive rod a nezřídka vyžaduje spolupráci dalších, i vzdálených příbuzných.

Důležitým cílem genetického vyšetření je stanovení **klinické prognózy pacienta** a **genetické prognózy reprodukce** jeho a jeho příbuzných s návrhem genetické **prevence**, pojednávající jakými metodami lze genetickému riziku v rodině čelit. Základním předpokladem stanovení klinické prognózy probanda a genetické prognózy reprodukce v rodině je odhalení **etiologie poruchy**, pro kterou proband či jeho rodina vyhledali genetickou péči. Bez odhalení etiologie postižení není možné tyto závěry učinit, přičemž určit příčinu u konkrétních klinicky diagnostikovaných chorob je často velmi složitý proces. Jedna klinická jednotka může mít heterogenní etiologii, determinující faktory mohou být jak genetické, tak negenetické. V případě monogenní dědičnosti může být více odpovědných genů či mutací za manifestaci klinické jednotky (genetická heterogenie lokusová, či molekulární heterogenie alelická). Identická mutace se může u různých jedinců projevit širokou fenotypovou variabilitou s odlišnými fenotypovými projevy i intrafamiliárně. Na druhou stranu různé mutace téhož genu mohou být zodpovědné za zcela odlišné klinické jednotky (Marfanův syndrom a Akromikrická dysplázie obě vznikají z mutací ve fibrilovém genu 1, Kallmanův syndrom a *CHARGE* asociace jsou způsobeny mutacemi v genu *CHD7*, Noonanové a Leopard syndrom v genu *PTPN11* a Apertův, Crouzonův a Pfeifferův syndrom spolu s nesyndromovou kraniosynostózou v genu *FGFR2*). Z toho vyplývá, že diagnostika zejména vzácných monogenních chorob je časově a finančně náročný proces. Určení přesné **diagnózy** včetně specifikace mutace je pro genetickou konzultaci nezbytné, neboť z něho vyplývá určení **typu dědičnosti**, vtypování **rizikových členů rodiny**, možnosti **prenatální diagnostiky**, u některých typů mutací je možno **predikovat klinickou symptomatologii** a v neposlední řadě navrhnout preventivní i léčebnou **medicínskou strategii**.

Jde-li o **geneticky** podmíněnou změnu, je vždy nutno rozhodnout, zda **mutace** vznikla **čerstvě** (*de novo*) a nemá pro současnou rodinu další důsledky, nebo je **děděná** a genetické riziko se může týkat širokého okruhu příbuzných.

Kromě diagnostiky je významnou součástí klinické genetiky **genetické poradenství**, které musí být **nedirektivní**. Nabídnutá řešení, např. genetické testování, prenatální diagnostika, ukončení těhotenství, může proband odmítnout. Vyšetřovaná osoba rovněž nemusí informovat o možném genetickém riziku další členy rodiny a zabránit tím u nich podstoupení genetického vyšetření se všemi možnými důsledky. Genetici a zejména rodiny vítají možnost více řešení, jak dosáhnout cíle reprodukčních plánů (např. heterologní inseminace, prenatální diagnostika, preimplantační genetická diagnostika).

Při genetických konzultacích se setkáváme s mnoha etickými, psychologickými a psychosociálními dilematy a problémy, spojenými zejména s reprodukcí, ale i se sdělením nepříznivé klinické prognózy

bez kauzální léčby. Často si klademe otázku, zda smíme vše, co již umíme. Rodiny však ve valné většině hodnotí pozitivně, že jim lze nabídnout několik preventivních řešení k výběru volby podle individuálních priorit (religiózní, sociální ohledy, nová manželství apod.).

Genetická péče se uskutečňuje na odděleních klinické genetiky a zahrnuje ambulantní složku **klinickou**, kde lékaři s atestací z lékařské genetiky zajišťují genealogické vyšetření, syndromologickou a dysmorfologickou analýzu, dermatoglyfiku, hodnocení klinické prognózy afekce a genetické poradenství. Nejmenší pracoviště zajišťují pouze péči klinicko-genetickou a nemají laboratorní složku. V každém okrese se doporučuje alespoň jedna genetická ambulance, doporučení WHO pro rozvojové země před 20 lety znělo: nejméně jedna genetická ambulance pro 200 000 obyvatel. Klinicko-genetické ambulance jsou také nezbytnou součástí center asistované reprodukce, laboratorní zázemí zajišťují větší pracoviště.

V 70 % se většinou jedná o postdiagnostické situace, jen asi ve 30 % problematiky v současnosti prediagnostické. Vždy musí být zachován stejný základní algoritmus genetického vyšetření. Výsledkem konzultace je stanovení celkové genetické prognózy bez ohledu na to, s jakou indikací proband/ka do genetické ambulance přichází. Např. u gravidity indikované ke genetickému vyšetření pro styk s mutageny, atypické výsledky těhotenského skríníngu nebo vyšší věk matky či otce, může vyplynout mnohem závažnější riziko pro tuto graviditu z jiného důvodu, než vyplývá z původní indikace (předchozí neúspěchy v reprodukci, zdravotní obtíže vlastní či v rodině, příbuzenská spojení, či další vlivy). Tato možnost nesmí být přehlédnuta, genealogická a anamnestická data musí být získána stejně detailně jako u prediagnostických situací.

