



# Základy klinické genetiky

Eduard Kočárek

Zimní semestr 2025/2026

<https://www.selectscience.net/editorial-articles/clinical-genetics-automation--where-are-we-now/?artID=41226>

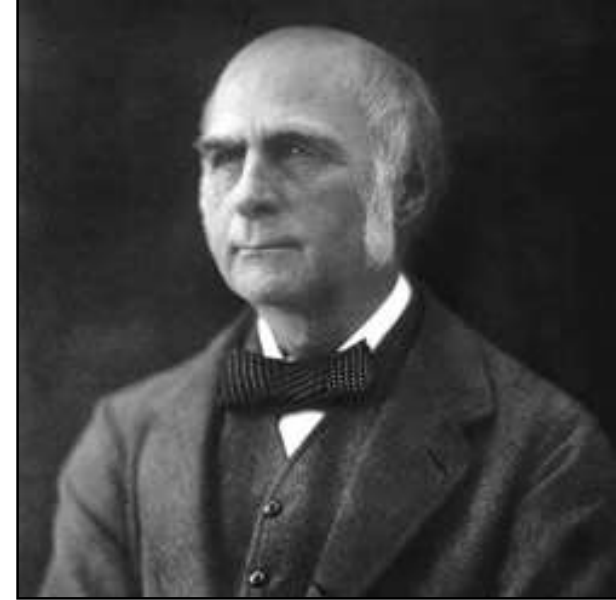
# Gregor Johann Mendel (1822 – 1884)

- 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 nepovšimnuty, k jejich potvrzení došlo až na přelomu 19./20. století.

# Francis Galton (1822 – 1911)



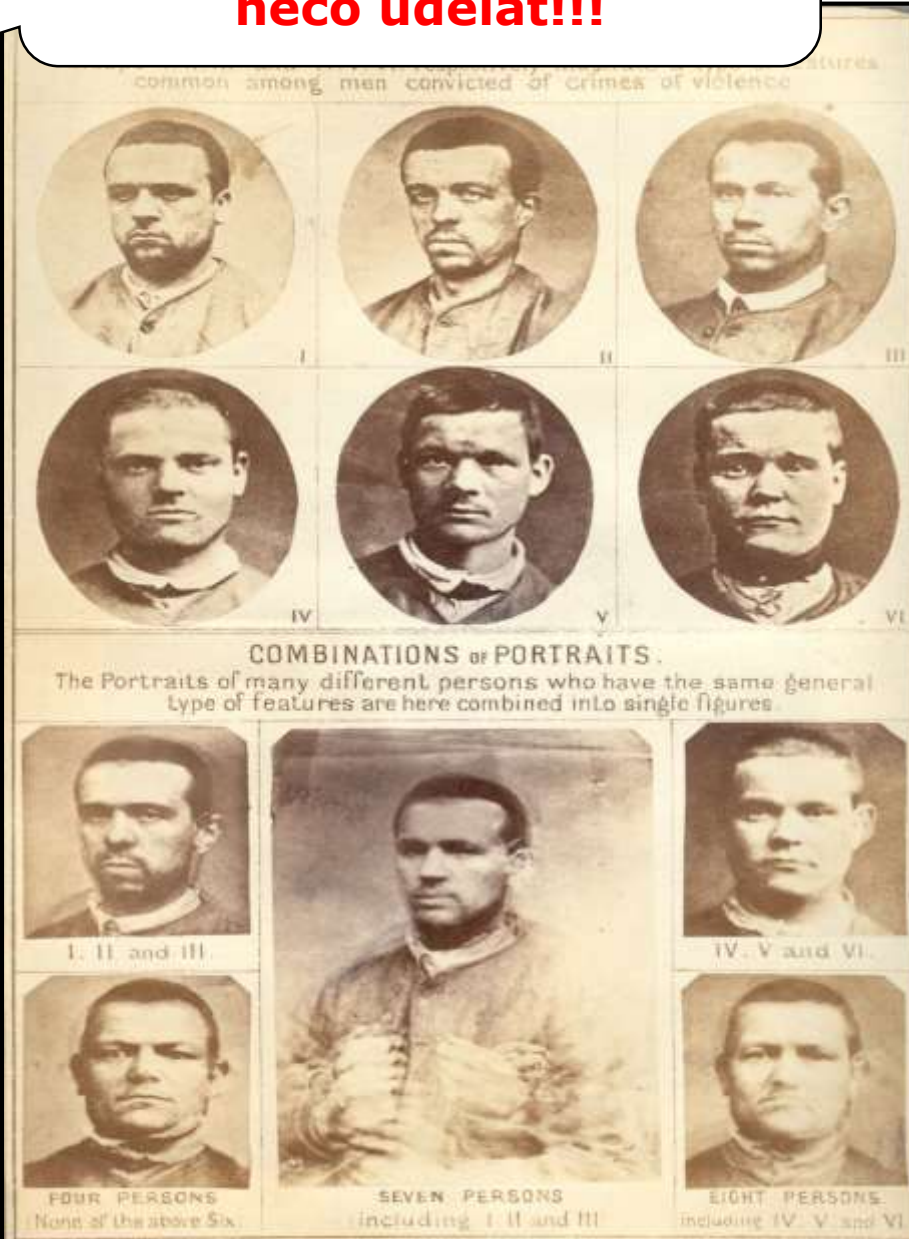
- Bratranec Ch. Darwina
- Zaměřen na dědičnost u člověka
- Úvahy o možném zkvalitnění dědičné výbavy lidské populace, resp. zamezení její degenerace.
- Zakladatel **eugeniky** – termín použit poprvé roku 1883
  - *Eu* = dobrý; *genus* = rod



Galton



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



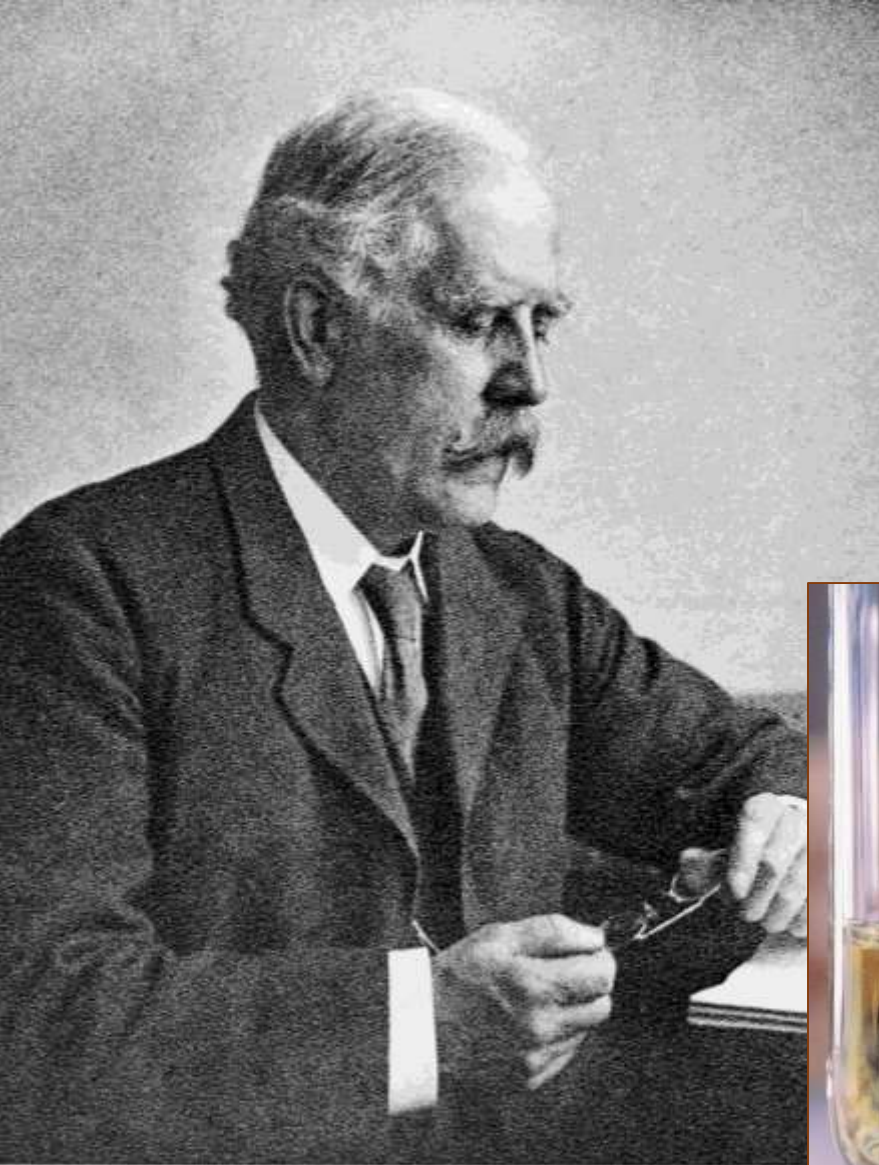
Obrázek převzat z: Jones S., van Loon B.: Genetika. Český překlad: Portál, Praha, 2003, str. 13

<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.







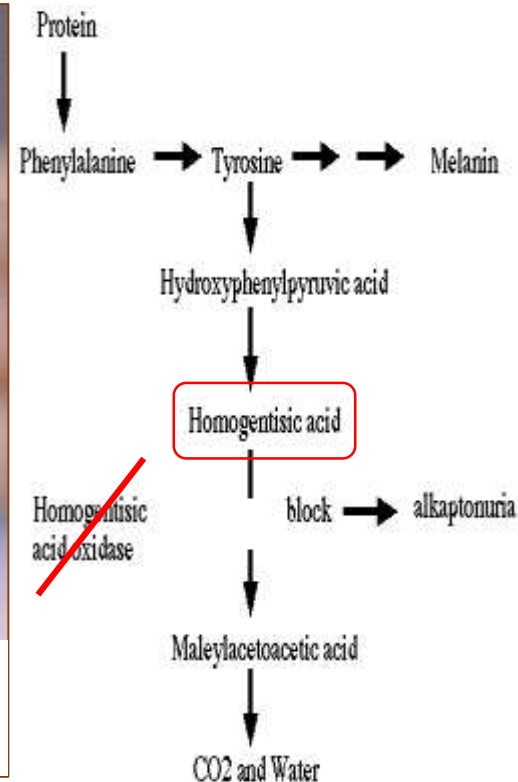
(1857 – 1936)

*A. Garrod*

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



Moč pacienta s alkaptonurií  
na vzduchu tmavne...



