

# Formální genetika a cytogenetika

*v praxi*

v. 2020

© Antonín Šípek, jr. & Aleš Panczak, ÚBLG 1. LF a VFN



# Formální genetika a cytogenetika *v praxi*

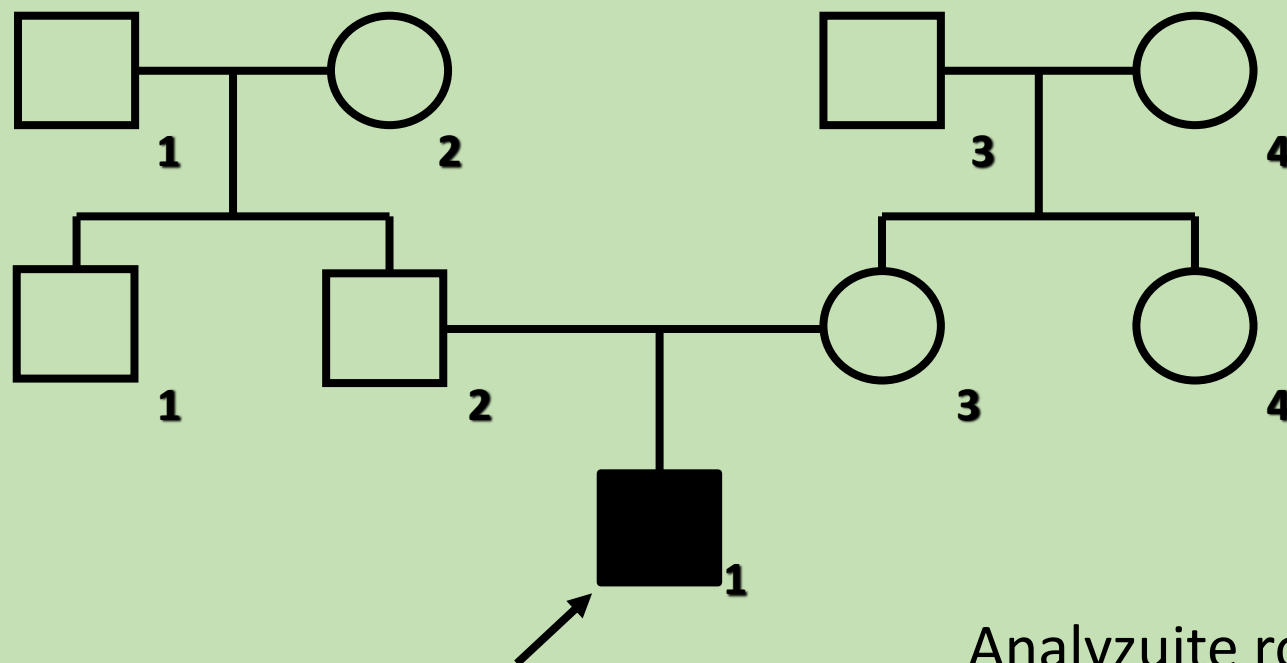
Při konzultaci klinického genetika jsou rizika hodnocena obdobným způsobem jako v příkladech řešených v rámci výuky.

V reálných klinických případech doplňují výpočty rizik z rodinné anamnézy také různé výsledky laboratorních genetických vyšetření.

Úlohou genetika-lékaře v medicíně je zhodnocení těchto rizik, informovat o nich probanda a nabídnout možná opatření, zejména s ohledem na budoucí reprodukci jeho či dalších rodinných příslušníků.

# Praktická genealogie

- V řadě příkladů jsme Vám ukazovali situaci, kdy se **v rodině** vyskytuje určité **známé** geneticky podmíněné **onemocnění opakovaně**.
- **V praxi** je běžná naprosto opačná situace. Tedy **nevýznamná rodinná anamnéza** a **první výskyt** (zatím) neupřesněného onemocnění či syndromu.