Složka **laboratorní** je zajišťována většinou vysokoškoláky – nelékaři s atestací z laboratorních metod. Krajská a fakultní pracoviště jsou obvykle vybavena cytogenetickou a molekulárně genetickou laboratorní, přičemž při enormním počtu genetických chorob jsou specializována (např. na cystickou fibrózu, neurofibromatózu, neurogenetické choroby, onkogenetiku, enzymopatie, lysosomální, mitochondriální choroby apod.).

Podle klinických projevů či diagnózy se pro ověření či eventuální vyloučení diagnózy využívá laboratorních genetických vyšetření – cytogenetického, molekulárně cytogenetického (FISH, array CGH) a molekulárně genetického. Klinický genetik může dále indikovat jakákoliv další laboratorní vyšetření přispívající k diagnóze – biochemické, enzymatické, molekulárně patologické, elektrofyziologické a další.

Před 35 lety byl podíl prediagnostické a postdiagnostické problematiky rovnoměrný, po 50 % a laboratorní vyšetření bylo indikováno u 30 % rodin. V současnosti podíl prediagnostických situací relativně poklesl (absolutně se ale počty zvýšily). Výrazně narostlo množství a počet laboratorních vyšetření. Je to způsobeno dynamickým rozvojem vyšetřovacích technik, ale také v důsledku vysokých nároků rodin na „záruky“ porodu zdravého dítěte, kdy i při nízké pravděpodobnosti mutace či vývojové poruchy je vyžadována prenatální diagnostika. Tím větší je odpovědnost klinického genetika při rozvaze o indikacích nákladných vyšetření, aby bylo cílené a efektivně výtěžné. Vždy nutno respektovat základní požadavek, tedy genetické riziko musí významně převyšovat riziko spojené s preventivní metodou (např. amniocentézou, kordocentézou, choriovou biopsií, fetoskopickým odběrem plodové tkáně), a to i z hlediska trvalosti, neléčitelnosti, dlouhodobosti důsledků rizikové afekce.

Než se budeme věnovat řešení praktických situací v genetické ambulanci, bude s výhodou si připomenout základní genetické pojmy a zákonitosti, které nám mohou rozvahy a indikace usnadnit.

Základní genetické pojmy a zákonitosti

Mendelovy zákony segregace – Rodič předává potomstvu polovinu genetického materiálu, (heterozygot mutovanou alelu předá s 50% pravděpodobností, homozygot se 100% pravděpodobností atd.).

Hardy-Weinbergův zákon (HWZ) stanovuje frekvenci mutací genů a genotypů u monogenních znaků – součet frekvencí všech alel určitého lokusu je roven 1 (genové frekvence $p + q = 1$ či $a + b + c + d = 1$). Genotypové frekvence jsou druhou mocninou frekvence alel daného lokusu a jsou rovněž rovny 1. Např. $(a + b + c + d)^2$ nebo $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$.

Zákon o rovnováze mutací a selekcí – Hardyho-Weinbergův zákon platí v populaci, která je v rovnováze (není masivní imigrace, emigrace, malé subpopulace s vysokou izolovaností a příbuzenskými sňatky). Mutace, které se vyselektují, se ve stejné generaci ve stejném poměru doplní čerstvou mutací (přimutují). Jedinec, který z jakýchkoli důvodů nezanechá potomky (nedožije, neplodný, neschopen reprodukce pro těžkou nemoc, apod.), je geneticky letální. Soubor potomků pacientů s identickou poruchou představuje **biologickou zdatnost – tzv. fitness**. Zanechá-li jen 20 % pacientů s určitou afekcí (např. achondroplázie) potomky, je biologická zdatnost 20 % a naopak selekční koeficient 80 % bez ohledu na to, že pacienti jsou dlouhověcí s dobrou klinickou prognózou. Ztráta mutací v důsledku bezdětnosti pacientů představuje hodnotu **selektce**.

Edwardsův zákon slouží pro výpočet hodnocení empirických rizikových čísel u multifaktoriálně determinovaných poruch. Jan Edwards objevil, že empirická riziková čísla odpovídají odmocnině populační incidence dané poruchy. Např. pro rozštěpy páteře s populační incidencí 1/625 odpovídá empirické rizikové číslo (ERČ) pro prvostupňové příbuzné 4 % (odmocnina z 1/625 tj. 1/25 tj. 4 %) (Vogel F., Motulsky A., 1979).

Heritabilita (dědivost) představuje podíl genetických faktorů, které se uplatňují při determinaci vrozené vady (např. heritabilita rozštěpových vad je 40 %, u equinovarů 50 %). Dědivost odpovídá desetinásobku ERČ (Vogel F., Motulsky A., 1979).