# Klinická genetika

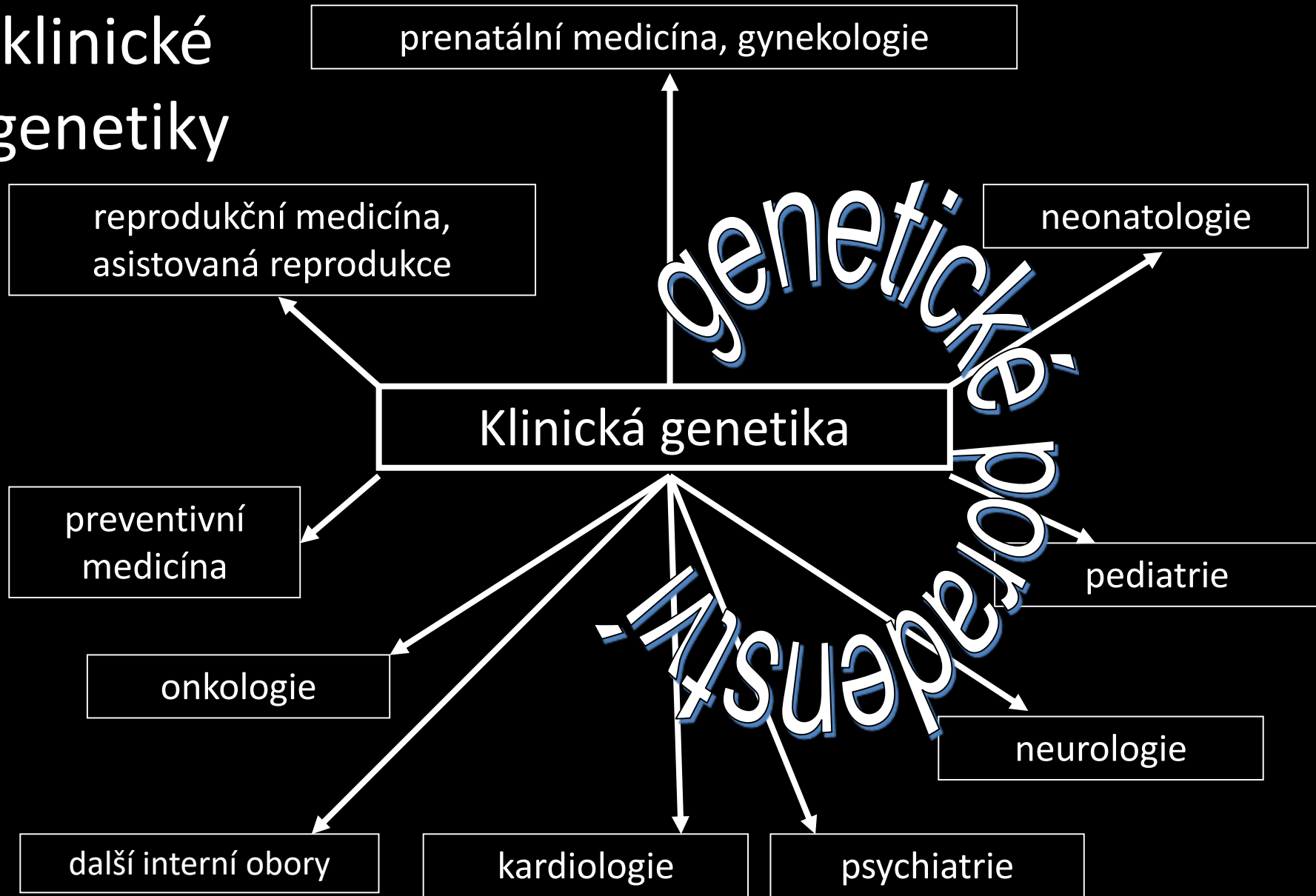
- Zabývá se geneticky podmíněnými patologickými změnami u člověka.
- Úzce souvisí s **genetickým poradenstvím**



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

[http://www.cuh.org.uk/addenbrookes/services/clinical/genetics/clinical\\_genetics/service\\_information/genetic\\_counselling.html](http://www.cuh.org.uk/addenbrookes/services/clinical/genetics/clinical_genetics/service_information/genetic_counselling.html)

# Význam klinické genetiky





# Úkoly genetického poradenství, resp. klinické genetiky

- Diagnostika

- Odhalení geneticky podmíněných chorob.

Klinická genetika =  
diagnosticky preventivní obor.

- 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

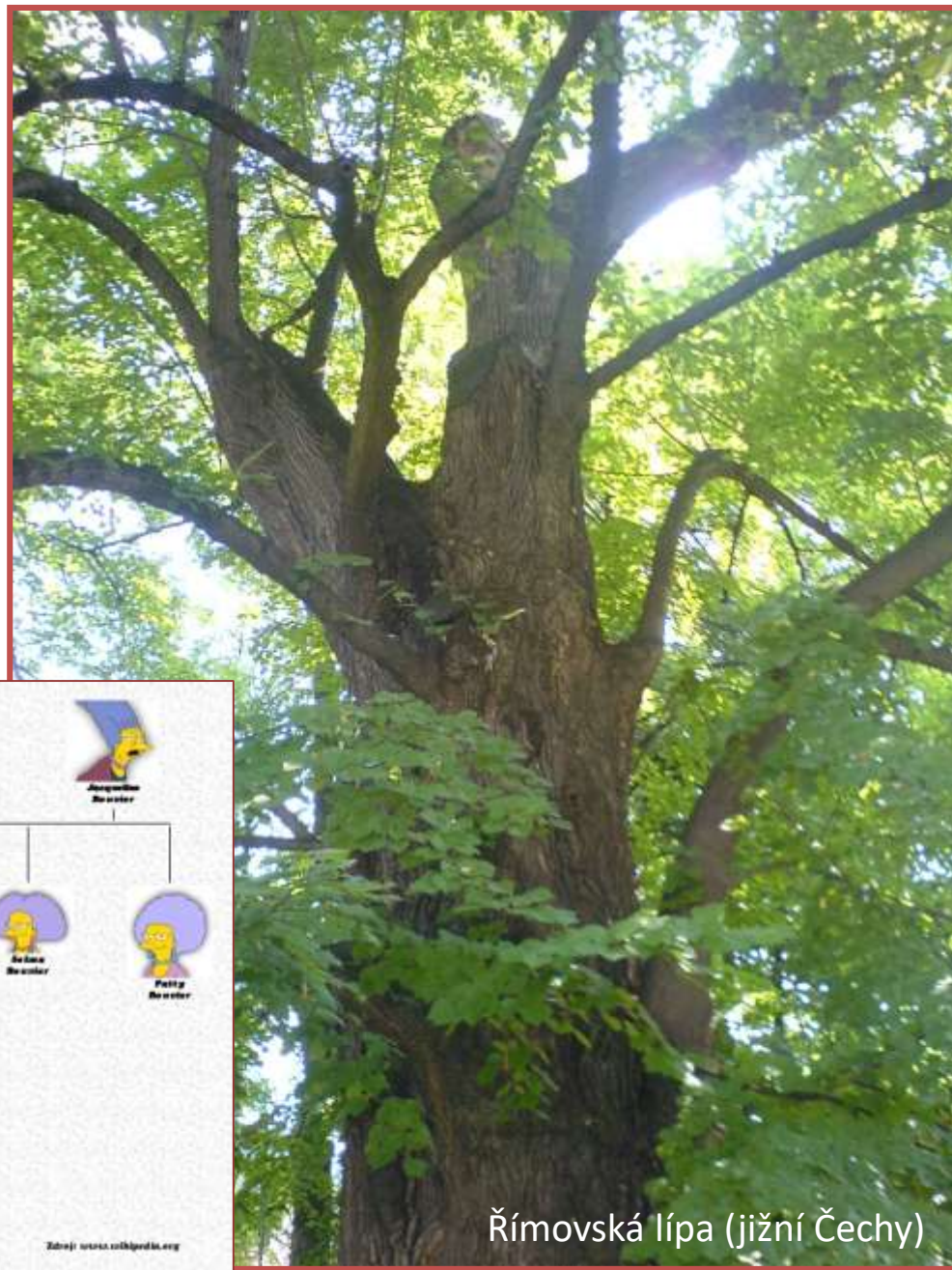
- Zaznamenání výskytu vrozených vývojových vad a geneticky podmíněných chorob v daném regionu, resp. v celé České republice,
- Účel: získat lepší povědomí o stavu populace a úspěšnosti diagnostiky, o nálezech nových geneticky podmíněných chorob atd.

