

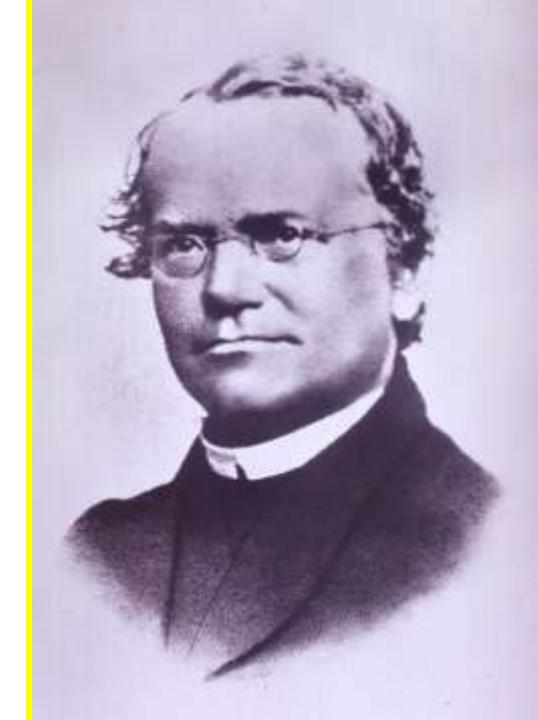
Základy klinické genetiky

Eduard Kočárek

Zimní semestr 2025/2026

Gregor Johann Mendel (1822 – 1884)

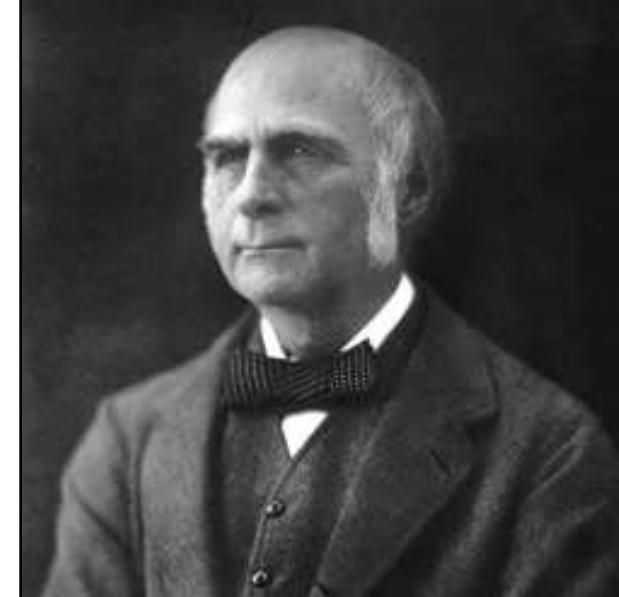
- Rodák z Hynčic ve Slezsku
- Působil v augustiniánském klášteře v Brně
- 1865 (1866) – stěžejní práce *Versuche über Pflanzenhybriden*



- Křížením různých odrůd hrachu zjistil, že **znaky mají párové založení – jeden znak dědí potomek od otce, druhý od matky.**
- Rozlišil **dominantní a recesivní znak.**
- Zakladatel genetiky (i když pojem „genetika“ nikdy nepoužil)
- Mendelovy práce byly dlouho téměř nepovšimnutý, k jejich potvrzení došlo až na přelomu 19./20. století.

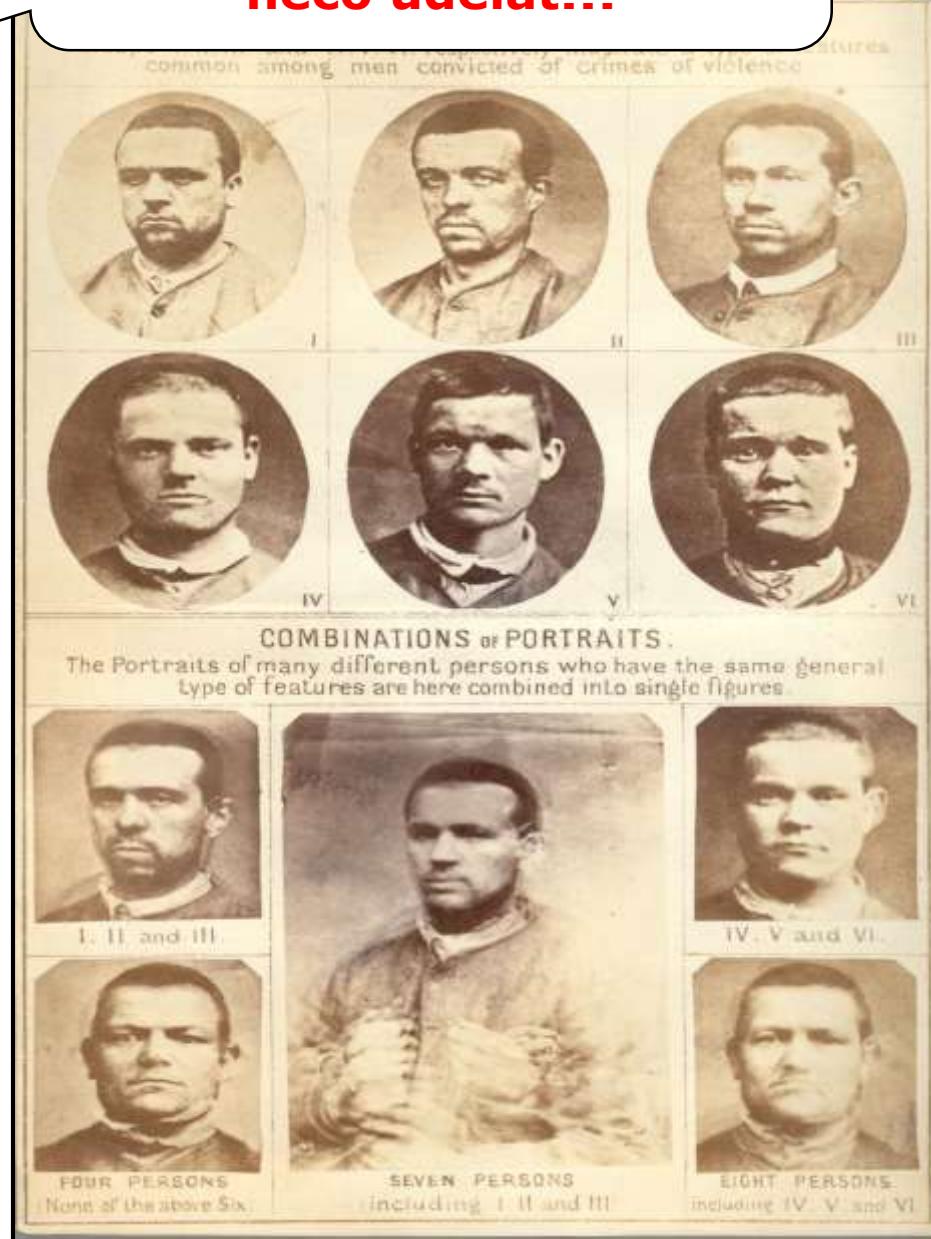
Francis Galton (1822 – 1911)

- Bratranec Ch. Darwina
- Zaměřen na dědičnost u člověka
- Úvahy o možném zkvalitnění dědičné výbavy lidské populace, resp. zamezení její degenerace.
- Zakladatel **eugeniky** – termín použit poprvé roku 1883
 - *Eu* = dobrý; *genus* = rod





Zločinné chování je
dědičné a s tím se musí
něco udělat!!!

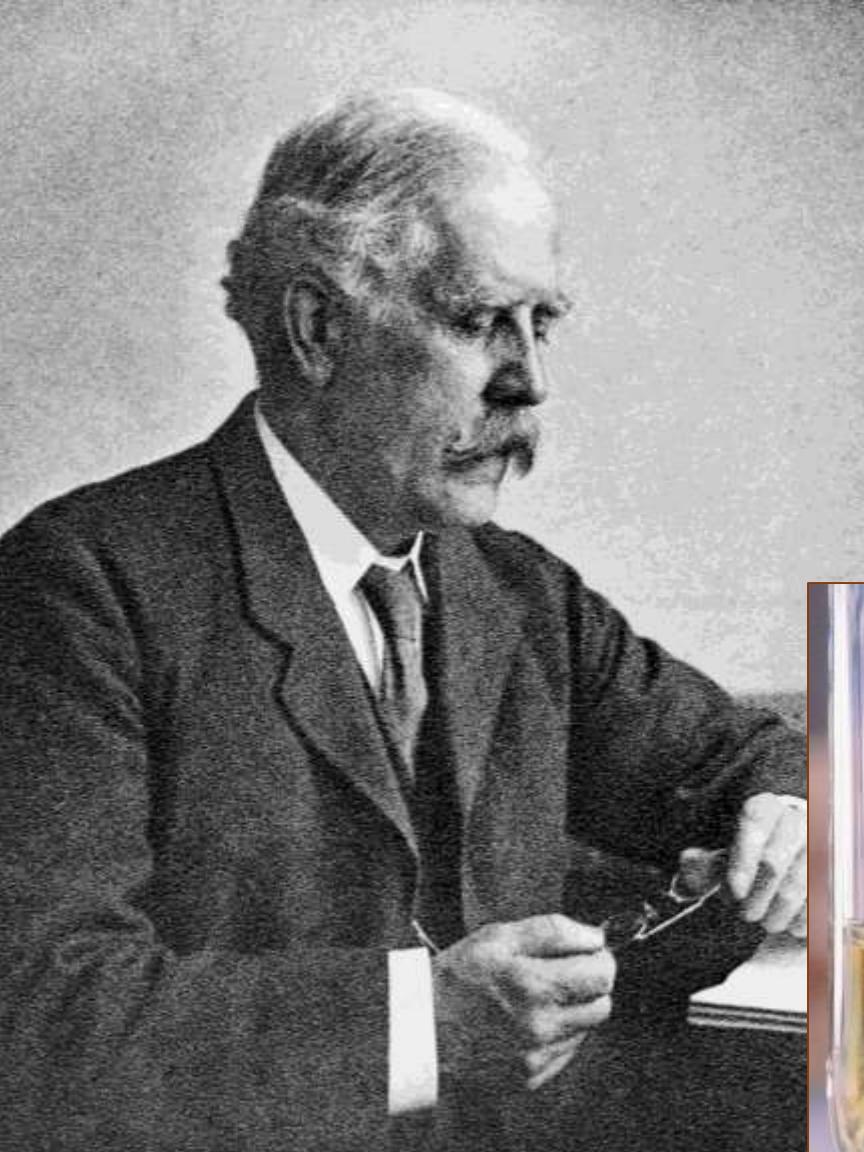


Obrázek převzat z: Jones S., van Loon B.: Genetika. Český překlad: Portál, Praha, 2003, str. 13

<https://www.metmuseum.org/art/collection/search/301897>

Eugenika: nauka zabývající se možnostmi cíleného vyšlechtění zdravého člověka s vhodnými vlastnostmi, resp. zkvalitnění dědičného základu celé lidské populace.