Charakteristické genealogie – informativita rodokmenu. Genealogie může být informativní tehdy, když se stejná porucha vyskytla v rodině opakovaně (familiární výskyt afekce) a distribuce zdravých a postižených jedinců koreluje s určitým typem genetického přenosu. Rodina je neinformativní, jedná-li se o sporadický případ onemocnění, či pokud při familiárním výskytu stejně postižení členové rodiny nejsou pokrevně příbuzní a nelze určit typ dědičnosti.

Příbuzenské sňatky (sňatky mezi pokrevně příbuznými jedinci) zvyšují pravděpodobnost homozygotity u potomstva v důsledku společného/společných předků. Setkáváme se s nimi častěji v izolovaných společenstvech (nábožensky, sociálně, geograficky, asortativitou podle zdravotního postižení). Je-li společný předek přenašečem mutace, může ji předat po linii otce i matky až k inbrednímu potomkovi, který se tak stane homozygotem. Pro stanovení genetického rizika příbuzenského spojení je třeba určit *koeficient příbuznosti r* (podíl společných genů mezi dvěma příbuznými osobami) a *koeficient pokrevnosti F (inbreedingu)*, představující pravděpodobnost potomka z příbuzenského spojení, že se stane homozygotem alespoň pro jeden recesivní gen, přičemž $F = r/2$.

Mutace je náhlá změna genetické informace. Mutace dělíme podle několika hledisek – příčiny vzniku, rozsahu změny, místa vzniku, odezvy ve fenotypu. Rozeznáváme mutace **spontánní** (vzniklé chybou v replikačním a reparačním mechanismu DNA) a **indukované**, tj. uměle vyvolané mutageny. V širším pojetí se pod pojmem indukované myslí mutace vyvolané působením známého mutagenu (i věku rodiče), zatímco spontánní jsou ty bez známé etiologie vzniku. Mutační změny mohou postihnout celou sadu chromozomů – **genómové (triploidie, polyploidie)**, nebo počet chromozomů – **chromozomální numerické aberace (zejména monozomie, trizomie, tetrazomie) a strukturální translokace, inverze, delece či duplikace** a nebo jen jediný **lokus – mutace genové**. Podle charakteru genové mutace rozlišujeme **dominantní** tedy ty, které se ve fenotypu projeví ihned po vzniku a **recesivní**, které se v heterozygotním stavu předávají nepozorovaně po generace možno i celá století (latentní genetická zátěž populace) a fenotypově se projeví jen u homozygotů. U chromozomálních aberací se fenotypicky projeví ihned nevyvážené změny karyotypu tj. nebalancované translokace, některé duplikace a delece a inverze, a mají dominantní charakter, naopak balancované translokace, inverze, některé delece a duplikace se fenotypicky nemanifestují. Mutace v zárodečných buňkách – **germinální** – se předávají do dalších generací potomků, v jejichž všech buňkách je mutace detekovatelná. **Mutace somatické** vznikají postzygoticky v somatických buňkách stále i v milionech za den v témže organismu, jsou však vesměs kontrolovány a eliminovány apoptózou. Postzygoticky mohou mutace vzniknout i jen v gonádách, vedou ke gonadální mozaice a zapříčiní v rodině např. výskyt dvou dětí s Downovým syndromem či Duchennovou myopatií přesto, že oba rodiče mají normální karyotyp při vyšetření krve resp. matka není přenašečkou mutace v *DMD* genu

v somatických buňkách. **Mutace zpětné** naopak opravují mutační změny v gametách i somatických buňkách a obnovují původní stav (tzv. divoké – wild alely), tyto mutace jsou tedy „hojivé“.

Modifikace je opakem mutace, tedy změna organismu nepostihující genetickou informaci, vede k fenokopii a jedná se nejčastěji o teratogenní embryopatie.

Mozaicizmus je výskyt dvou nebo více buněčných linií (s odlišným genotypem) v jednom organismu vzniklých v důsledku postzygotické změny (mutace či zpětné mutace). Všechny buněčné linie ale pochází z původně jedné zygoty. Mozaicizmus se dělí na **somatický** a **germinální**. Somatický mozaicizmus je způsoben mutací v somatické buňce a tudíž se nepřenáší na potomstvo. U germinálního mozaicizmu (gonadálního) je mutace v germinální buněčné linii a může se přenášet na potomstvo. Klinicky se projevy mozaicizmu liší podle období vzniku. **Časně postzygoticky** vzniklé mutace ovlivní ontogenetický vývoj a projeví se **malformací** či anomálií s mírnějšími projevy než u forem z plných mutací, výjimkou není ani malignita. **Pozdně** vzniklé **postzygotické** mutace již nemohou ovlivnit ontogenezi, nevedou k anomálii vývoje, ale mohou se projevit tumorem, malignitou.

Chimérizmus je výskyt dvou nebo více buněčných linií v jednom organismu, které ovšem pochází z více původních jedinců.