# Genetická konzultace

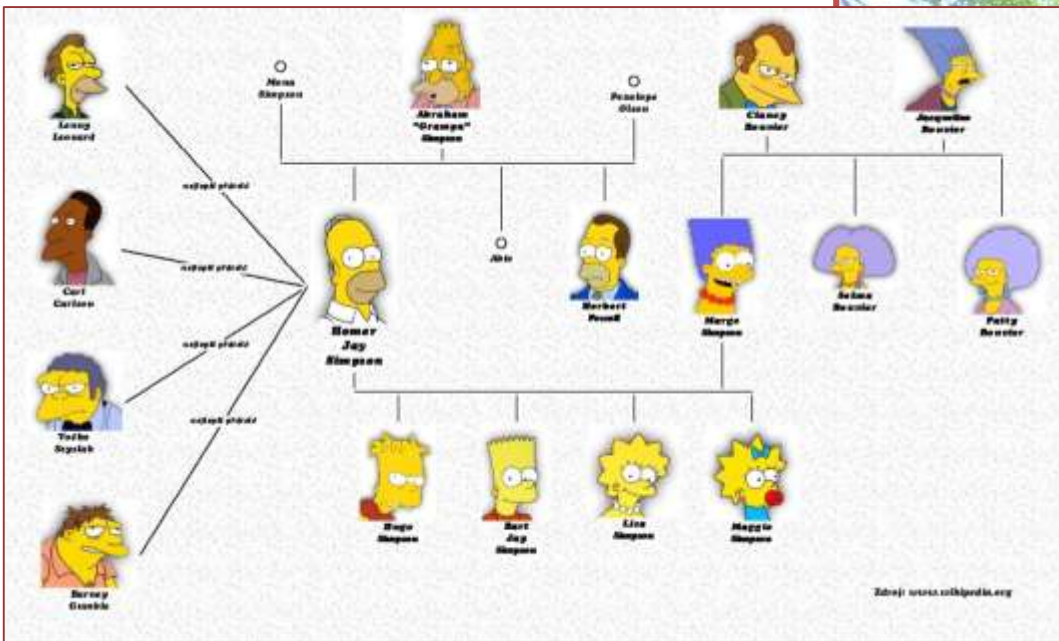
- Konzultace klinického genetika s pacientem, resp. **probandem** (tj. osobou, která podává genetikovi informace o příslušné rodině).
- Základní výstup genetické konzultace –  
rodinná anamnéza
  - Pacient, resp. proband vyplní **rodokmenový dotazník**, v němž uvede:
    - Věk, pohlaví a zdravotní stav 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

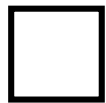


Římovská lípa (jilná Čechy)

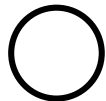


Zdroj: wikipedia.org

# Rodokmenové symboly



zdravý muž



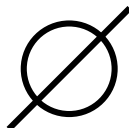
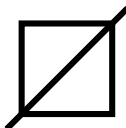
zdravá žena



jedinec neznámého  
pohlaví



postižený muž,  
postižená žena



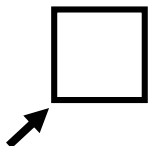
zemřelý muž,  
zemřelá žena



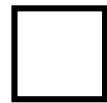
heterozygoti u  
autozomově recesivní  
choroby



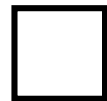
přenašečka u  
gonozomově  
recesivní choroby



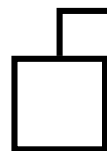
proband (označen  
šipkou)