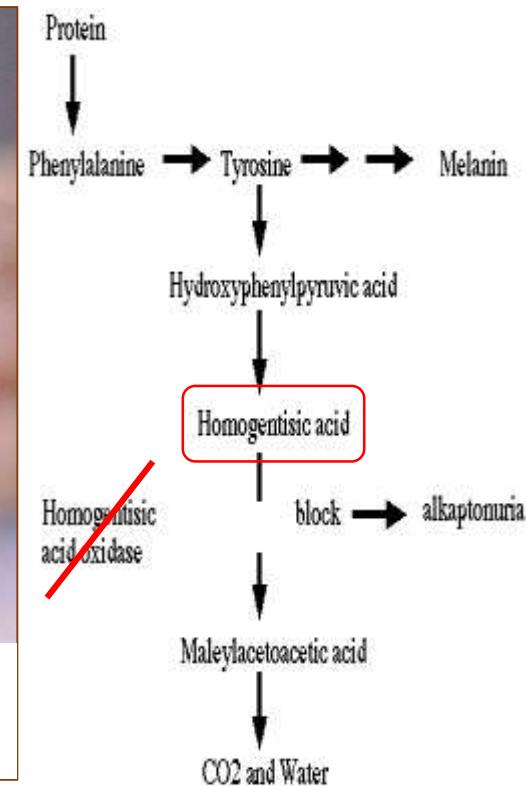
(1857 – 1936)

A. E. Garrod,



Moč pacienta s alkaptonurií
na vzduchu tmavne...

R. 1902 Archibald Garrod prokázal, že se alkaptonurie dědí podle Mendelových zákonů.



Klinická genetika

- Zabývá se geneticky podmíněnými patologickými změnami u člověka.
- Úzce souvisí s **genetickým poradenstvím**



<http://www.mountsinaifpa.org/patient-care/practices/genetics>

http://www.cuh.org.uk/addenbrookes/services/clinical/genetics/clinical_genetics/service_information/genetic_counselling.html

Význam klinické genetiky

prenatální medicína, gynekologie

reprodukční medicína,
asistovaná reprodukce

Klinická genetika

preventivní
medicína

onkologie

další interní obory

kardiologie

psychiatrie

neonatalogie

pediatrie

neurologie

genetická

genetická

Úkoly genetického poradenství, resp. klinické genetiky

- Diagnostika
 - Odhalení geneticky podmíněných chorob.
- Prevence
 - Zjišťování genetického rizika různých vad nebo chorob, snaha o optimální řešení situace.
- Léčba vad a chorob
 - **Kauzální léčba** geneticky podmíněných chorob (tzv. **genová terapie**) je stále ve stádiu vývoje, na člověku se zatím provádí jen ve výjimečných případech.
 - Uplatňuje se péče **symptomatická** (tj. omezení projevů choroby, aniž bychom léčili její příčinu – tedy mutaci v DNA).
- Registrace
 - Zaznamenání výskytu vrozených vývojových vad a geneticky podmíněných chorob v daném regionu, resp. v celé České republice,
 - Účel: získat lepší povědomí o stavu populace a úspěšnosti diagnostiky, o nálezech nových geneticky podmíněných chorob atd.

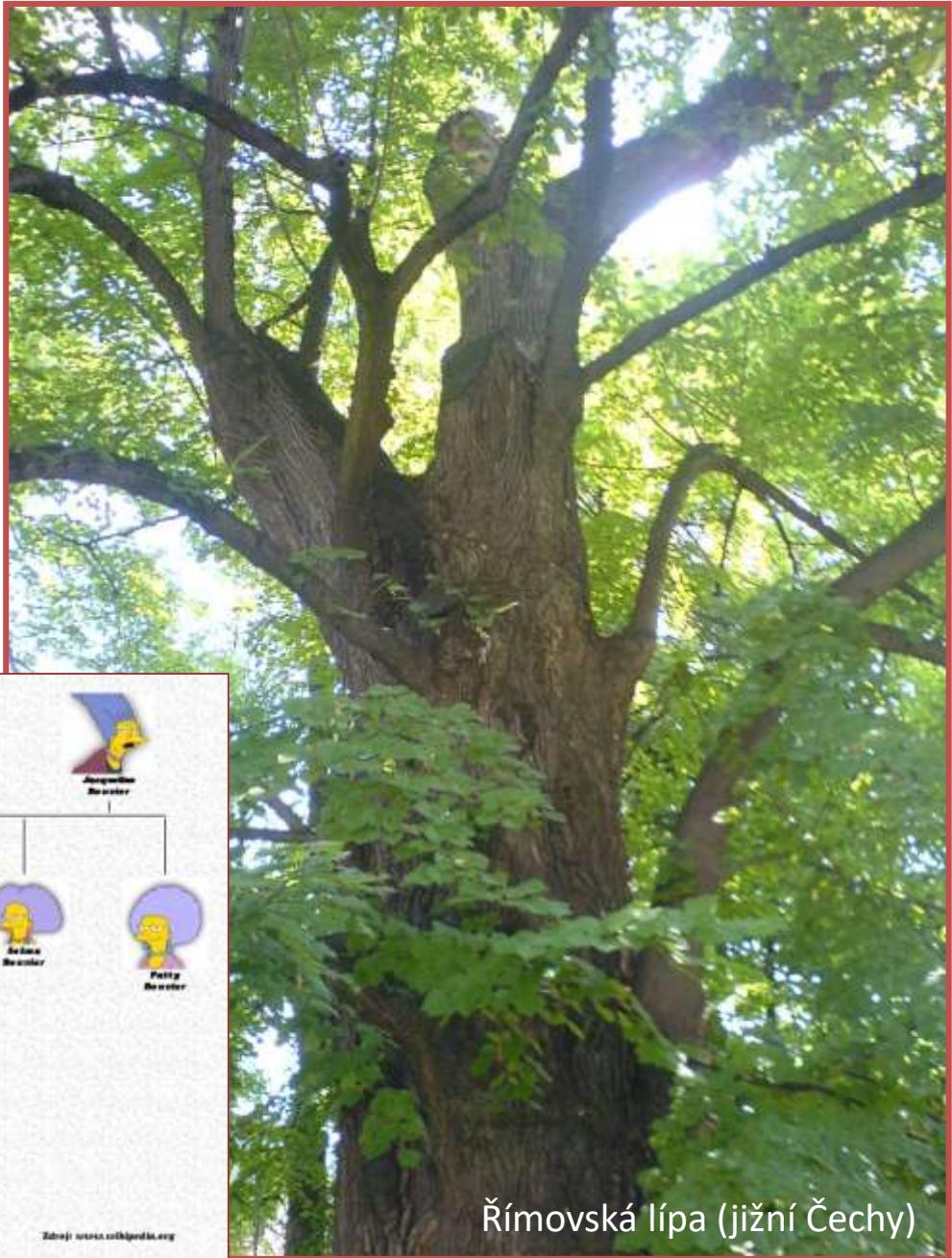
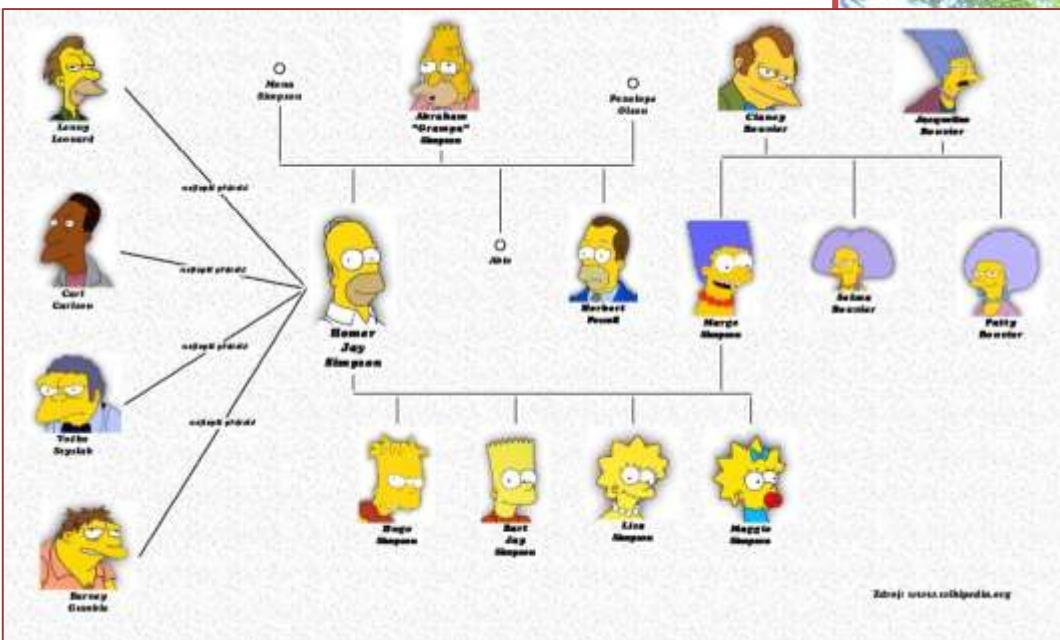
Klinická genetika =
diagnosticky preventivní obor.