Lyonizace – Mary Lyon v roce 1961 zaujal objev sex chromatinu (Barrovo tělíčko) v jádrech buněk jedinců ženského pohlaví, objevené 1957 Barrem. Rozvinula teorii inaktivace jednoho X chromozomu u žen, které se tak stávají somatickými mozaikami. V ideálním případě je inaktivováno 50 % otcovských X chromozomů a 50 % mateřských X chromozomů. Lyonizace má klinický význam zejména u přenašeček gonozomálně recesivních chorob. Schopnost klinicky odhalit jen asi 70 % přenašeček Duchennovy muskulární dystrofie (DMD), hemofilie, Fabryho choroby, je právě důsledkem nerovnoměrné Lyonizace (např. 20 : 80 či 70 : 30). Vzácně se tak mohou manifestovat gonozomálně recesivně dědičné choroby u ženy, i když méně závažně a v pozdějším věku. Až 25 % přenašeček DMD má od 4. decenia projevy kardiomyopatie, pohybové omezení a jejich dispenzarizace je plně indikována.

Pleiotropie – Genetické choroby mají většinou charakter multisystémových poruch, např. syndromy. Příčina je zřejmá u chromozomálních aberací numerických i strukturálních, které zahrnují řady genů. Chromozomální dysbalance tak představuje poruchu funkce mnoha genů. Genové mutace postihují funkce několika orgánových systémů, neboť genové proteinové produkty se exprimují v několika orgánech – tzv. pleiotropizmus. Pleiotropie genů je podkladem pro multidisciplinární péči těchto multisystémových poruch s projevy postižení manifestovaném v různém věku, v různé závažnosti, v různých orgánech apod.

Fenokopie je fenotypový projev navozený vlivy vnějšího prostředí, který připomíná nebo je totožný s fenotypem, způsobeným genetickými faktory. Často se jedná o vývojové změny způsobené léky či chemickými látkami. Jejich symptomatologie může být shodná se známými geneticky determinovanými jednotkami (např. warfarinová embryopatie má symptomatologii odpovídající chondrodysplasia punctata, rubeolozní embryopatii s postižením sluchu lze jen těžko odlišit od geneticky determinovaných hluchot).

Chromozom je jaderná struktura u eukaryot, skládající se z DNA a histonů.

Karyotyp je soubor všech chromozomů v jádře.

Gen je úsek DNA mající specifickou funkci. Je umístěn na chromozomu na specifickém místě, označovaném jako lokus. Geny jsou lokalizovány na chromozomech lineárně za sebou. Produktem genu je protein nebo RNA. Geny se dělí na strukturální, regulační a pro RNA.

Alela je alternativní forma genu. Jsou-li dvě alely téhož lokusu identické, jedná se o **homozygota**, nejsou-li alely daného lokusu identické, nosič je označen jako **heterozygot**. Z klinického hlediska považujeme jedince za homozygota, mají-li obě jeho alely na fenotyp stejný vliv, to znamená chovají se buď **dominantně** nebo **recesivně**, přičemž platí, že dominantní alela fenotypově maskuje projev alely recesivní. Recesivní fenotyp se může projevit pouze tehdy, nemá-li jedinec přítomnu příslušnou dominantní alelu. Tento případ nastává, pokud se jedná o recesivního homozygota nebo muže – recesivního hemizygota v případě genu na chromozomu X, nebo dojde-li např. mikrodeleci ke ztrátě heterozygoty. Jsou-li u recesivního homozygota obě alely recesivní, nicméně s různými typy mutace, jedince označujeme jako **složeného (compound) heterozygota**.

2/ Genetické poradenství

Genetické poradenství je významnou součástí klinické genetiky. Aplikuje v praxi genetické principy a genetické objevy při řešení genetické problematiky rodin. V evropských zemích je tradičně genetická péče komplexní a longitudinální lékařská specializovaná péče o pacienty a celé jejich rodiny.

Cílem genetického poradenství je určení **genetické situace** v rodině a stanovení **genetické prognózy a klinické prognózy** pro jednotlivé členy rodiny, navrhnout možnosti řešení, tedy **genetické prevence**. Klinický genetik sleduje pacienty kteréhokoliv věku, včetně jeho rodinných příslušníků, mnohdy několika rodin z jednoho rozvětveného rodu. Příznaky genetických onemocnění zasahují do všech klinických oborů, a proto je nezbytná multidisciplinární péče a spolupráce.

Metody genetického poradenství

K základním metodám genetického poradenství patří velmi podrobná **osobní a rodinná anamnéza**, detailní analýza rodokmenů. Ještě před stanovením přesné diagnózy můžeme v případě tzv. **informativních rodin** u monogenních chorob při dostatečném počtu zdravých a nemocných jedinců určit typ dědičnosti na základě aplikace mendelovských pravidel.

Dalším krokem je podrobné **klinicko-genetické vyšetření** a indikace laboratorních vyšetření.

K základním genetickým laboratorním vyšetřením patří zejména **cytogenetické vyšetření a molekulárně genetické vyšetření**.

Cílem vyšetření v genetické ambulanci je **stanovení etiologické diagnózy, určení typu dědičnosti, vytipování rizikových členů rodiny a stanovení jejich genetických rizik** současně s nabídnutím **preventivních opatření**. Klinický genetik musí podat probandovi, jeho rodinným příslušníkům a nezřídka i ošetřujícím lékařům jiných medicínských oborů objektivní vysvětlení genetických závěrů a mnohdy složité interpretace výsledků genetických laboratorních testů.