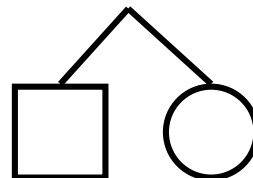
manželský (popř.  
partnerský) pár



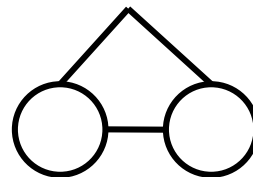
příbuzenský sňatek



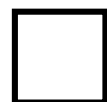
potomci



dvojvaječná  
(dizygotní) dvojčata



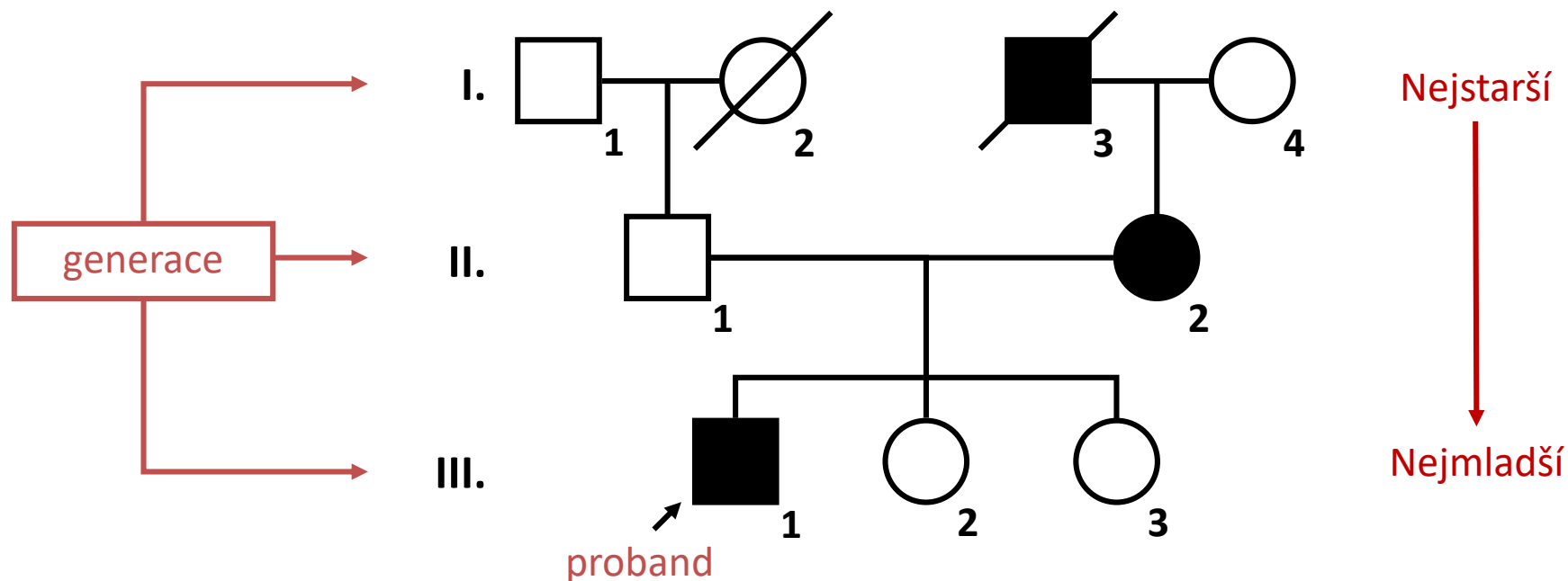
jednovaječná  
(monozygotní) dvojčata



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



**A A**

**A a**

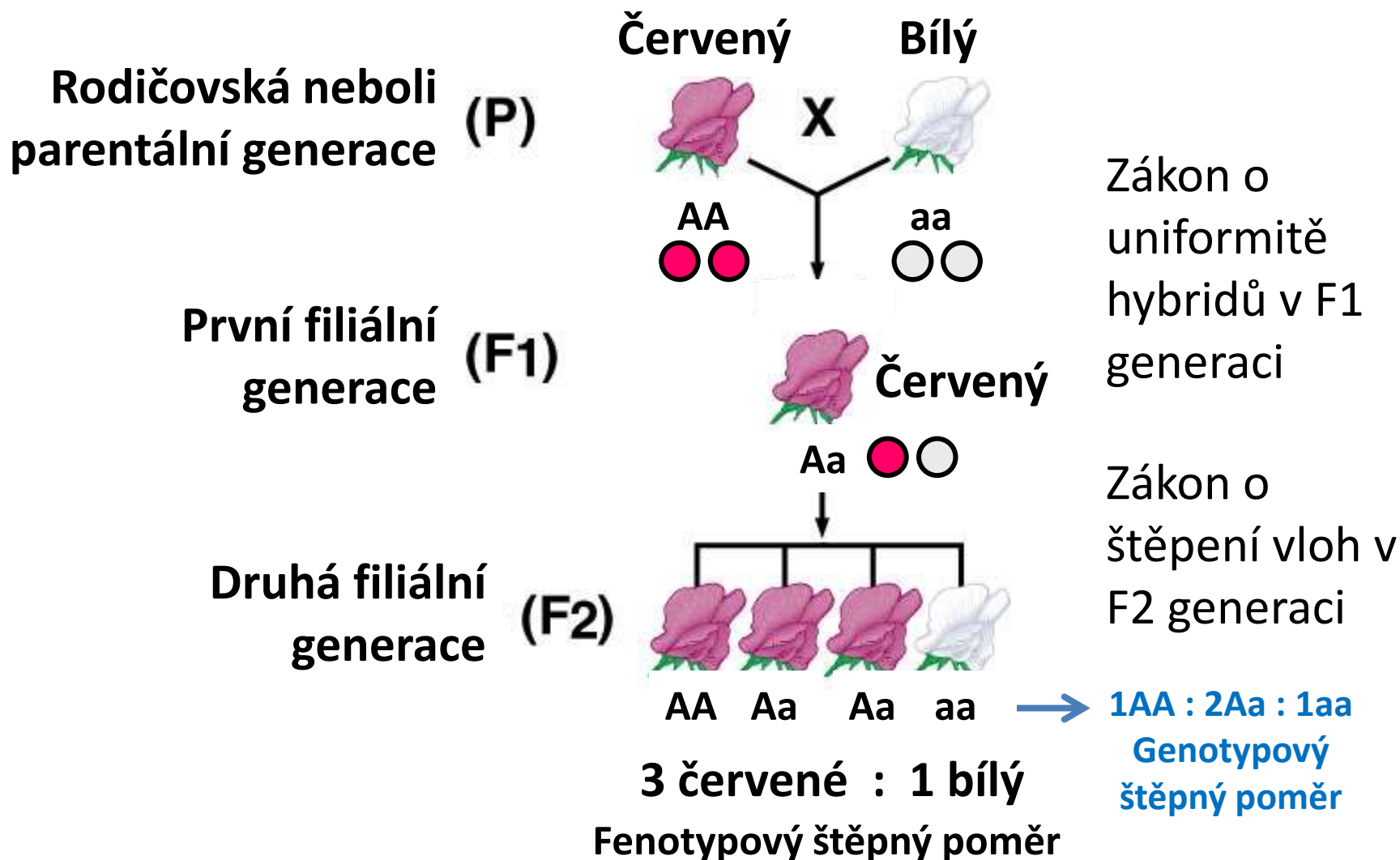
**a a**

Dominantní  
homozygot

Heterozygot

Recesivní  
homozygot

# První a druhý Mendelův zákon



# Punnetův čtverec zobrazuje výsledky křížení

gamety		AA	
		●	●
aa	○	Aa ●○	Aa ●○
	○	Aa ●○	Aa ●○

1. Mendelův zákon

gamety		Aa	
		●	○
Aa	●	AA ●●	Aa ●○
	○	Aa ●○	aa ○○

2. Mendelův zákon

# Autozomově dominantní choroby

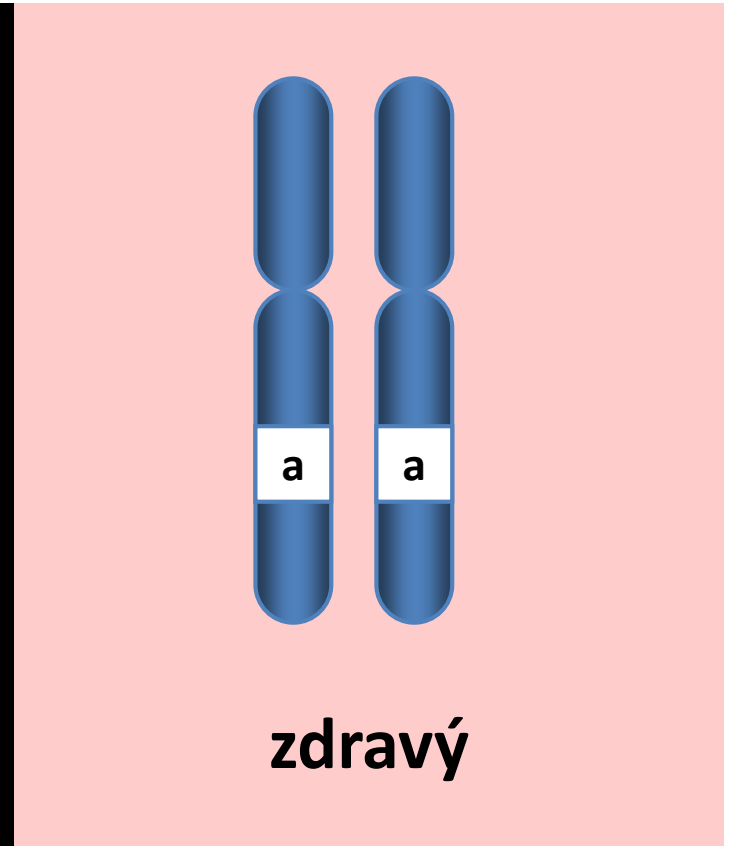
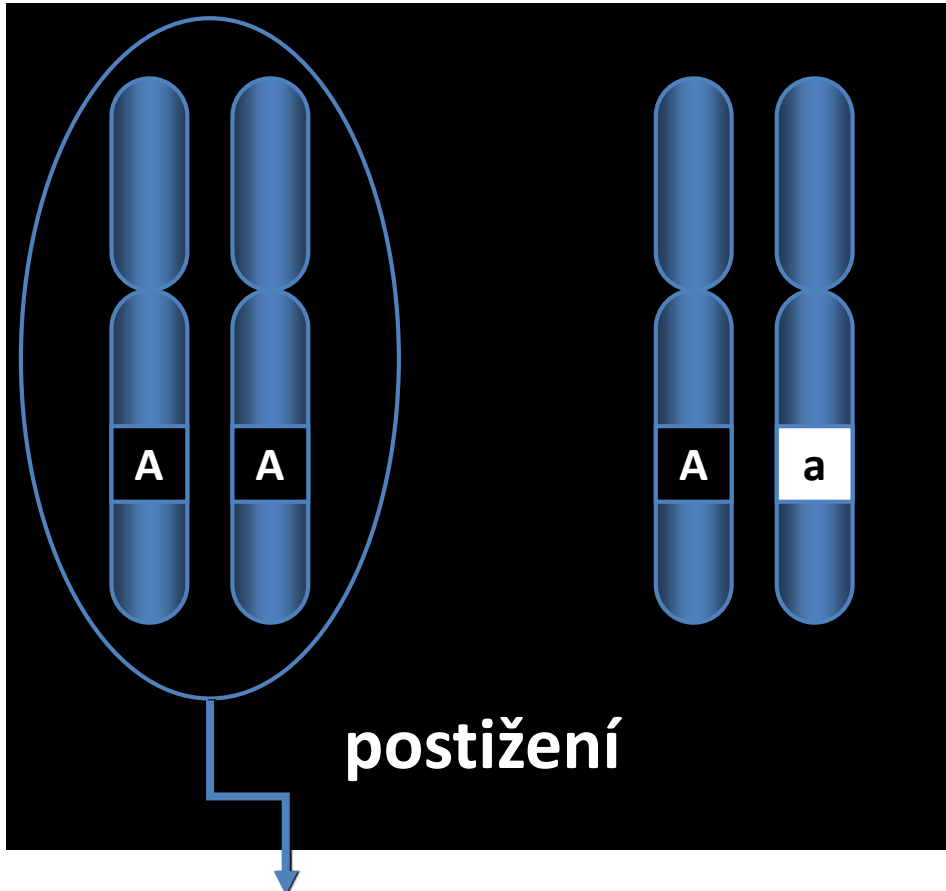


# Autozomově dominantní (AD)

Dominantní homozygot

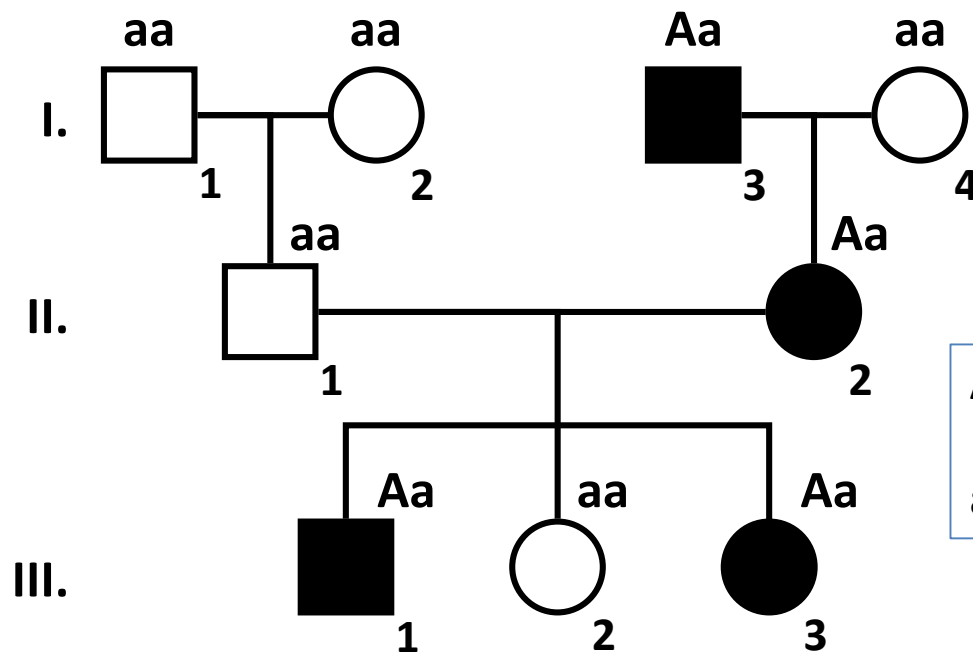
Heterozygot

Recesivní homozygot



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  
dysproporční  
vzrůst



# Huntingtonova chorea (choroba)

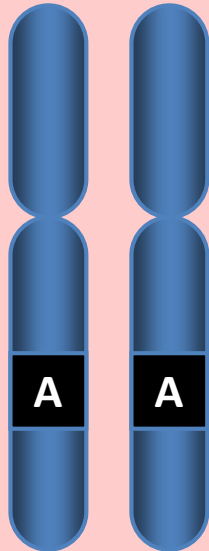
- Má rovněž autozomově dominantní přenos.
- *Blíže viz přednáška o mutacích*