Genetická konzultace

- Konzultace klinického genetika s pacientem, resp. **probandem** (tj. osobou, která podává genetikovi informace o příslušné rodině).
- Základní výstup genetické konzultace – rodinná anamnéza
 - Pacient, resp. proband vyplní **rodokmenový dotazník**, v němž uvede:
 - Věk, pohlaví a zdravotní stav probanda a jeho příbuzných.
 - U zemřelých příbuzných příčinu úmrtí
 - U nádorových onemocnění bližší určení choroby (tj. který orgán byl nádorem postižen).
 - Zda je některý z příbuzných „nevlastní“

Sestavení rodokmenu

- = Genealogická analýza



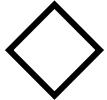
Rodokmenové symboly



zdravý muž



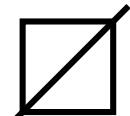
zdravá žena



jedinec neznámého
pohlaví



postižený muž,
postižená žena



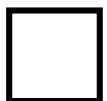
zemřelý muž,
zemřelá žena



heterozygoti u
autozomově recesivní
choroby



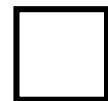
přenašečka u
gonozomově
recesivní choroby



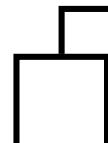
proband (označen
šipkou)



manželský (popř.
partnerský) pár



příbuzenský sňatek



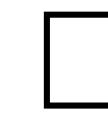
potomci



dvojvaječná
(dizygotní) dvojčata

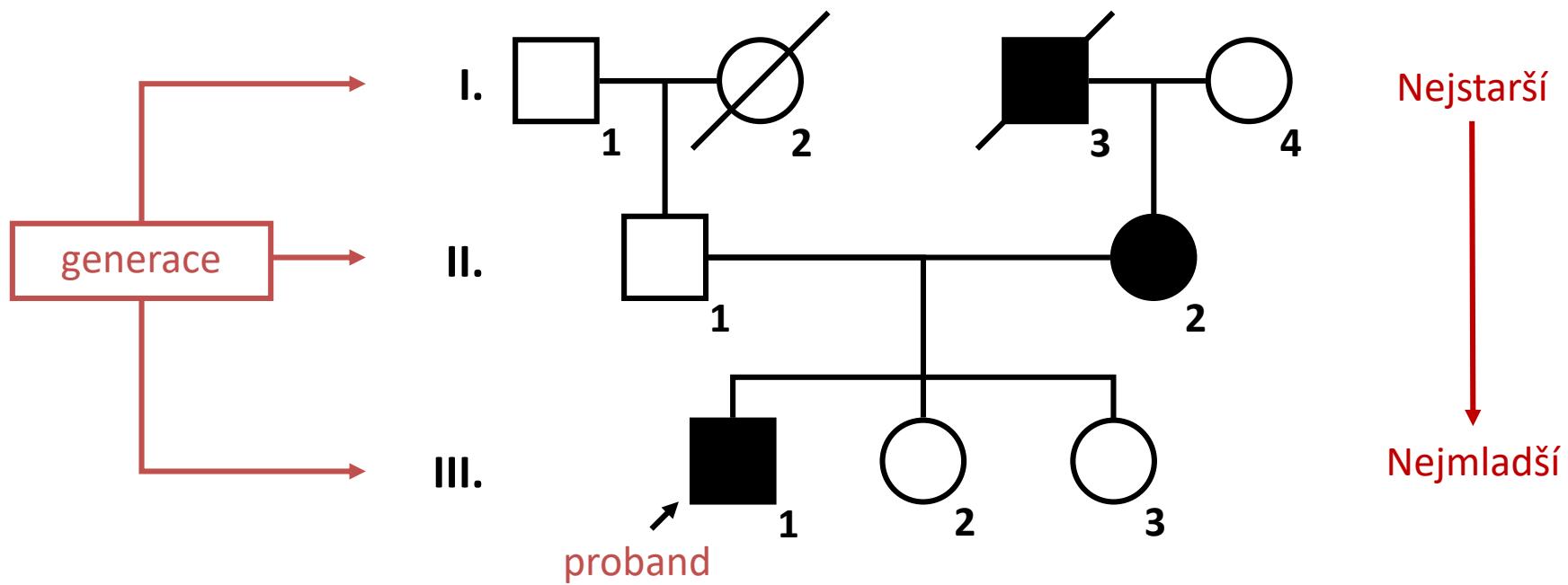


jednovaječná
(monozygotní) dvojčata



potrat

Ukázka rodokmenu



Označení osob – např. I/4, II/1, III/2

Geneticky podmíněné choroby

- **Monogenní (monogenické)** – způsobeny poruchou neboli **mutací** jednoho genu – jejich přenos z generace na generaci se v mnoha případech řídí pravidly, která lze odvodit z **Mendelových zákonů**.
- **Multifaktoriální** – uplatňuje se genetické pozadí (více genů) spolu s vlivem vnějšího prostředí
- **Chromozomové** – způsobeny chromozomovými aberacemi – *viz přednášky z cytogenetiky*

Monogenní dědičné znaky



Nástropní malba na kolonádě v Mariánských Lázních

Základní pojmy a poznatky obecné genetiky

- Každý gen má více **konkrétních forem neboli alel**.
- Každá alela může podmiňovat jiný projev příslušného znaku
 - např. u hrachu má **gen pro barvu květů** dvě alely:
 - Alelu pro červený květ 
 - Alelu pro bílý květ 
- Každý jedinec má dvě alely téhož genu: jednu od matky, druhou od otce
 - (neplatí tak úplně pro geny na pohlavních chromozomech)
- Kombinace alel u daného jedince: **genotyp**
- Soubor znaků zjistitelných pozorováním jedince: **fenotyp**
- Alely se mohou, ale nemusí ve fenotypu projevit. Závisí na tom, v jaké jsou kombinaci.



Viz též přednášku „Mutace a polymorfismy“

Genotypy a fenotypy podle kombinace alel

Pro dědičnost s úplnou dominancí platí:

- A – dominantní alela – projeví se vždy, pokud je v genotypu
- a – recesivní alela – projeví se jen tehdy, pokud není v genotypu alela dominantní

Fenotyp



Genotyp



AA

Dominantní
homozygot



Aa

Heterozygot



aa

Recesivní
homozygot

První a druhý Mendelův zákon

Rodičovská neboli
parentální generace

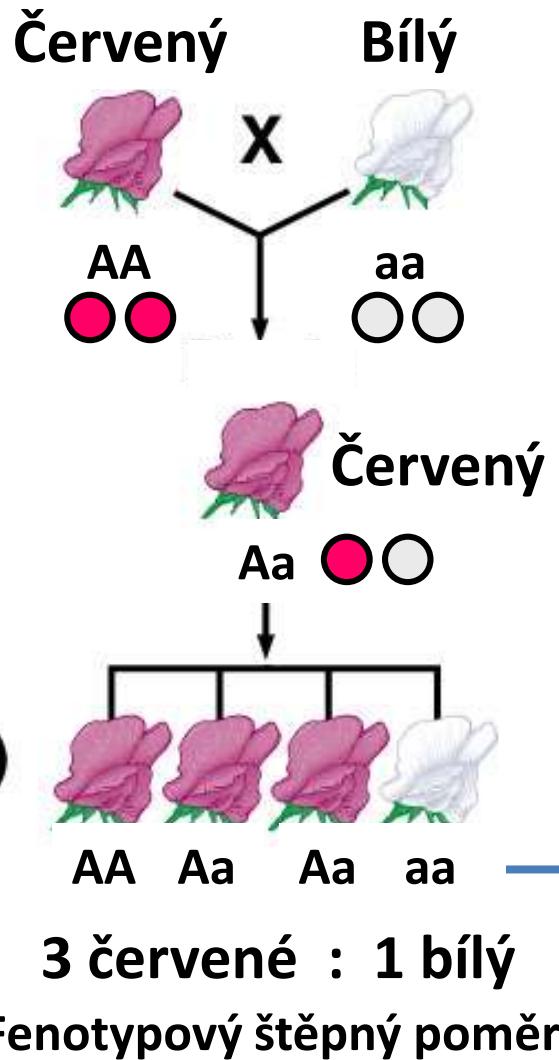
(P)

První filiální
generace

(F1)

Druhá filiální
generace

(F2)