Důležitým preventivním opatřením je **prenatální diagnostika**.







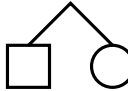
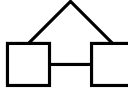


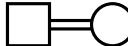


V genetické péči se setkávají genetici s mnoha **etickými, psychologickými a psychosociálními problémy**.

Jedná se například o tzv. **presymptomatickou diagnostiku**, což je odhalení mutace ještě před objevením se prvních příznaků choroby. Touto diagnostikou může být nosič mutace zachycen i desítky let před klinickou manifestací choroby, což s sebou přináší řadu psychologických a etických problémů. Dalším ožehavým etickým problémem je prenatální diagnostika, posouzení závažnosti choroby, včetně možnosti efektivního postnatálního ovlivnění defektu, odhadu pokroku terapeutických možností medicíny v dané oblasti, zhodnocení dopadů prenatální diagnostiky a eventuální přerušování těhotenství u plodů postižených chorobami s manifestací v pozdějším věku. Uvítali jsme proto možnost využití preimplantační genetické diagnostiky v rodinách s rizikem chorob manifestujících se v pozdějším věku.

Velký důraz je kladen na **nedirektivní přístup** k probandovi a rodině.

Genealogické vyšetření

Genealogické vyšetření je velmi důležitou součástí genetického vyšetření, opírající se o podrobné údaje o rodině probanda. Zpravidla mu předchází vyplnění rodokmenového dotazníku doma za pomoci více rodinných příslušníků. Na základě tohoto vyplněného dotazníku kreslí klinický genetik v přítomnosti probanda rodokmen. Využívá při tom následujících symbolů.

| | |
|--------------------------------|--|
| muž / žena |  /  |
| jedinec neurčeného pohlaví |  |
| postižený muž / postižená žena |  /  |
| proband |  |
| dvojčata |  |
| jednovaječná dvojčata |  |
| zemřelá osoba |  |
| sňatek |  |
| příbuzenský sňatek |  |
| heterozygot |  |
| potrat |  |

Obr. 1

2.1 Typy dědičnosti

Genetické choroby se dělí na monogenní, chromozomální a multifaktoriální. S chromozomální odchylkou se rodí 0,6 % dětí. Započítáme-li mikrolece, mikroduplikace, subtelomerické přestavby, jedná se o asi 1 % novorozenců. Až 10 % populace se rodí s monogenní chorobou nebo jí průběhu života onemocní. Až 80 % populace se rodí s chorobou multifaktoriální nebo jí onemocní v průběhu života (Vogel F., Motulsky A., 1979).

Pleiotropie – genetické choroby mají většinou charakter multisystémových poruch, příznaky se mohou projevit na mnoha orgánových systémech či tkáních.

Fenokopie – nepříznivé faktory zevního prostředí působící v období ontogeneze (pro vyvíjející se plod i organismus matky) jsou příčinou teratogenních embryopatií. Jejich symptomatologie může být shodná se známými geneticky determinovanými jednotkami. Pro imitaci projevů s geneticky determino-

vanými poruchami jsou fetální embryopatie zvané fenokopie a zaslouží si, abychom je měli na paměti. Na vzniku a závažnosti fetálních embryopatií se podílí dávka škodliviny, délka jejího působení, vývojové embryonální stádium, ve kterém působí, dále genotyp matky (jak dovede škodlivinu odbourávat a plod tak chránit), ale i genotyp plodu, určující citlivost ke škodlivině a další faktory.

Množství těchto faktorů ovlivňujících vznik embryopatie je důvodem poměrně nízkého rizika jejího vzniku, pokud těhotná udává styk se škodlivinou. V časných stádiích ontogeneze je vždy vyšší, nicméně obvykle nepřevyšuje 30 %. Stáří těhotenství je třeba vždy pečlivě ověřit UZ sledováním růstu plodu. Chemický a biologický teratogen se může uplatnit až krevní cestou po nidaci, proto je tzv. bezpečnostní interval do 5. gestačního týdne, tzv. zákon „vše nebo nic“. Poškození zárodku se v tomto období buď zcela reparuje nebo se projeví neschopností nidace, odúmrťím a časným spontánním potratem, v žádném případě nemůže vzniknout vrozená vývojová vada (Firth H. V., Hurst J. A., Hall J. G., 2005; Sanders R. C., 2002; <http://safefetus.com>).

Mechanická poškození plodu, např. amniálními pruhy po amniálním krvácení v důsledku děložního septa či jiné malformace dělohy, případně myomatózního uteru, mohou mít velmi různorodé projevy a jsou absolutní indikací k ultrasonografickému sledování vývoje plodu (Firth H. V., Hurst J. A., Hall J. G., 2005; Sanders R. C., 2002).