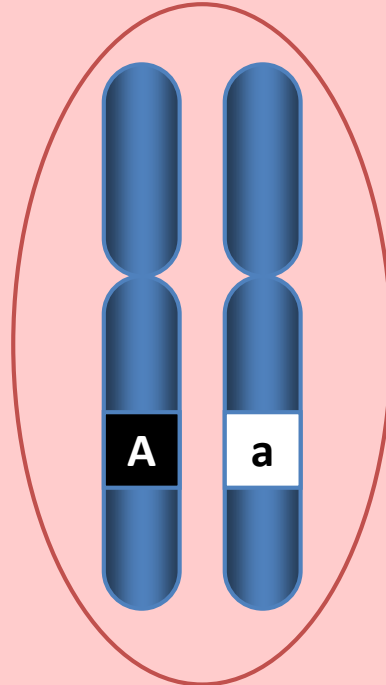
# Autozomově recesivní choroby

# Autozomově recesivní (AR)

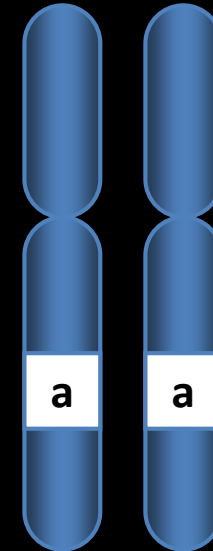
Dominantní homozygot



Heterozygot



Recesivní homozygot

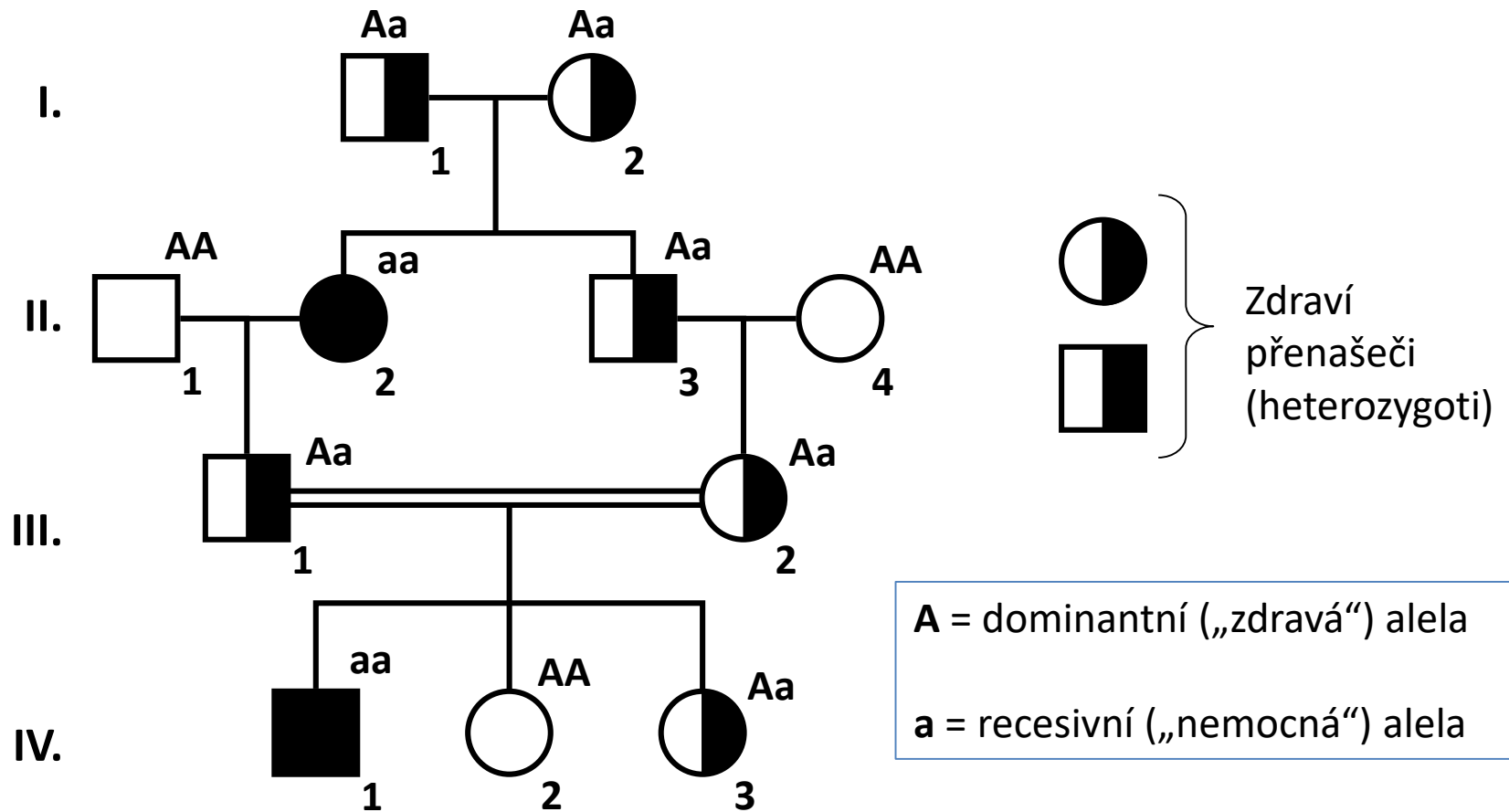


**zdraví**

**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 .

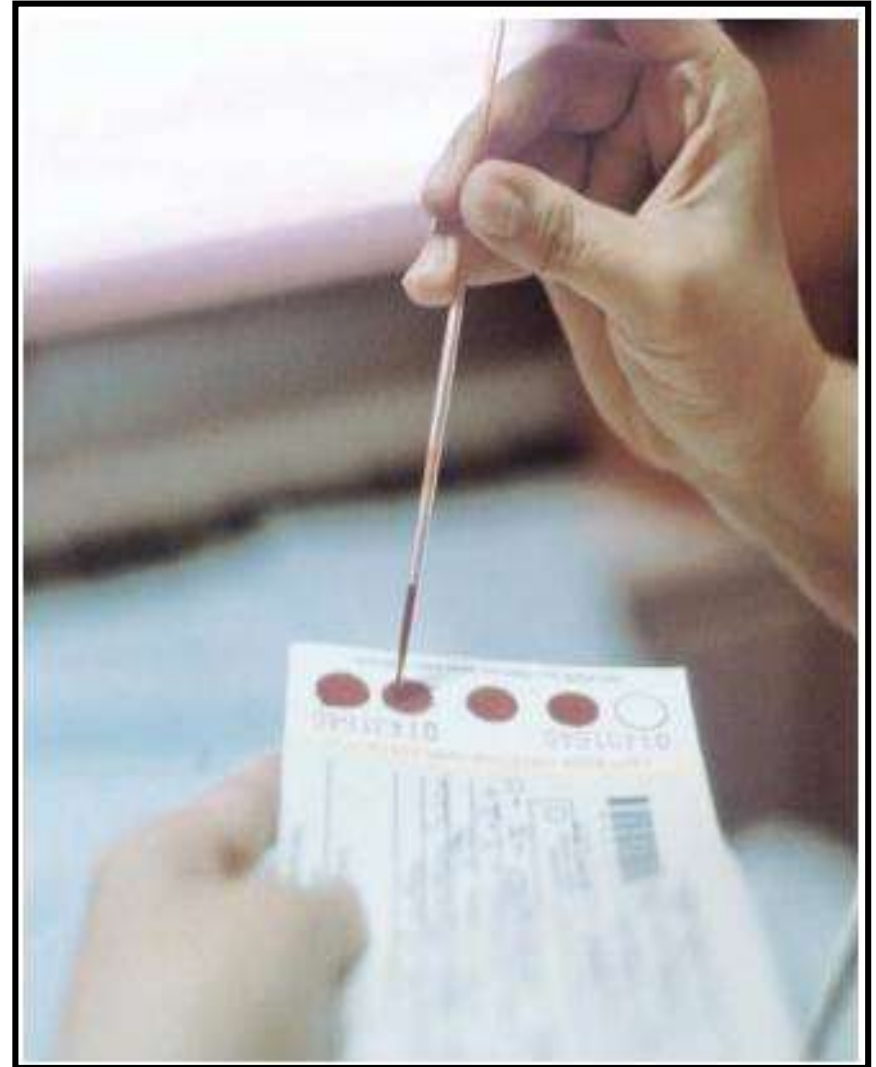


Zdravá matka a její dítě postižené  
fenylketonurií

# 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).

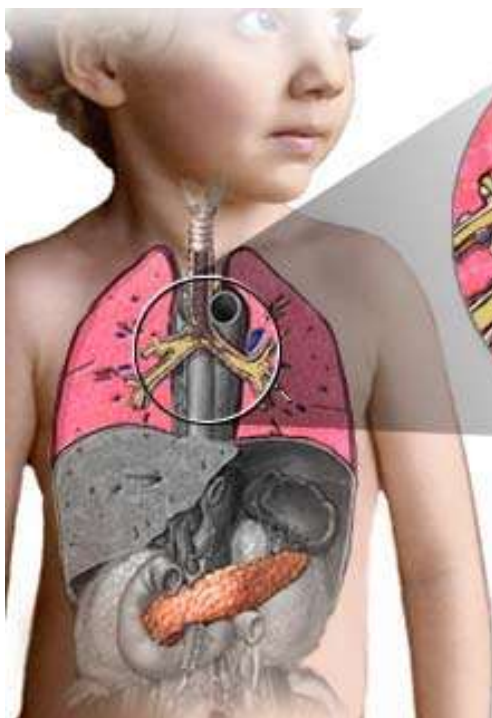


Hlen blokuje pankreatické vývody



Pancreatic duct

Pancreas



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

ADAM.

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

Dnes se provádí novorozenecký screening.

# 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.

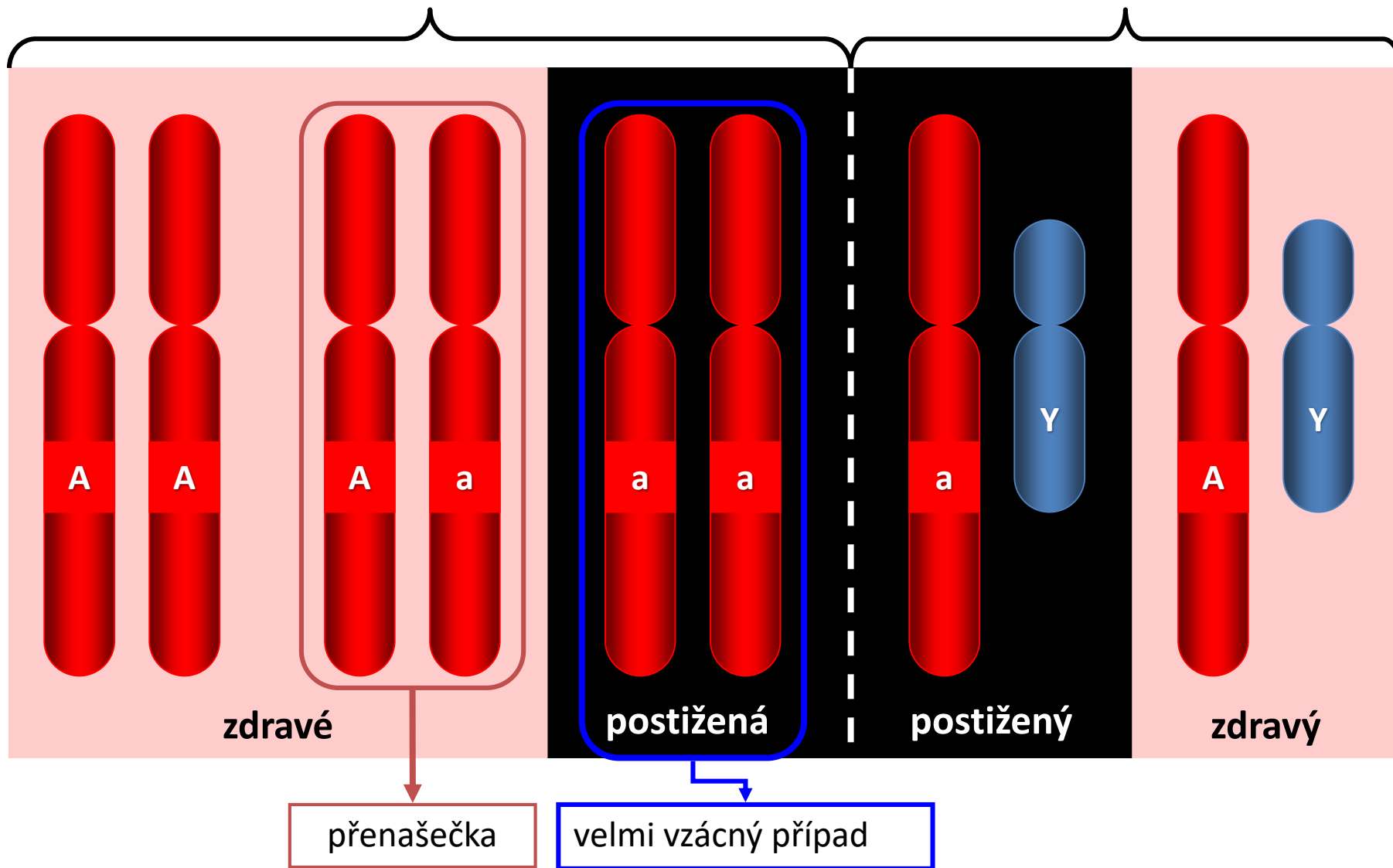


X-vázané recesivní choroby (XR)  
neboli  
gonozomově recesivní choroby (GR)