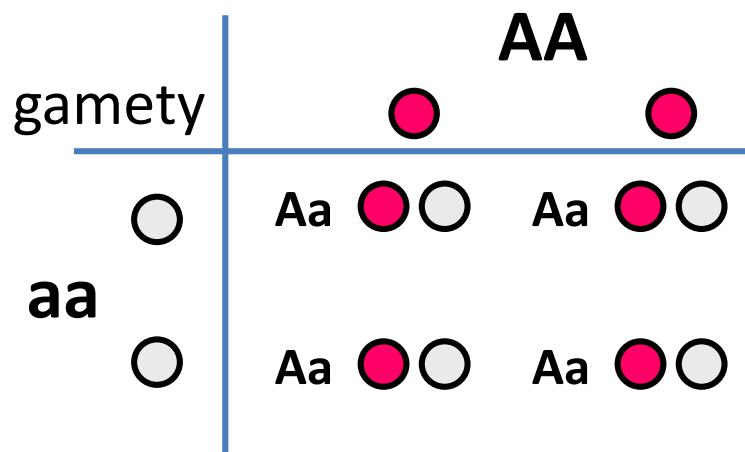


Zákon o
uniformitě
hybridů v F1
generaci

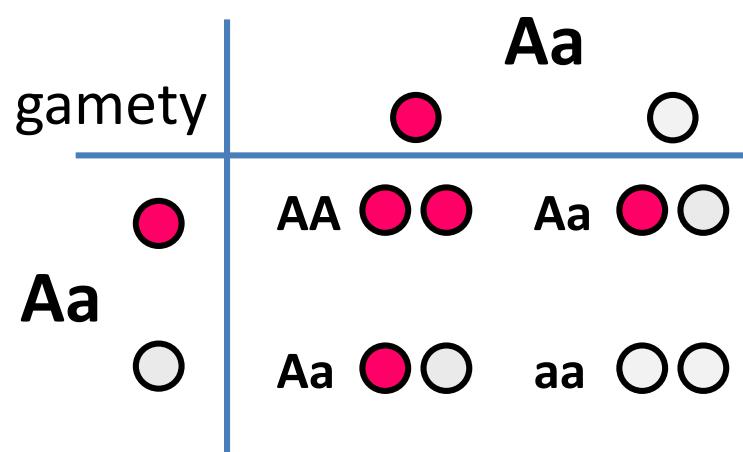
Zákon o
štěpení vloh v
F2 generaci

1AA : 2Aa : 1aa
Genotypový
štěpný poměr

Punnetův čtverec zobrazuje výsledky křížení



1. Mendelův zákon

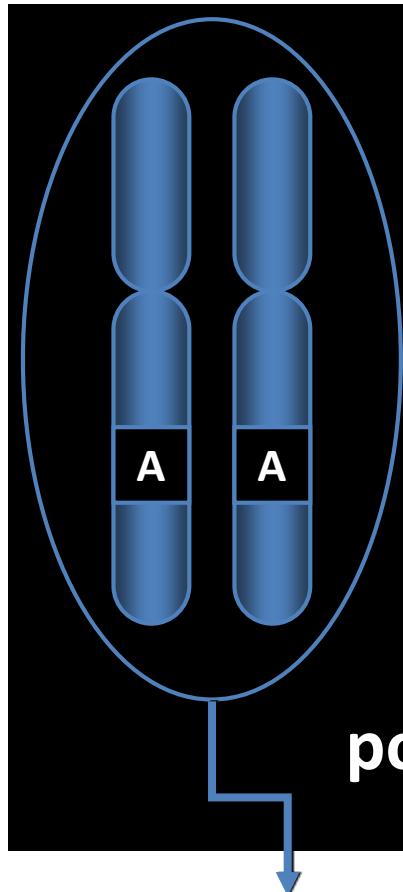


2. Mendelův zákon

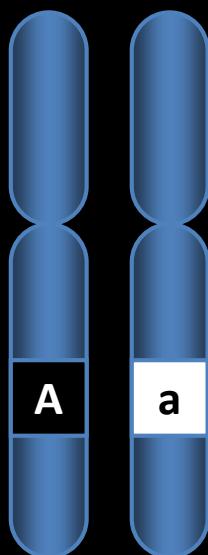
Autozomově dominantní choroby

Autozomově dominantní (AD)

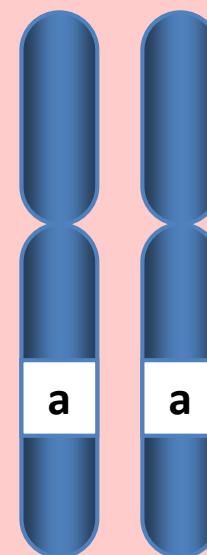
Dominantní homozygot



Heterozygot



Recesivní homozygot

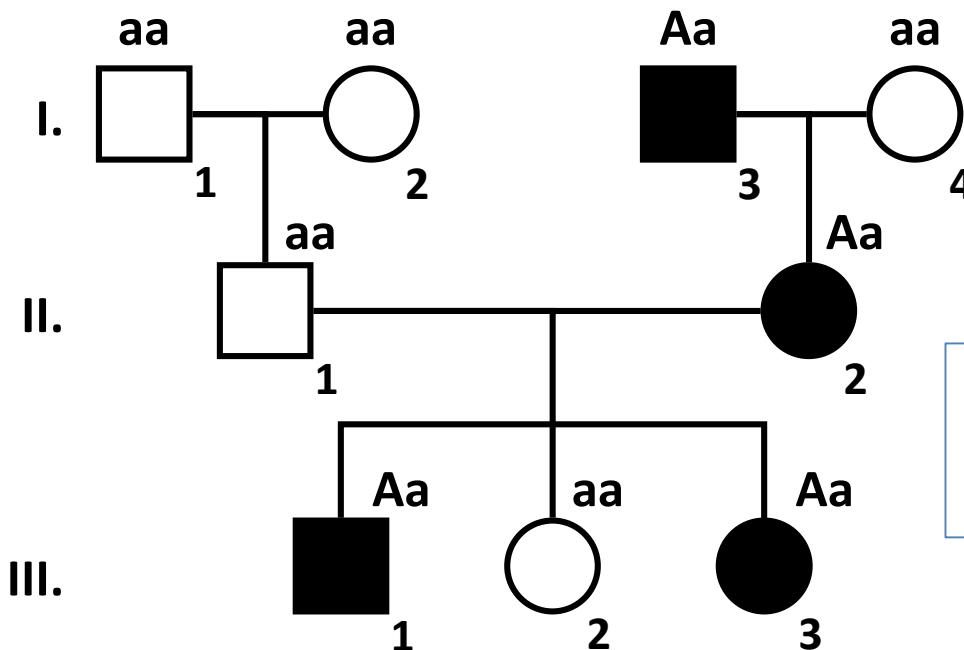


postižení

zdravý

Homozygotně dominantní kombinace
alel je často prenatálně nebo
perinatálně letální

Rodokmen s výskytem AD choroby



A = dominantní („nemocná“) alela

a = recesivní („zdravá“) alela

Achondroplázie (chondrodystrofie)



Porucha vývinu
chrupavek, malý
dysoproproporní
vzrůst



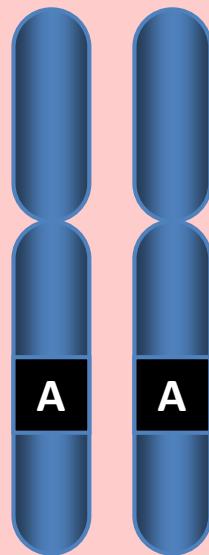
Huntingtonova chorea (choroba)

- Má rovněž autozomově dominantní přenos.
- *Blíže viz přednáška o mutacích*

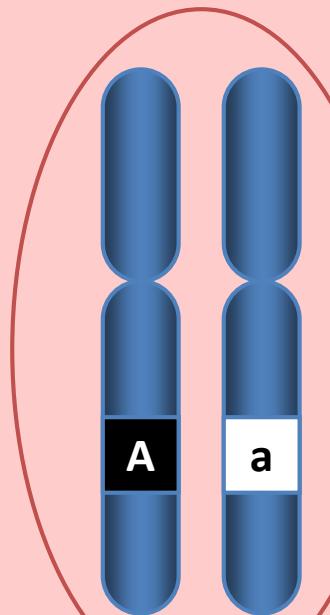
Autozomově recesivní choroby

Autozomově recesivní (AR)

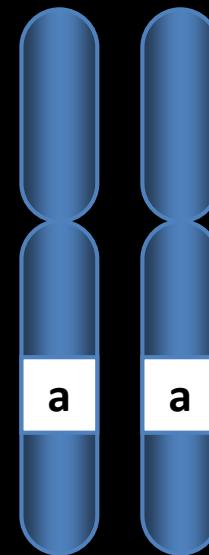
Dominantní homozygot



Heterozygot



Recesivní homozygot

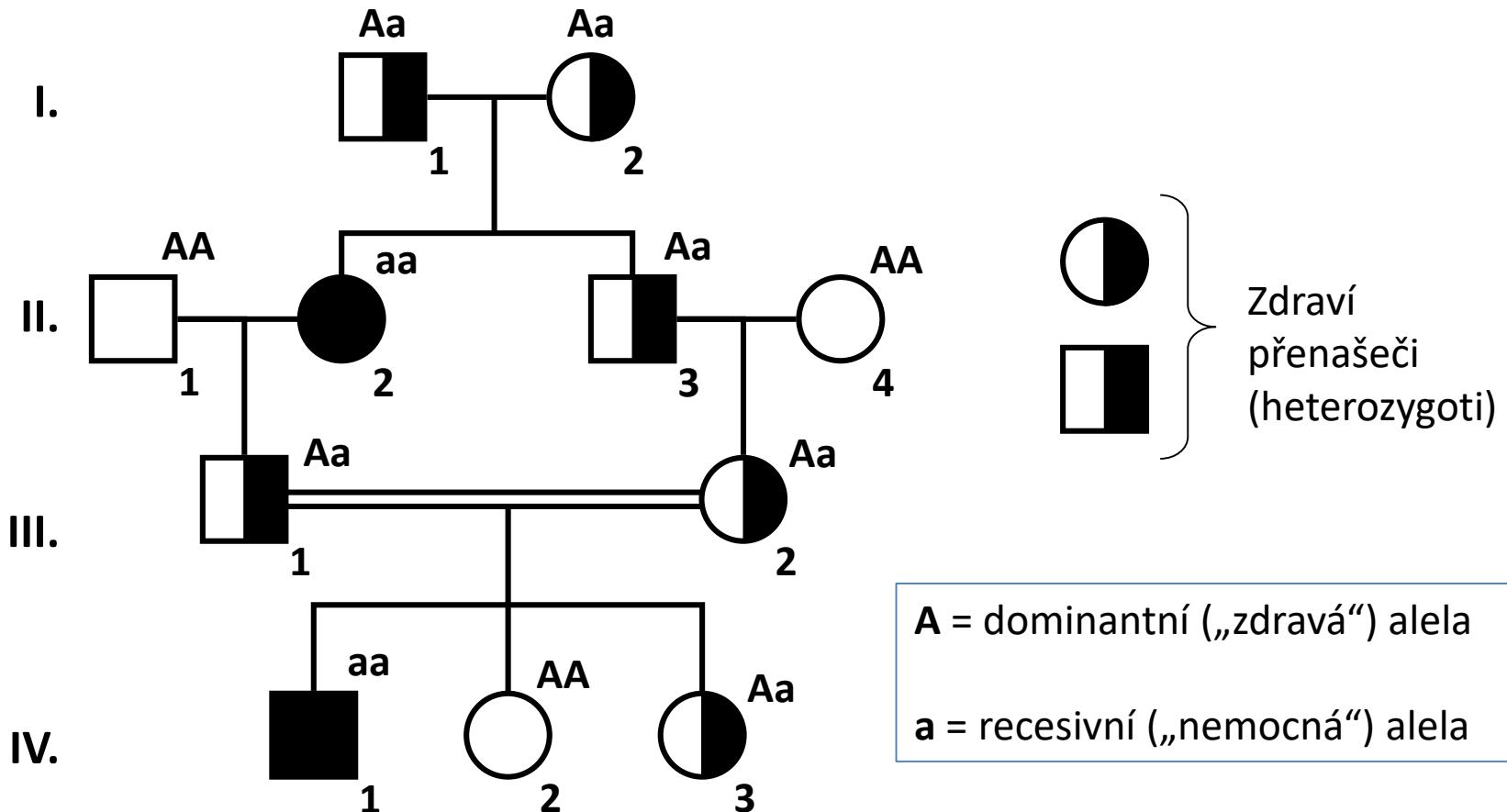


zdraví

postižený

Zdravý přenašeč (přenašečka)

Rodokmen s výskytem AR choroby



Fenylketonurie (PKU)

Enzym fenylalanin hydroxyláza (PAH) je následkem mutace neaktivní.