Epigenetika je věda o změnách fenotypu způsobených negeneticky. Jedná se o změny v expresi genů, přičemž genetická informace je nezměněna. Informace řídící expresi genů začíná signálem z prostředí, který řídí vázání regulačních proteinů na DNA. Z biochemického hlediska se jedná o metylaci bází či acetylaci histonů, předpokládají se i další vlivy např. elektromagnetické. V roce 2003 publikoval Waterland a Jirtle závěry pokusů na myších (A(vy)), které mají gen pro aguti zbarvení a predispozici pro obezitu, nádorová a kardiovaskulární onemocnění. Pokud březí samice dostávaly potravu bohatou na metylové skupiny, kyselinu listovou, vitamin B12, cholin a betain, rodily normální potomstvo s divokou barvou, bez sklonu k obezitě, nádorovým a kardiovaskulárním chorobám. Změna exprese genu (A(vy)) byla způsobena metylací CpG ostrovů tohoto genu (Waterland R. A., Jirtle R. L., 2003).

2.1.1 Monogenní dědičnost

Monogenní choroby jsou způsobeny mutací jednoho genu. Mohou být monosymptomatické, např. polydaktylie. Většinou se ale jedná o genetické syndromy s mnohočetnou symptomatologií, např. cystická fibróza, Noonanové syndrom či neurofibromatóza typu 1.

Dle fenotypového projevu se rozlišují **alely dominantní**, zpravidla se označují (*A*), a **recesivní**, označované (*a*). V závislosti na jejich kombinaci pak dědičnost **autozomálně dominantní**, **autozomálně recesivní** a **gonozomálně dominantní a gonozomálně recesivní**. U autozomální dědičnosti je kauzální gen lokalizován na prvních dvaceti dvou chromozomech, které se nazývají autozomy. **Gonozomální** dědičnost ukazuje na lokalizaci daného genu na pohlavním chromozomu X.

Typ dědičnosti může být určen analýzou rodokmenů. Při kreslení rodokmenů označujeme generace římskými číslicemi a jednotlivé členy jedné generace čísly arabskými. Nejstarší generace je označena I, v jedné generaci jsou členové číslováni zleva doprava. Otcovská linie je uváděna v levé polovině, mateřská v pravé polovině.

Autozomálně dominantní dědičnost

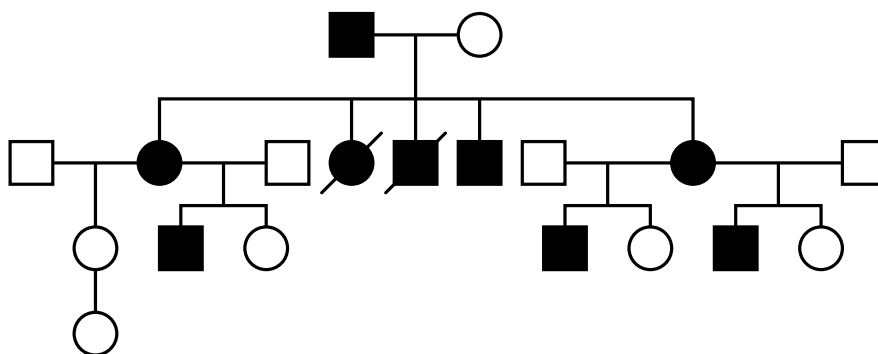
Chorobu zpravidla můžeme vysledovat po více generací. Postižení jsou téměř vždy heterozygoté, nosiči jedné mutované alely. Autozomálně dominantní choroby jsou obvykle klinicky méně závažné, nebo se jedná o závažné choroby s pozdějším začátkem manifestace, čímž se choroba přenáší přes řadu generací. Každý nositel mutace má pro své potomky 50% riziko postižení dítěte. První postižený jedinec v rodině je nejpravděpodobněji nosič čerstvé mutace.

V tabulce 1. jsou uvedeny genotypy s odpovídajícími fenotypy.

Tab. 1 Autozomálně dominantní dědičnost – genotypy s odpovídajícími fenotypy

| Genotyp | Fenotyp |
|---------|---------------------|
| AA | postižený, letalita |
| Aa | postižený |
| aa | zdravý |

Charakteristický rodokmen typický pro autozomálně dominantní dědičnost je znázorněn na obrázku 2. Více postižených v rodině, choroba se přenáší z generace na generaci – *vertikální typ přenosu*.



Obr. 2

Rodiče probanda

Pacienti s autozomálně dominantní chorobou mají postiženého rodiče nebo u nich choroba vznikla čerstvou mutací. U postižených členů téže rodiny mohou být příznaky variabilní (variabilní expresivita) a dokonce u některých členů rodiny, nositelů mutace, nemusí být dosud přítomny vůbec (neúplná penetrance).

Sourozenci probanda

Riziko pro probandovy sourozence závisí na genotypu rodičů. Jestliže je jeden z rodičů nositelem mutantní alely, pak je riziko pro sourozence 50%. Klinické projevy u nositelů téže mutace se u AD chorob většinou liší, takže u konkrétní mutace nelze předpovědět věk manifestace, ani postup progresse choroby.

Potomci probanda

Jedinec postižený autozomálně dominantní chorobou má pro své potomstvo 50% pravděpodobnost přenosu choroby s úplnou penetrancí. U chorob s neúplnou penetrancí je riziko postižení $0,5 \cdot$ hodnota penetrance v absolutní hodnotě.