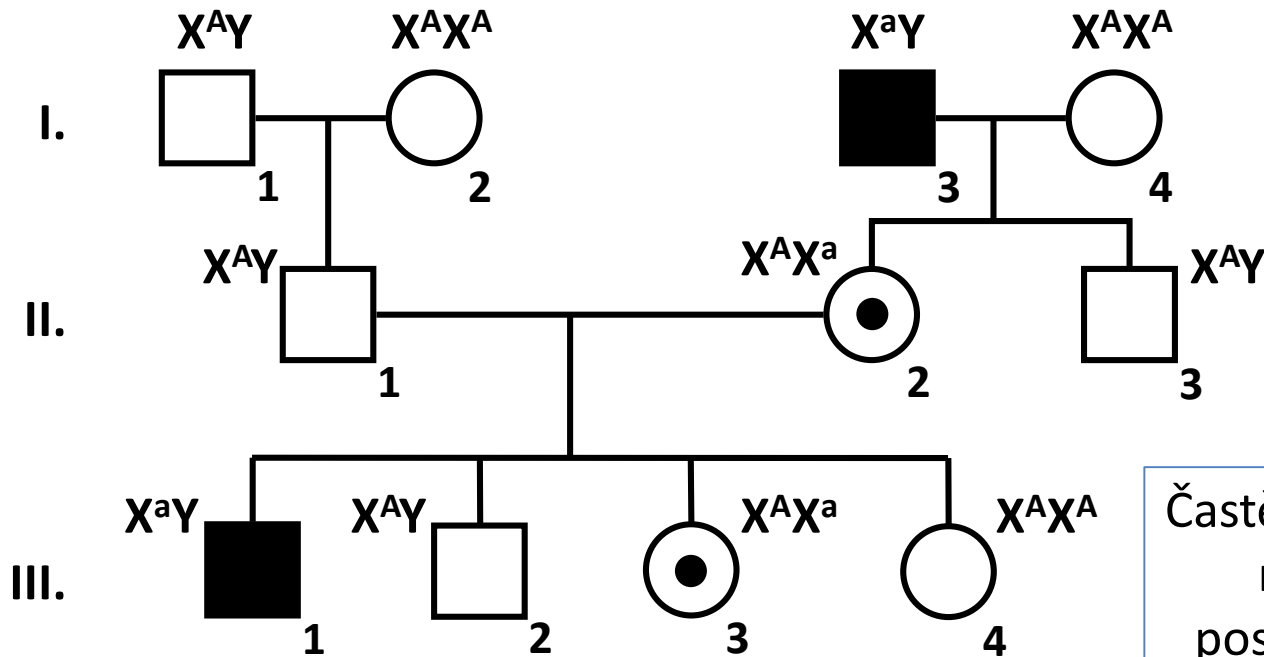
# X-vázané recesivní (gonozomově recesivní) choroby

ženy

muži




# 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  $X^A X^a$ )



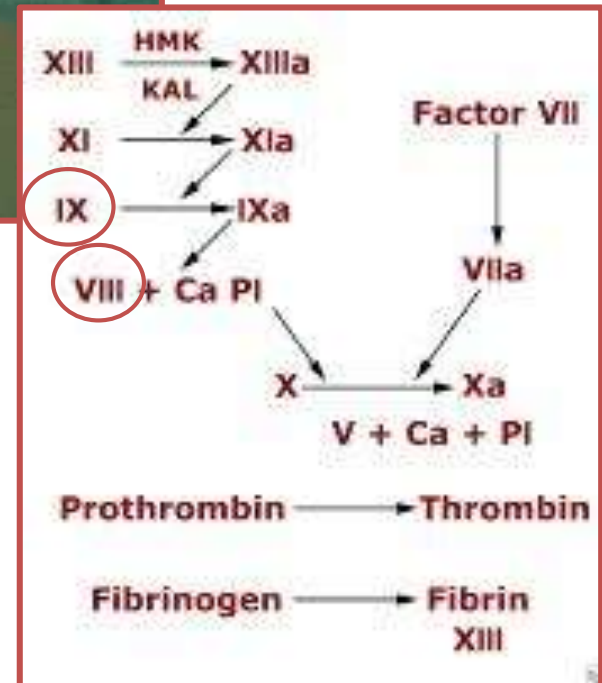
# Hemofilie



Výrony krve do kloubů  
nebo jiných částí těla.



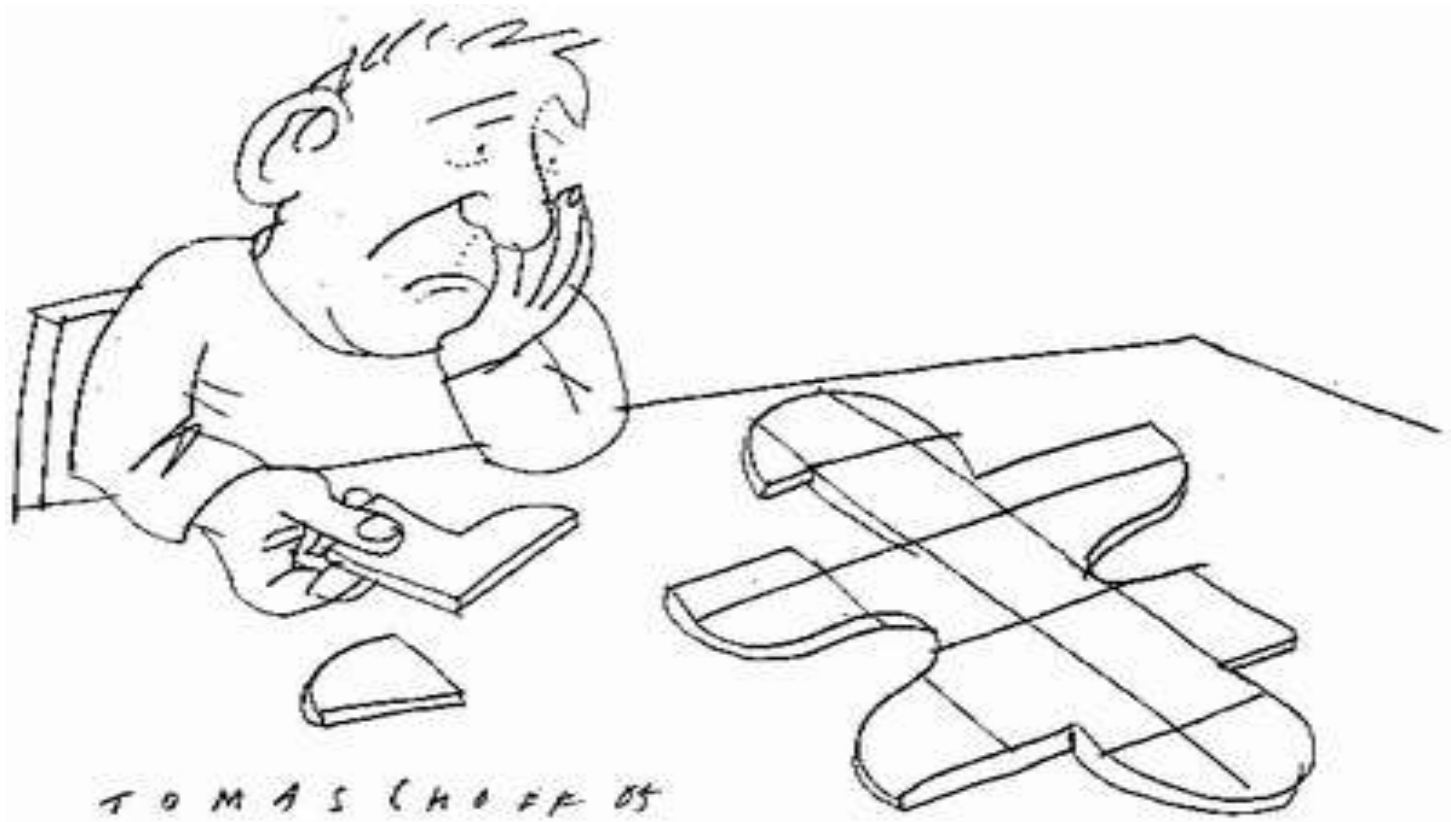
Defekt  
koagulačního  
faktoru VIII nebo IX  
– následkem je  
**porucha srážlivosti  
krve.**