Vhodnou dietou (bez fenylalaninu) lze zabránit nástupu patologických projevů choroby .

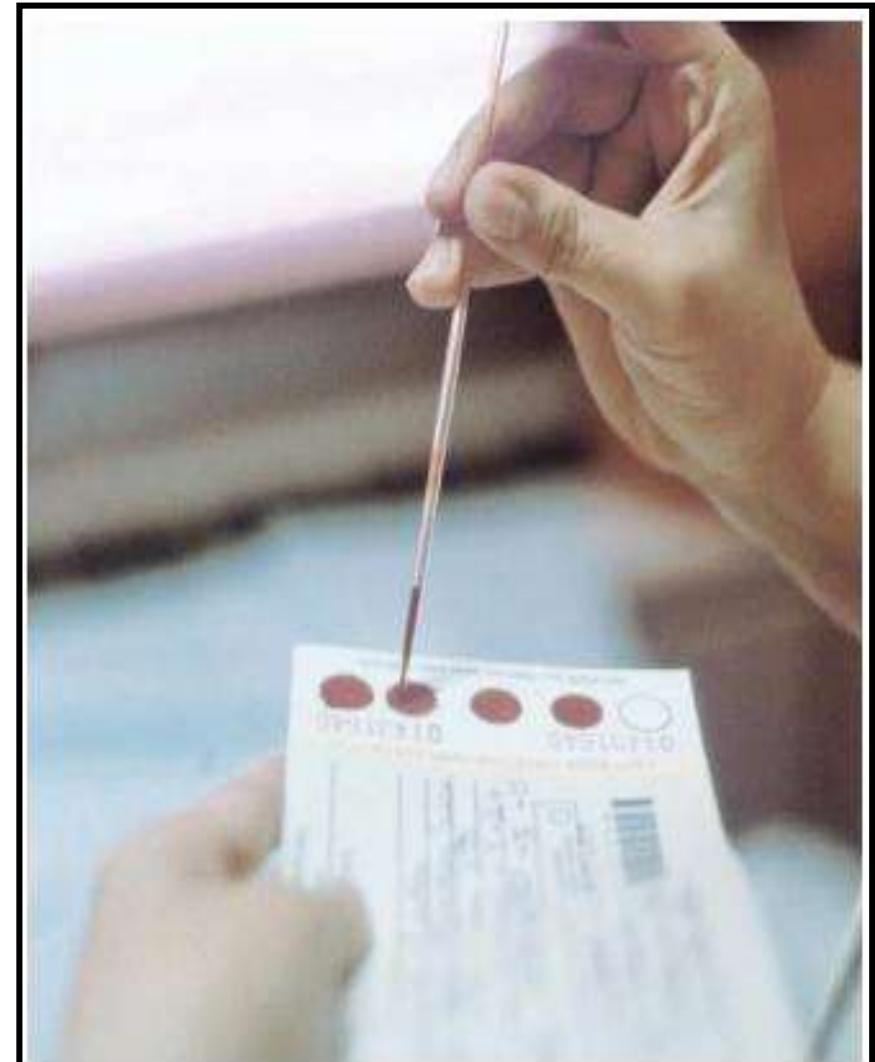


Zdravá matka a její dítě postižené fenylketonurií

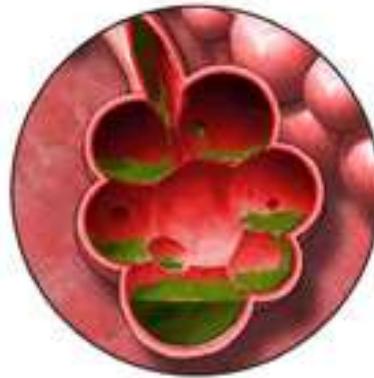
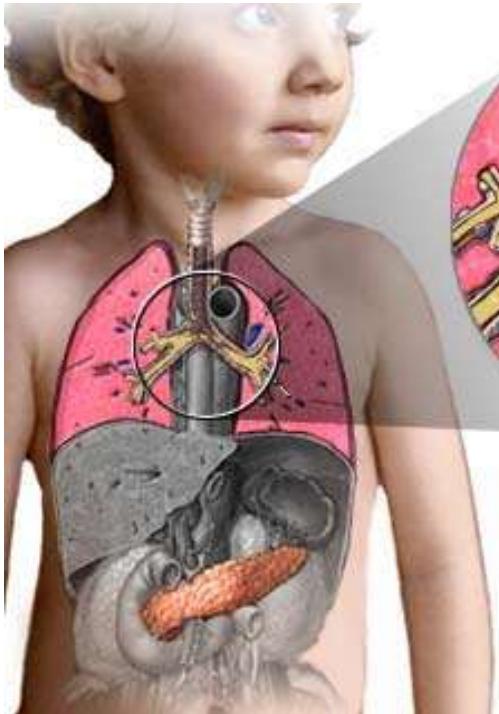
Novorozenecký screening fenylketonurie



Včasný záchyt fenylketonurie umožní zavedení vhodné diety (bez fenylalaninu), čímž lze předejít rozvoji choroby.



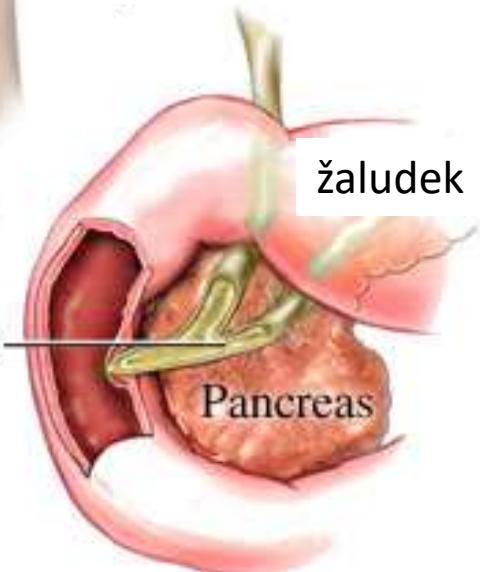
Cystická fibróza



V plicních sklípcích se hromadí hlen (nebezpečí udušení).



Hlen blokuje pankreatické vývody



Porucha transportu chloridových iontů – výskyt NaCl v potu – „slané děti“

Dnes se provádí novorozenecký screening.

Cystic fibrosis is a hereditary disorder characterized by lung congestion and infection and malabsorption of nutrients by the pancreas

ADAM.

Cystická fibróza – dýchací obtíže, nutnost stálého ostraňování hlenu, pacienti vyžadují intenzivní péči.

Problém s oportunními respiračními infekcemi – např.

Burkholderia cenocepacia

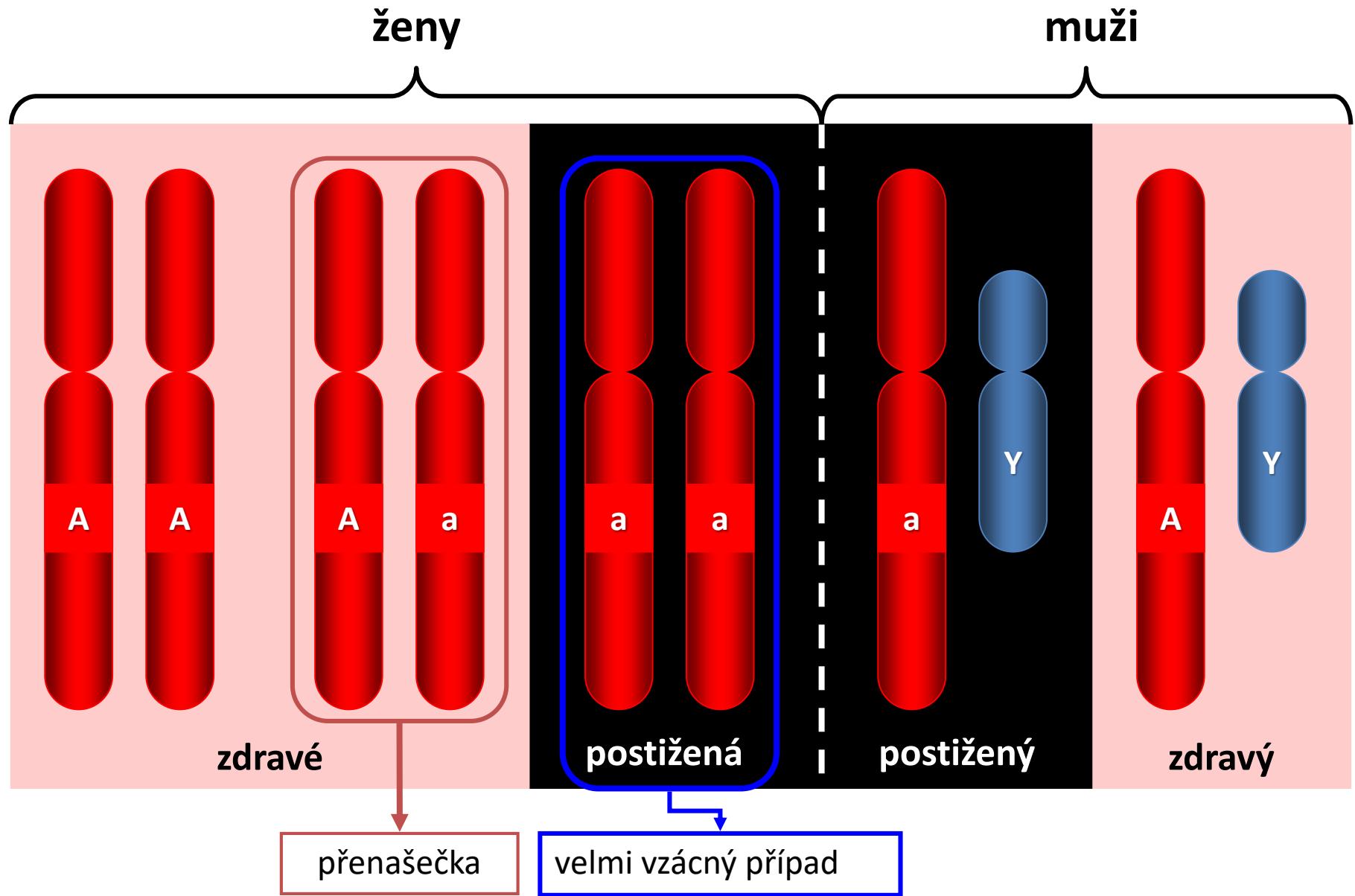


Doba dožití se s pokrokem medicíny prodlužuje, dnes se pohybuje okolo 30 – 40 let.