Ze spojení recesivního homozygota s heterozygotem se s 50% pravděpodobností narodí opět postižený homozygot (tzv. pseudodominance).

Autozomálně recesivní dědičnost

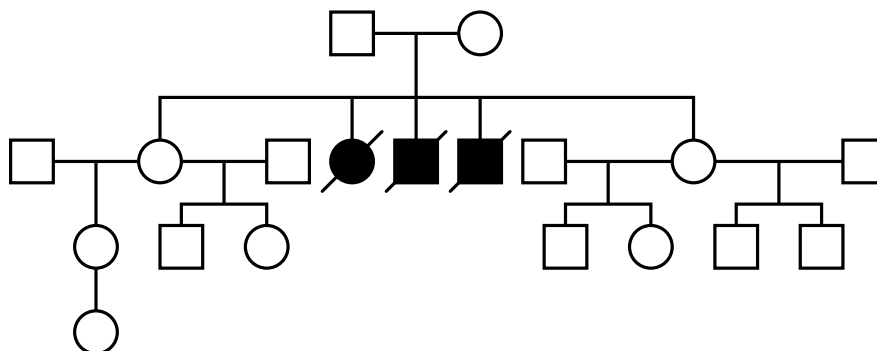
Choroba se zpravidla vyskytuje u jednoho či více sourozenců (horizontální typ dědičnosti). Rodiče jsou zpravidla zdraví heterozygoté, někdy pokrevně příbuzní nebo endogamní a ze stejného spojení mají pro své potomky 25% riziko postižení.

Tabulka 2 znázorňuje genotypy s odpovídajícími fenotypy.

Tab. 2 Autozomálně recesivní dědičnost – genotypy s odpovídajícími fenotypy

| Genotyp | Fenotyp |
|---------|-----------|
| AA | zdravý |
| Aa | zdravý |
| aa | postižený |

Charakteristický rodokmen typický pro autozomálně recesivní dědičnost je znázorněn na obrázku 3.



Obr. 3

Rodiče probanda

Rodiče probanda jsou zdraví heterozygoté – přenašeči mutace. Heterozygoté jsou nosiči jedné mutace, druhá alela je normální, označovaná jako divoká.

Sourozenci nemocného probanda

Sourozenci probanda mají 25% riziko postižení, s 50% pravděpodobností jsou zdravými heterozygoty a 25% pravděpodobností zdravými nosiči dvou divokých, normálních alel.

Nepostižení sourozenci probanda mají pravděpodobnost heterozygoty 2/3. Genetická prognóza pro potomstvo přenašečů je však příznivá, přesně se rovná násobku frekvence přenašečů a 1/4. Klinická závažnost postižení se velmi často liší i u nosičů téže mutace, takže na základě typu mutace nelze předpovědět věk manifestace a průběh postižení.

Potomci pacienta

Všichni potomci probanda jsou s největší pravděpodobností zdraví nosiči mutace – heterozygoté. Genetická prognóza pro potomstvo probanda je, jak již bylo výše uvedeno, příznivá, a závisí na frekvenci přenašečství v populaci. U inbredních populací s autozomálně recesivní chorobou může být riziko postižení potomstva probanda zvýšené.

Detekce heterozygotů

Detekce heterozygotů je spíše výzkumnou záležitostí než běžnou klinickou praxí a spočívá na biochemickém vyšetření (u dědičných metabolických poruch) či molekulárně genetickém vyšetření záchytem jedné mutované a druhé standardní (divoké) alely. V praxi vyžaduje přímou DNA analýzu odpovědného genu, neboť partner pacienta, např. s cystickou fibrózou (CF), spinální muskulární atrofií (SMA), fenylketonurií (PKU), hluchotou, je obvykle s pacientem nepříbuzný a na jeho genotypu závisí genetická prognóza reprodukce páru. V rodině lze heterozygoty identifikovat i nepřímou DNA analýzou haplotypů daného lokusu.

X-vázaná dědičnost

Příslušný gen je lokalizován na pohlavním chromozomu X. Vzhledem k tomu, že ženy mají dva chromozomy X, tedy dvojnásobnou dávku DNA materiálu X chromozomu, dochází u nich k inaktivaci jednoho X chromozomu (lyonizace).

Gonozomálně recesivní dědičnost

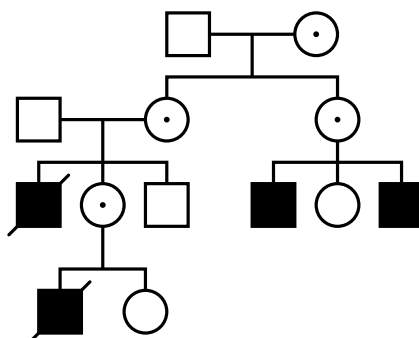
Postižení jsou zpravidla muži nosiči mutované alely (hemizygoti). Choroba se v rodinách přenáší přes fenotypicky zdravé matky přenašečky nebo vznikla u probanda čerstvou mutací.