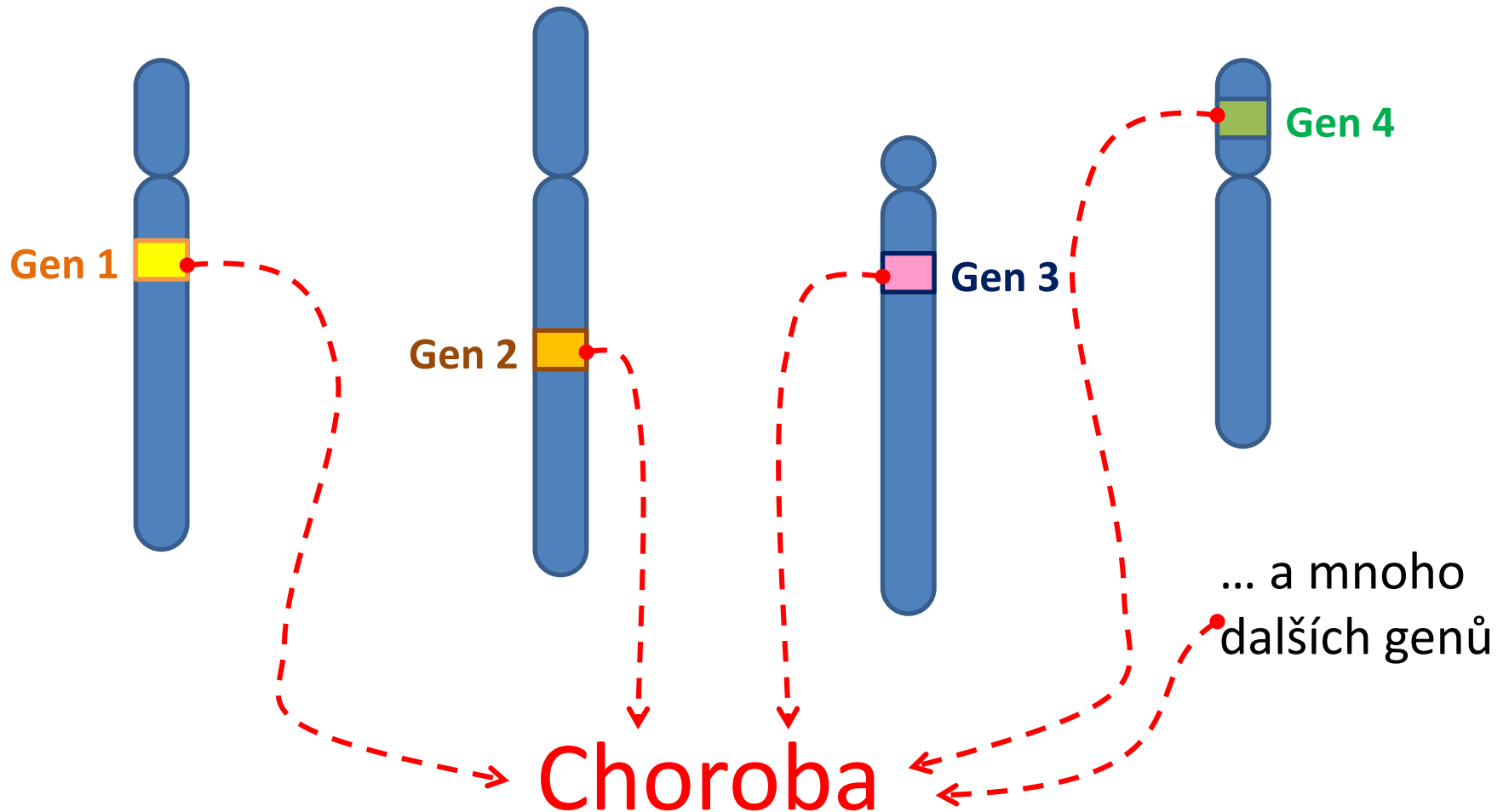
# Syndrom fragilního chromozomu X

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

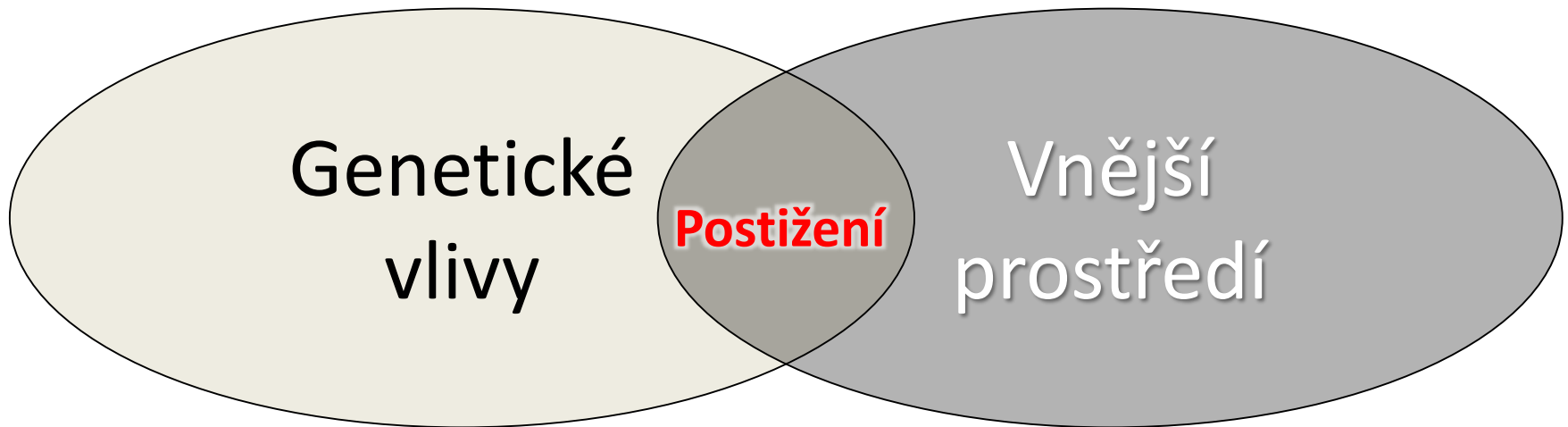
# Multifaktoriálně dědičné znaky a choroby



# 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.

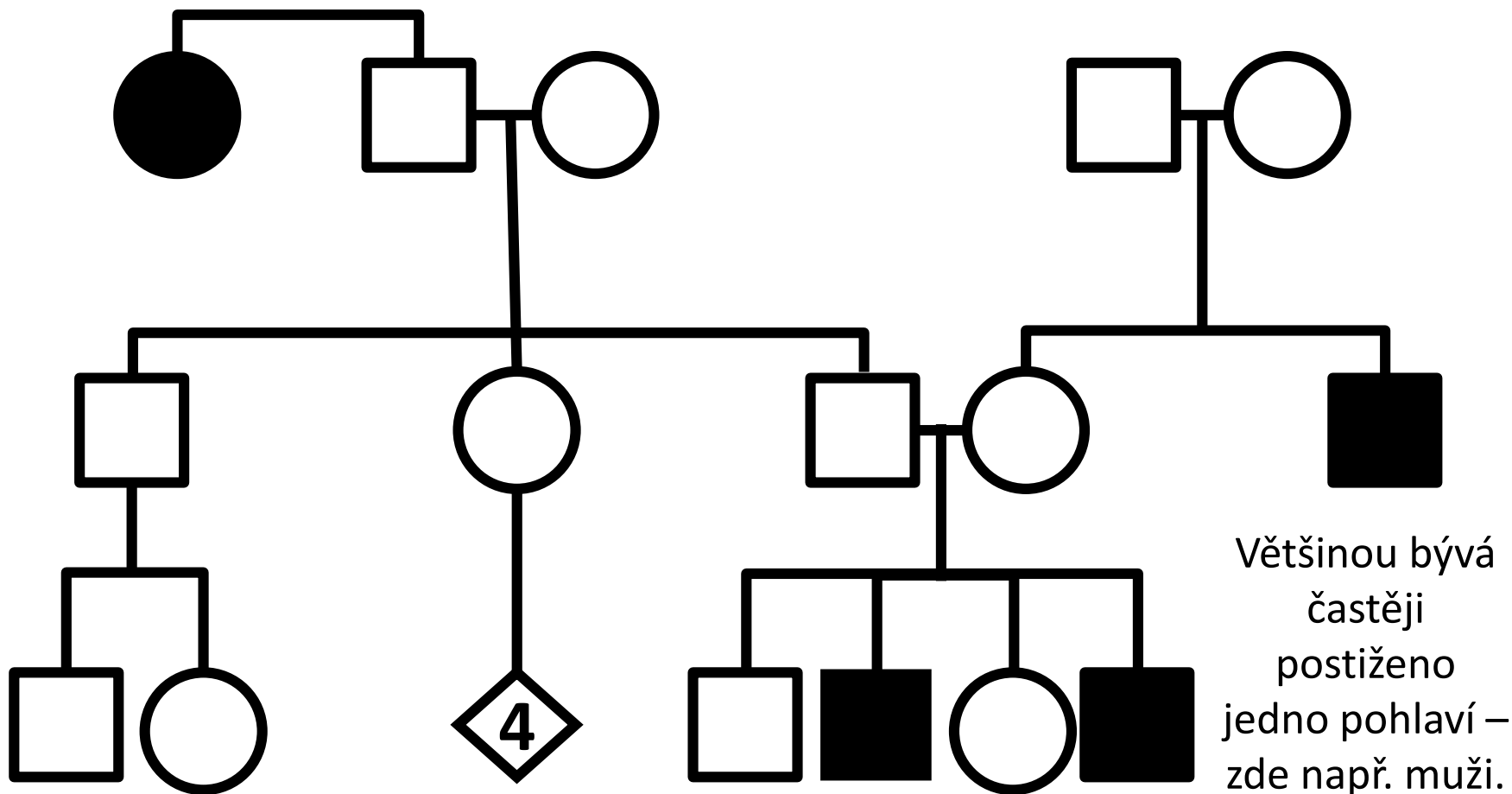


# Pro multifaktoriální choroby je typické:

- 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 zdělila „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.