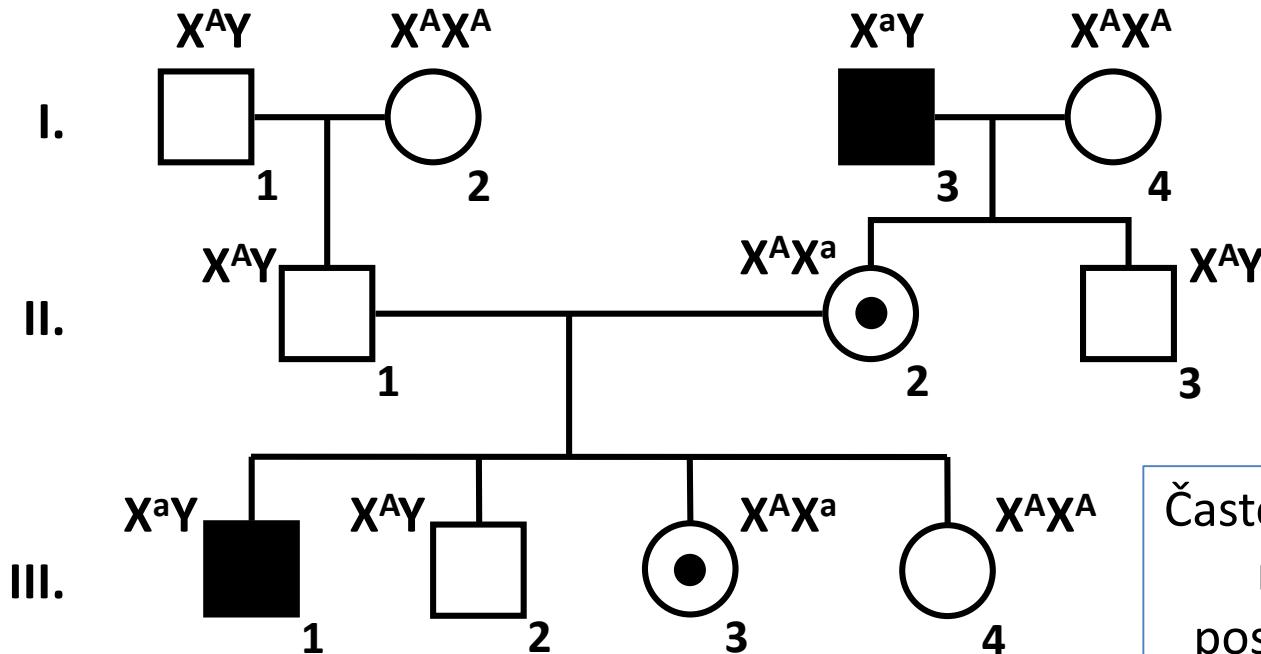


X-vázané recesivní choroby (XR)
neboli
gonozomově recesivní choroby (GR)

X-vázané recesivní (gonozomově recesivní) choroby



Rodokmen s výskytem GR choroby



Častěji jsou postiženi muži, výskyt postižených žen je velmi vzácný.

X^A = chromozom X nesoucí dominantní („zdravou“) alelu
 X^a = chromozom X nesoucí recesivní („nemocnou“) alelu



Nepostižená přenašečka GR choroby (heterozygotka $X^A X^a$)

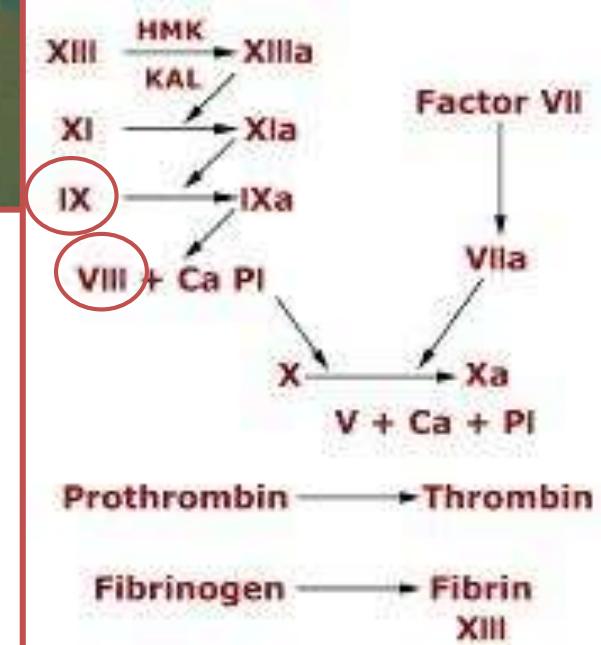
Hemofilie



Výrony krve do kloubů
nebo jiných částí těla.



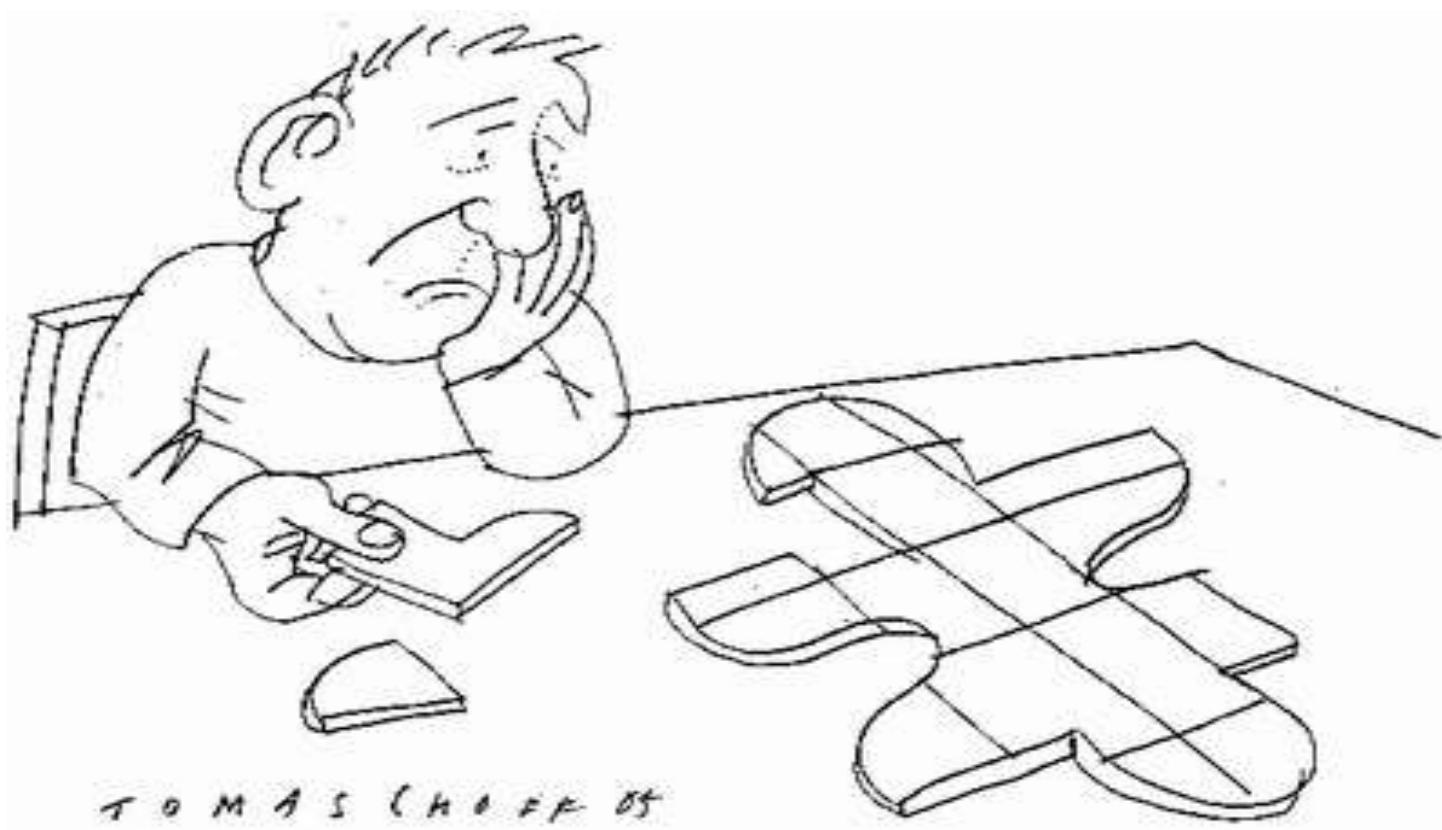
Defekt
koagulačního
faktoru VIII nebo IX
– následkem je
porucha srážlivosti
krve.