Tabulka 3 schématicky ukazuje genotypy s odpovídajícími fenotypy u žen i mužů.

Tab. 3

| Muži | | Ženy | |
|---------|-----------|---------|-------------------|
| Genotyp | Fenotyp | Genotyp | Fenotyp |
| A | zdravý | AA | zdravá |
| a | postižený | Aa | zdravá-přenašečka |
| | | aa | postižená |

Charakteristický rodokmen typický pro gonozomálně recesivní dědičnost ukazuje obrázek 4.



Obr. 4

Choroba se přenáší přes fenotypicky zdravé ženy-přenašečky.

V mnoha případech je postižený muž jediným postiženým v rodině, jedná se o tzv. sporadický případ onemocnění v rodině. Proband je buď nositel čerstvé mutace, nebo je jeho matka přenašečka, která buď mutaci zdělila, nebo u ní mutace vznikla čerstvou mutací.

Rodiče probanda

Žena, která má postiženého syna a dalšího postiženého příbuzného po maternální linii, je obligatorní, jistá přenašečka.

Je-li v rodině postižen jen jeden muž, je nutno rozlišit, zda mutace u něho vznikla čerstvou mutací, či je jeho matka přenašečka. U chorob geneticky letálních, kdy se postižený proband nemůže reprodukovat a v případě stejné mutační intenzity v ženských i mužských zárodečných buňkách, je v případě izolovaného postižení v rodině 1/3 čerstvých mutací a 2/3 matek jsou přenašečkami (Vogel F., Motulsky A., 1979).

Možné genetické mechanismy u sporadických případů:

Proband je nosič *de novo* mutace

Mutace vznikla ve vajíčku v době koncepce, a tak se následně objeví ve všech buňkách probandova organismu. V tomto případě není matka přenašečkou a nemá tudíž zvýšené genetické riziko pro další těhotenství.

Mutace vznikla po koncepci (postzygotická) a tudíž je přítomna pouze v některých, nikoliv všech buňkách probandova těla. Ani v tomto případě není pravděpodobné, že by matka probanda byla přenašečka.

Probandova matka je nosič *de novo* mutace

Například cca 2/3 matek sporadických případů DMD jsou přenašečky (viz výše).

Možnosti mechanismu vzniku mutace:

1. Mutace vznikla ve vajíčku nebo spermii v době koncepce (germinální mutace) a je tedy přítomna v každé buňce mateřského těla a tudíž je i detekovatelná v somatických buňkách, např. bílých krvinkách.
2. Mutace je přítomna v některých, ale ne všech buňkách mateřského těla (somatický mozaicismus) a může, ale nemusí být detekovatelná v mateřských bílých krvinkách.
3. Mutace je přítomna pouze v zárodečných buňkách (germinální mozaicismus) a není detekovatelná v bílých krvinkách. Ve všech případech mají potomci riziko, že budou postiženi.

Probandova matka zdělila mutaci od:

- své matky, která je přenašečkou mutace,
- své matky nebo otce, kteří jsou nositelé somatického mozaicismu,
- své matky nebo otce, kteří jsou nositelé germinálního mozaicismu.

Sourozenci probanda

Riziko pro sourozence probanda závisí na tom, zda matka je či není přenašečkou. Žena-přenašečka má 50% riziko postižení pro své mužské potomky. Synové, kteří zdědí od matky mutaci, budou postiženi. Dcery, které od matky zdědí mutaci, budou zdravými přenašečkami. U některých přenašeček se mohou vyskytnout mírné projevy choroby, jedná se o tzv. manifestní přednašečství.

Potomci probanda

Všechny dcery mužů postižených gonozomálně recesivní chorobou jsou přenašečky, žádný z jejich synů nebude postižen, protože od otce nemůže za normálních okolností mutaci zdědit (získat X chromozom).

Prenatální diagnostika

Prenatální diagnostika je možná při identifikaci mutace v rodině nebo pomocí haplotypové analýzy u informativních rodin (přímá a nepřímá DNA analýza, Maříková T. a kol., 2004).

Gonozomálně dominantní dědičnost

Choroba se zpravidla přenáší po více generací. Rodokmen je na první pohled velmi podobný autozomálně dominantní dědičnosti. Odlišení od AD dědičnosti je možné tehdy, vyskytuje-li se v rodině alespoň jeden postižený muž mající potomstvo. Pokud je alespoň jedna dcera zdravá či syn postižený, pak dědičnost nemůže být gonozomálně dominantní. Pokud jsou všechny jeho dcery postiženy a všichni synové zdraví, pak rodokmen odpovídá spíše dědičnosti gonozomálně dominantní, ale autozomálně dominantní dědičnost vyloučena není.

Charakteristický rodokmen typický pro gonozomálně dominantní dědičnost má více postižených v rodině, choroba se přenáší z generace na generaci – vertikální typ přenosu. Od autozomálně dominantní dědičnosti lze gonozomálně dominantní dědičnost odlišit následující podmínkou. Postižený muž má všechny dcery postiženy, ale všechny syny zdravé.