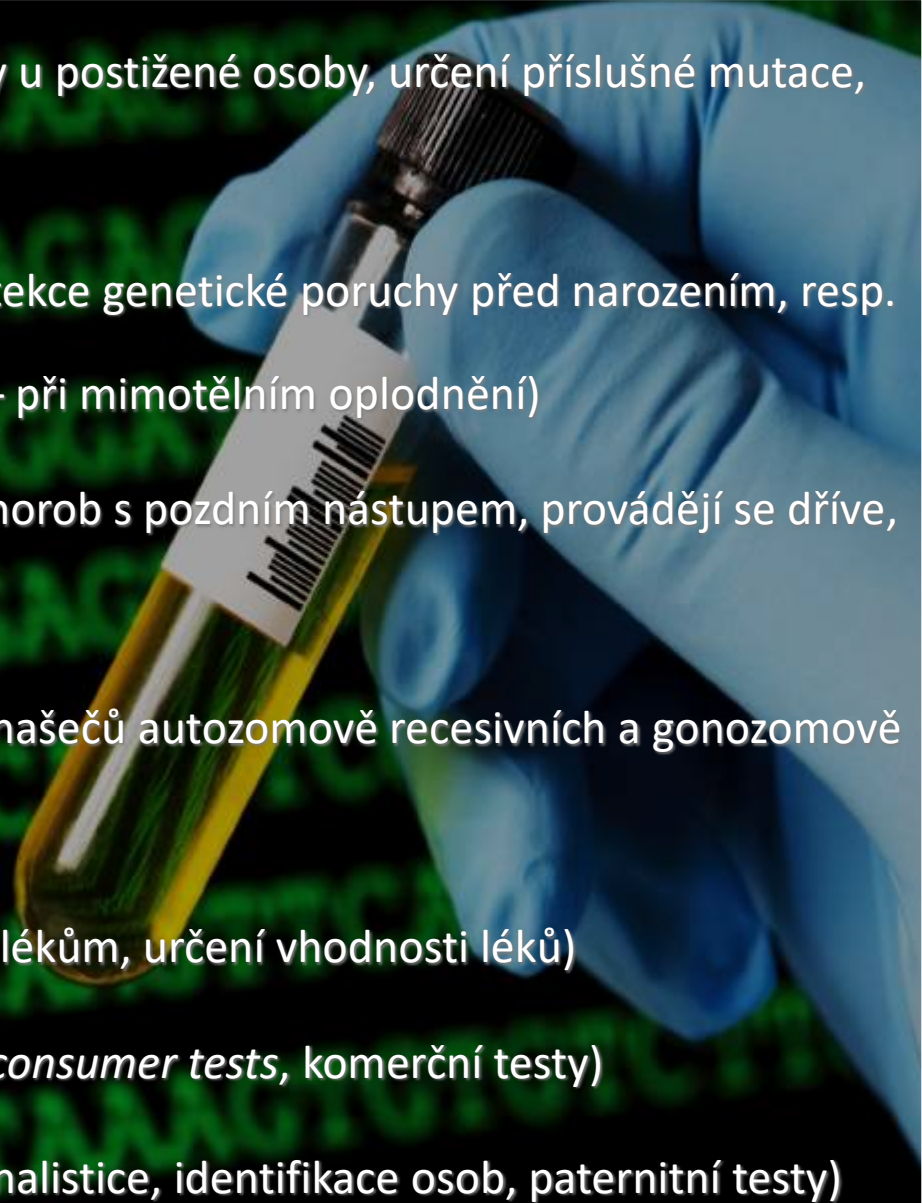


# K multifaktoriálním chorobám patří:

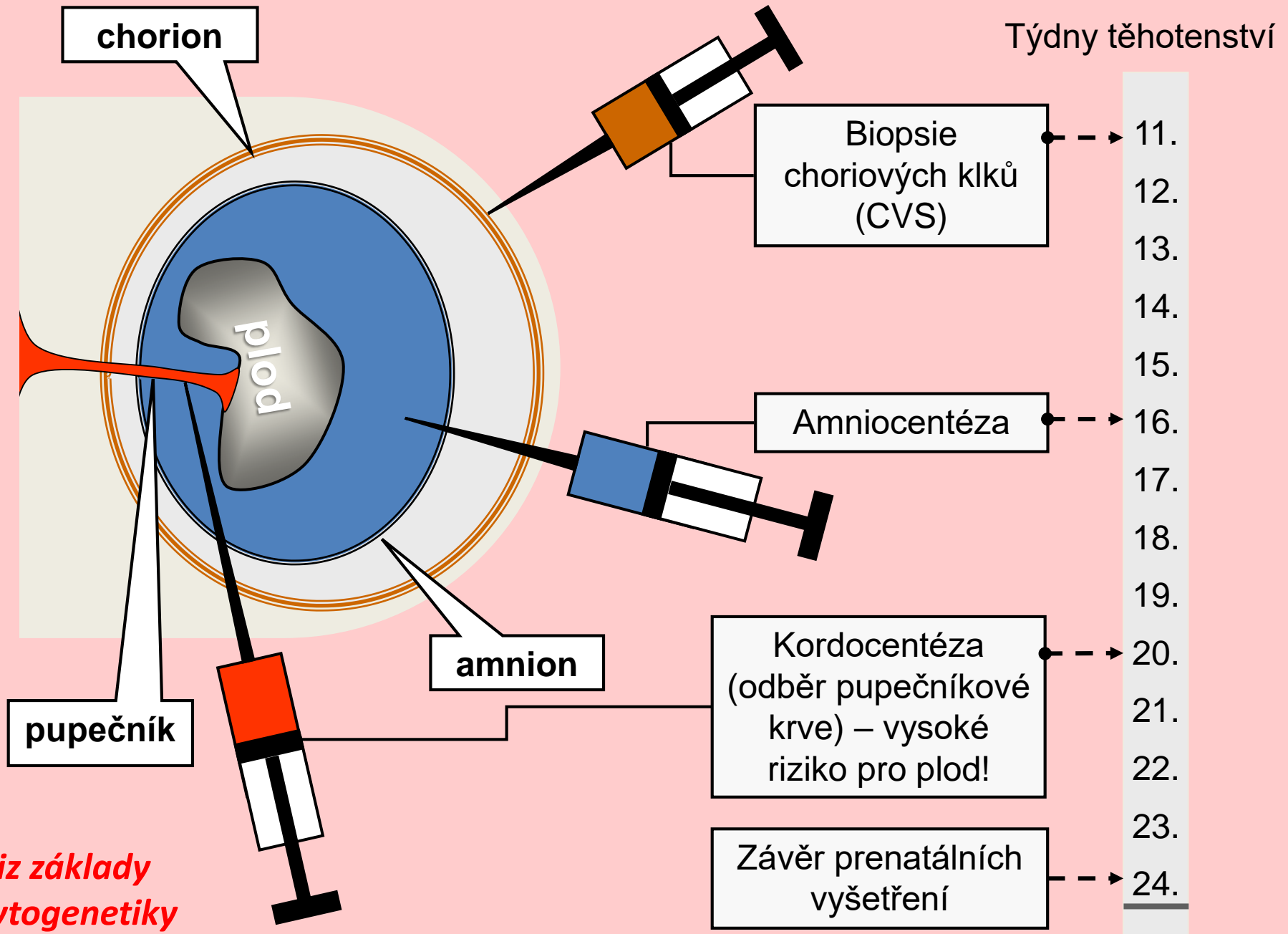
- Některé vrozené vývojové vady, např. vrozená luxace kyčlí, vrozené zúžení vrátníku (pylorostenóza)
- Mnohá nádorová onemocnění
- *Diabetes mellitus* 1. i 2. typu
- Hypertenze
- Ateroskleróza
- Obezita
- Revmatické nemoci
- Roztroušená skleróza
- Některá psychiatrická onemocnění: např. bipolární porucha, 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)

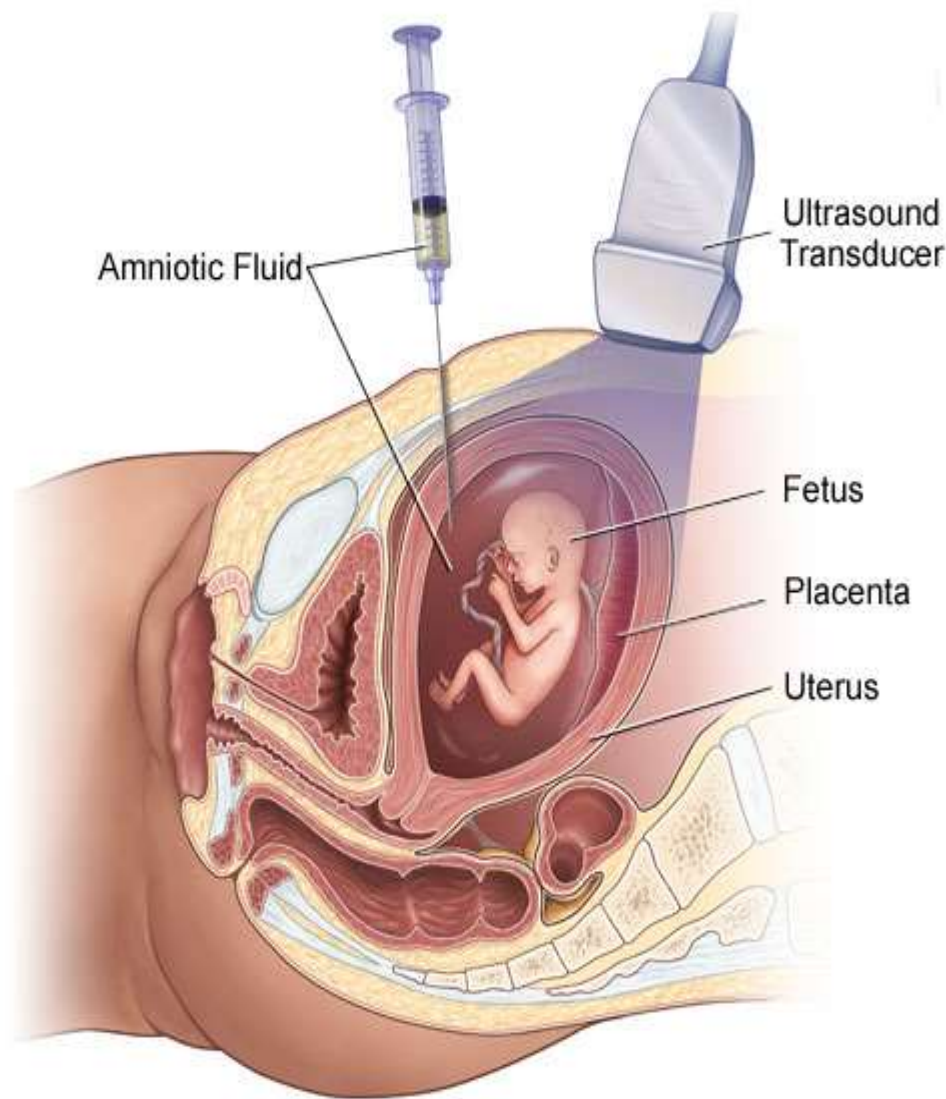


# Invazivní prenatalní vyšetření





# 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 prenatalně):

- 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!