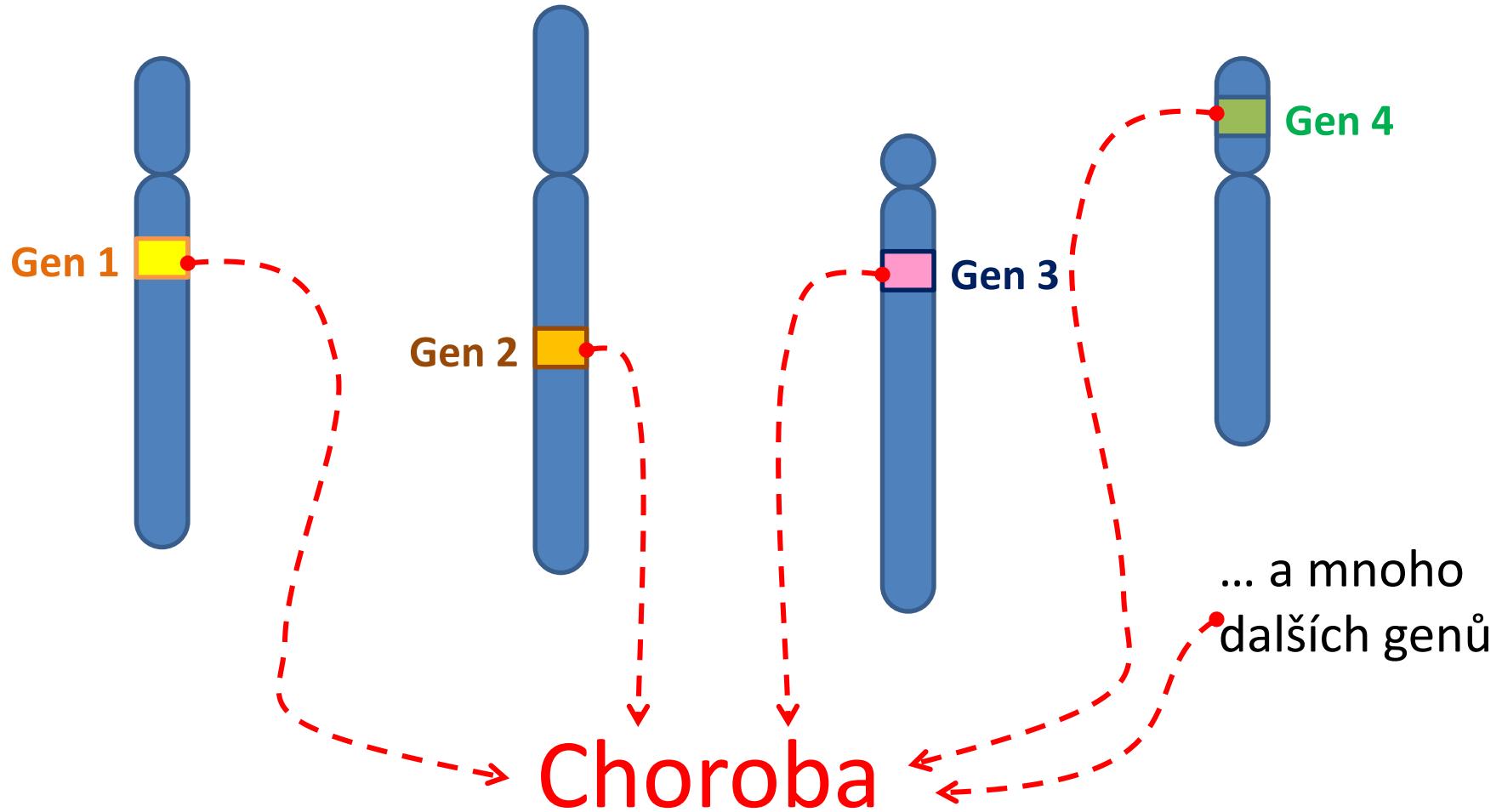
Syndrom fragilního chromozomu X

- Má rovněž X-vázaný recesivní přenos.
- *Blíže viz přednáška o mutacích.*
- Ženy-přenašečky sice nemají výraznou mentální retardaci, ale mají zpravidla závažné poruchy učení.

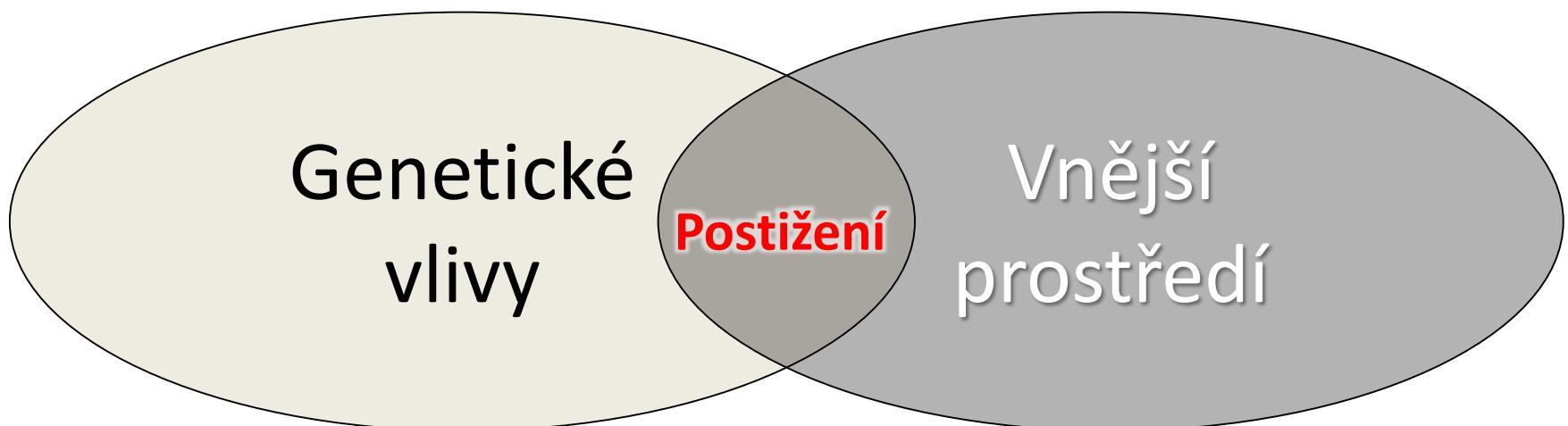
Multifaktoriálne dědičné znaky a choroby



Multifaktoriální choroby mají polygenní základ



Multifaktoriální choroby



Polygenní základ + faktory vnějšího prostředí

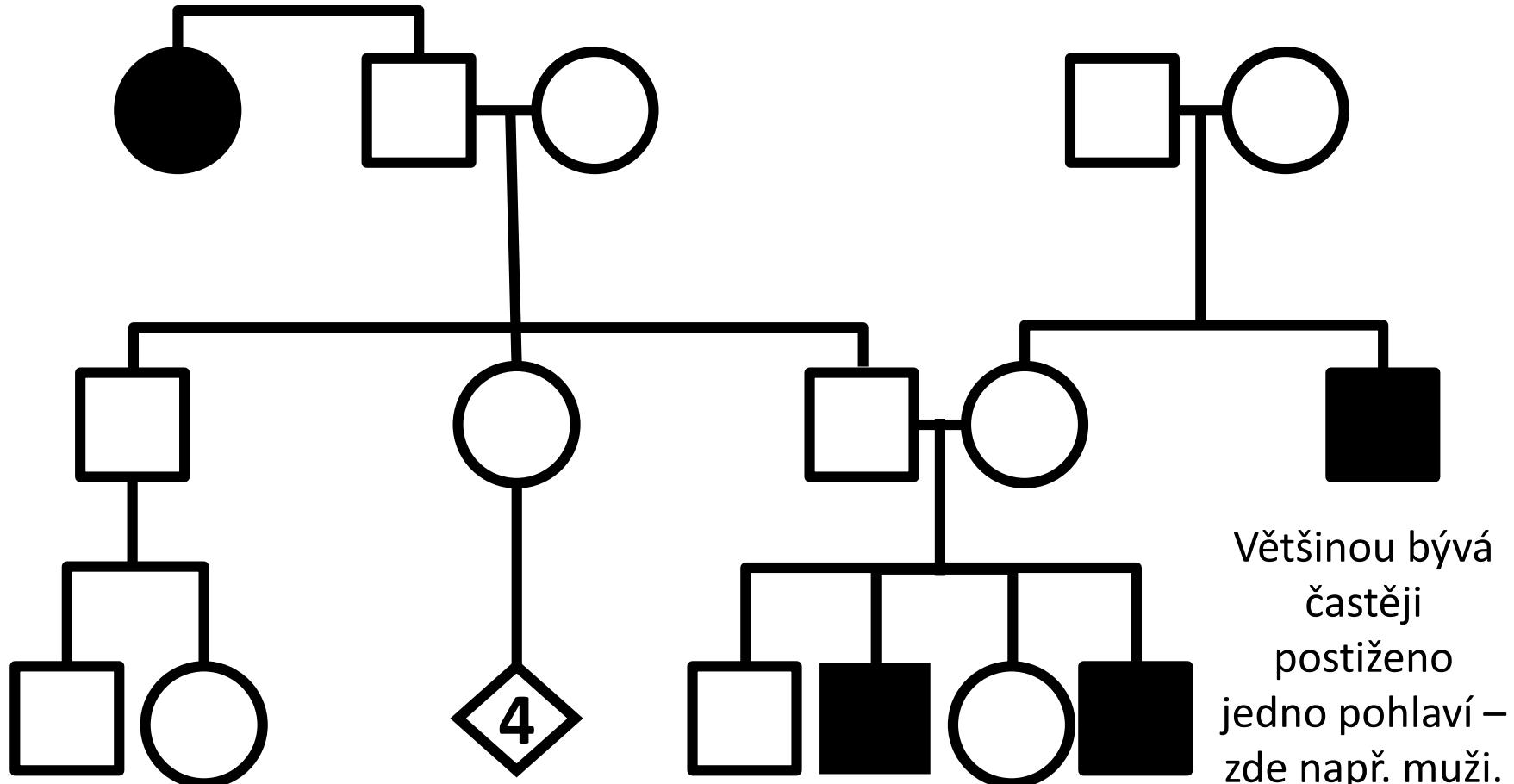
Člověk od rodičů nedědí chorobu jako takovou, ale pouze **genetickou predispozici** k ní. Zda se choroba projeví, záleží na faktorech vnějšího prostředí.

Pro multifaktoriální choroby je typické:

- Jejich vznik je podmíněn kombinací alel více různých genů = mají **polygenní základ**.
- Kombinace alel však zpravidla nestačí = k projevu choroby je nutná **spoluúčast vnějších faktorů** (např. specifického typu stravy, stresu, infekcí, aplikace specifických léčiv nebo jiných chemických látek apod.)
- **Příklad:** *Diabetes mellitus* 2. typu („cukrovka“) je multifaktoriální onemocnění. Pokud bude osoba, která zdědila „rizikové“ alely, od dětství konzumovat zdravou stravu s nízkým podílem cukrů, chránit se před infekcemi a nadměrným stresem, provozovat v rozumné míře fyzickou aktivitu atd., má šanci, že neonemocní, anebo onemocnění u ní propukne až ve velmi vysokém věku. Naopak osoba s nesprávným způsobem stravování, popř. pod vlivem nadměrného stresu, různých infekcí apod. může onemocnět již ve středním věku.

Rodokmen s výskytem multifaktoriální choroby

Není žádný typický rodokmen, dědičný přenos může připomínat AR, někdy však i AD nebo GR dědičnost.



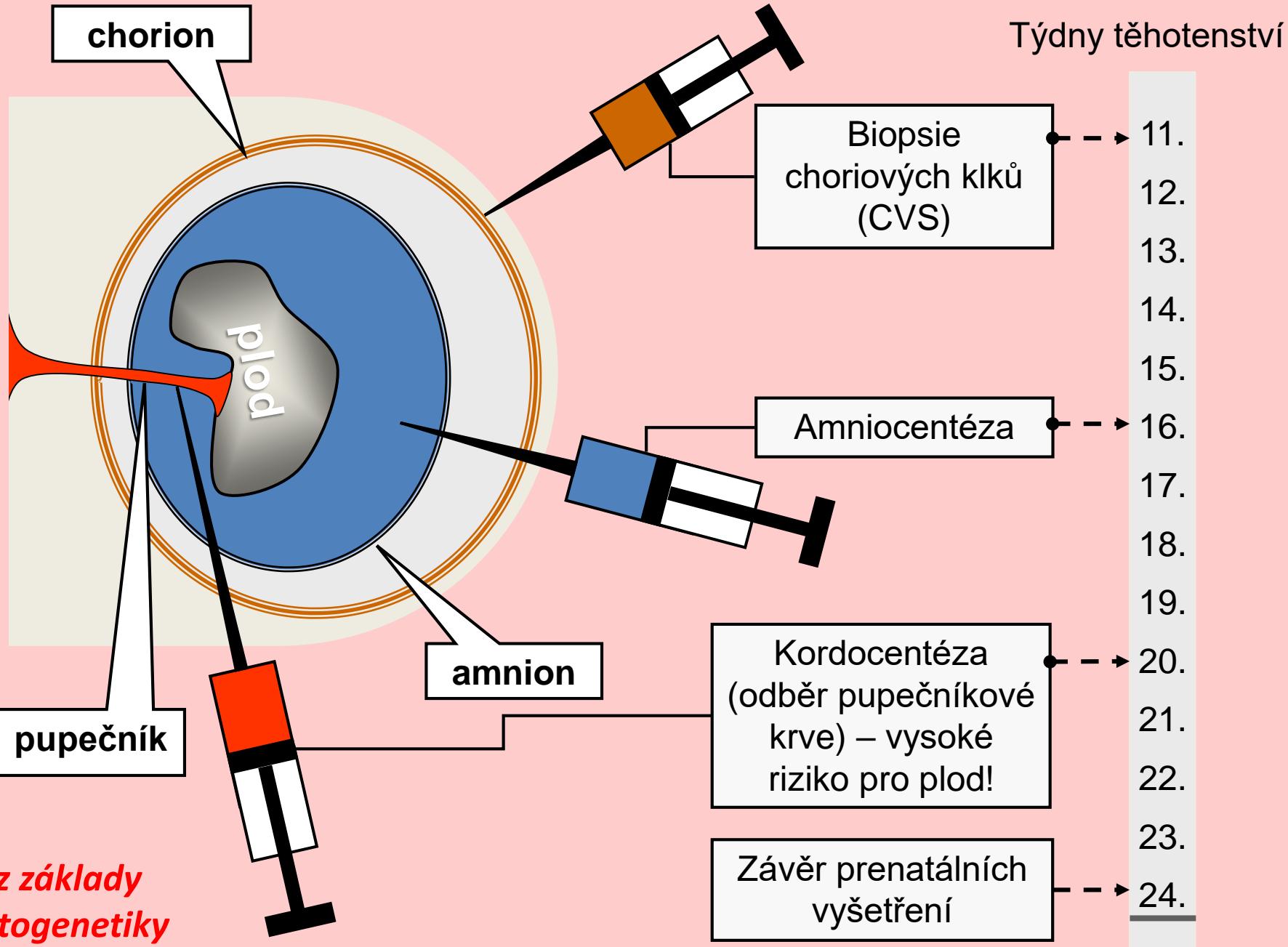
K multifaktoriálním chorobám patří:

- Některé vrozené vývojové vady, např. vrozená luxace kyčlí, vrozené zúžení vrátníku (pylorostenóza)
- Mnohá nádorová onemocnění
- *Diabetes mellitus* 1. i 2. typu
- Hypertenze
- Ateroskleróza
- Obezita
- Revmatické nemoci
- Roztroušená skleróza
- Některá psychiatrická onemocnění: např. bipolární porucha, schizofrenie, Alzheimerova choroba (většina případů); genetické pozadí bylo zjištěno i u alkoholismu

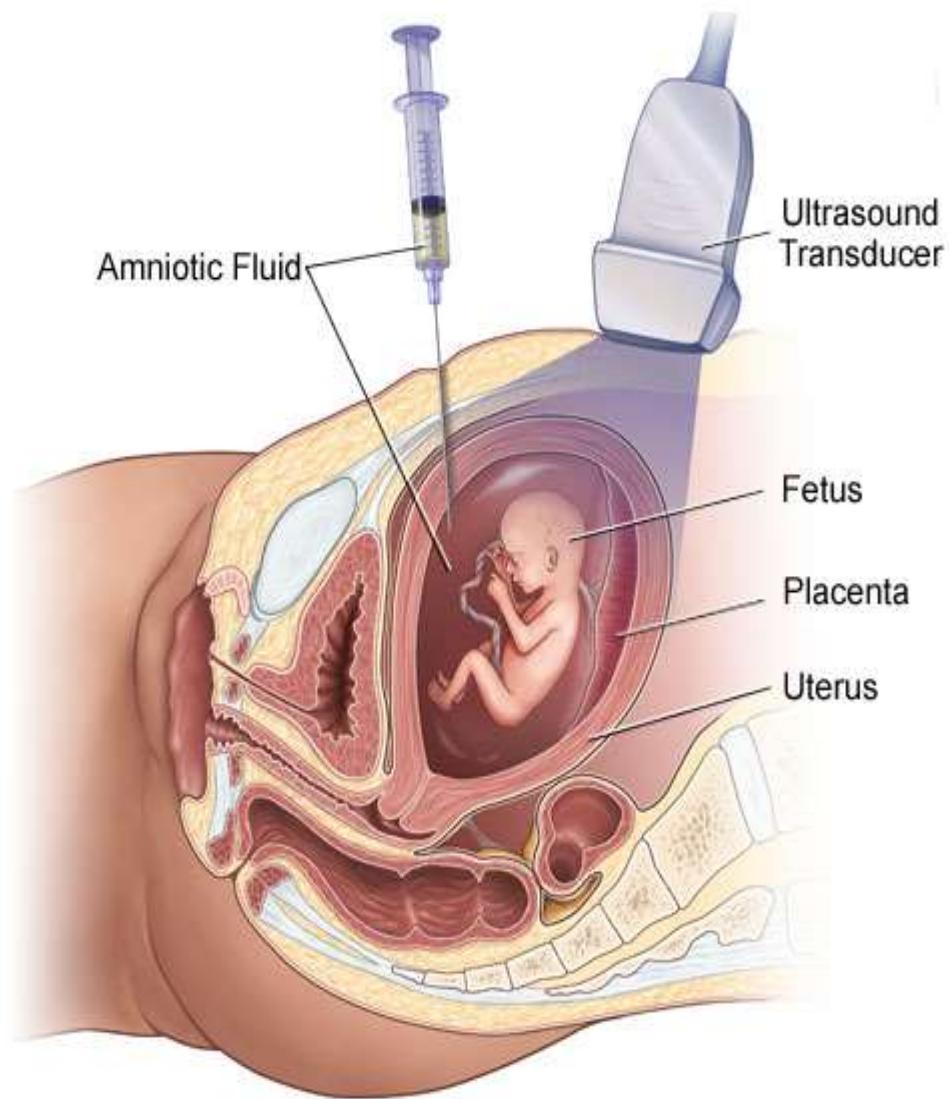
Základní typy genetických testů

- **Diagnostické testy** (diagnóza dané choroby u postižené osoby, určení příslušné mutace, resp. chromozomové aberace)
- **Prenatální a preimplantační vyšetření** (detekce genetické poruchy před narozením, resp. před implantací embrya do dělohy matky – při mimotělním oplodnění)
- **Prediktivní (presymptomatické) testy** (u chorob s pozdním nástupem, provádějí se dříve, než propukne choroba)
- **Testy přenašečství** (vyšetření zdravých přenašečů autozomově recesivních a gonozomově recesivních chorob)
- **Farmakogenomické testy** (testy citlivosti k lékům, určení vhodnosti léků)
- **Rekreační testy, resp. testy DTC** (*direct to consumer tests*, komerční testy)
- **Forenzní testy** (v soudním lékařství a kriminalistice, identifikace osob, paternitní testy)

Invazivní prenatální vyšetření



Amniocentéza = odběr plodové vody



Co bychom měli ještě o prenatálních vyšetřeních vědět?

- Žádný invazivní odběr není zcela bez rizika – **riziko amniocentézy je cca 0,5%** (nejnižší ze všech prenatálních odběrů).
- S invazivním vyšetřením musí těhotná žena písemně souhlasit (podepsat **pozitivní revers**).
- V současnosti se namísto invazivních odběrů postupně zavádí **analýza DNA plodu z krve matky** – tzv. „nipt“ (*non-invasive prenatal test*, screeningový test založený na molekulárně genetickém vyšetření).

Před provedením genetického testu (resp. odběrem materiálu – nejen prenatálně):

- Pacient, resp. jeho zákonný zástupce by měl být poučen o vyšetření a jeho rizicích.
- Pacient, resp. jeho zákonný zástupce by měl vyjádřit písemný souhlas (**pozitivní revers**), resp. nesouhlas (**negativní revers**) s provedením vyšetření.
- Důležité zejména v klinické genetice (ochrana osobních údajů, data se týkají nejen pacienta, ale i jeho příbuzných)
- Pacient má právo vědět i nevědět!
- U nezletilých pacientů se nedoporučuje provádět prediktivní genetické testování na onemocnění s nástupem v dospělém věku.

Na shledanou!