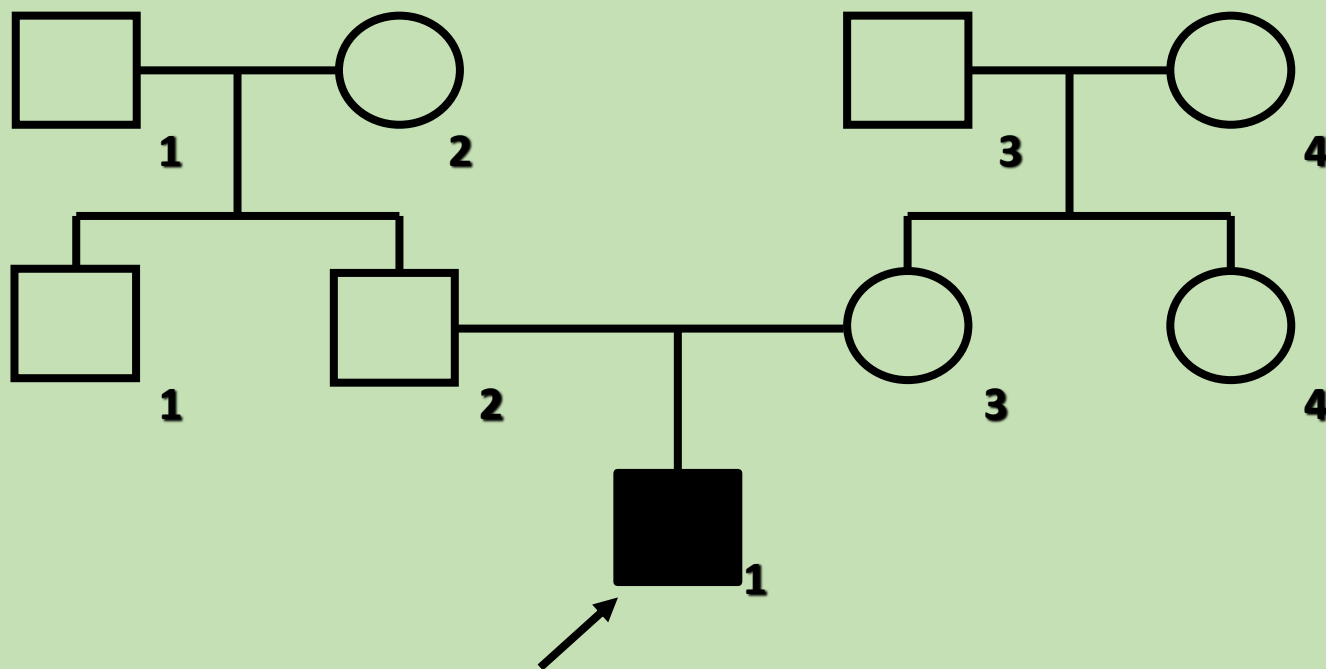


Analyzujte rodokmen.  
Jaké skupiny diagnóz a s jakým typem dědičnosti  
přicházejí teoreticky v úvahu?  
Které jsou nejpravděpodobnější?

# Rodina 1

Dvěma zdravým nepříbuzným rodičům se narodil chlapec s vrozenou srdeční vadou, kraniofaciální dysmorfii a opožděním psychomotorického vývoje. Měl několik křečových záchvatů a bývá velmi často nemocný.

Vyšetření karyotypu bylo s normálním nálezem, ale arrayCGH prokázalo 3 Mb rozsáhlou delecí v oblasti 22q11.2 zahrnující gen *TBX1*.

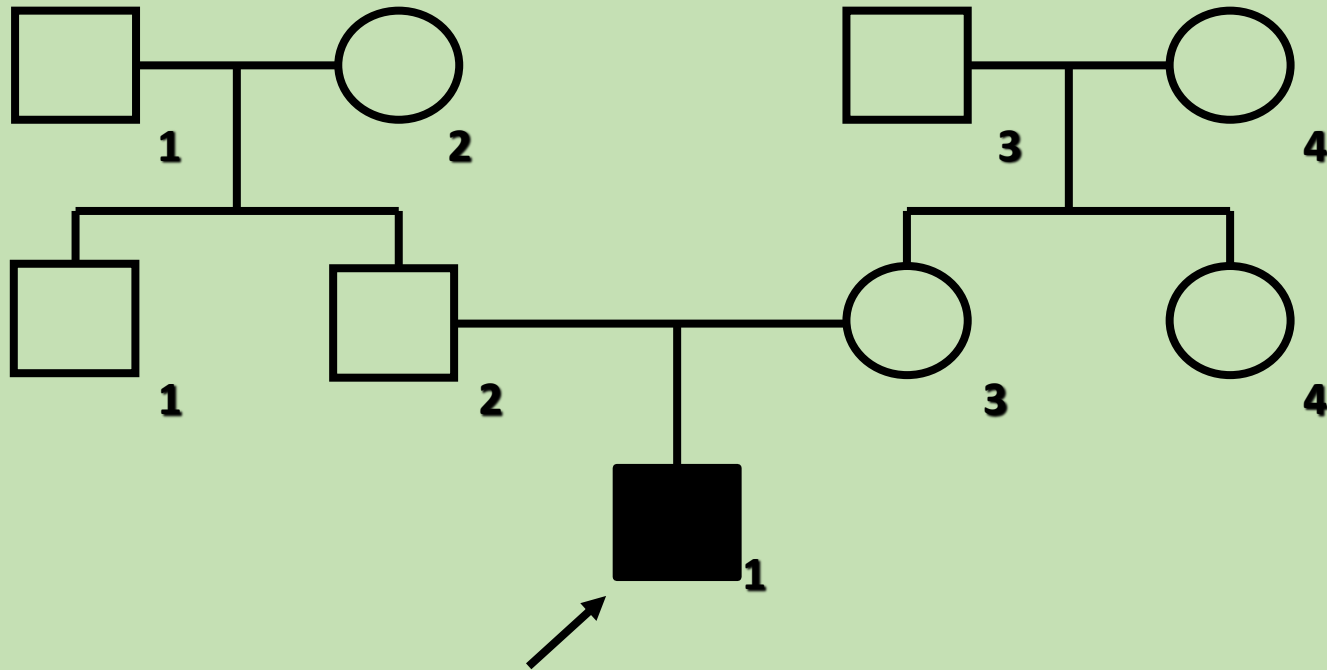


# Rodina 1 - Otázky

- O jaký syndrom se jedná? Do jaké skupiny onemocnění patří?
- Jaké je riziko opakování stejného syndromu pro další potomky rodičů?
- Je zapotřebí vyšetřit další členy rodiny? Jakou metodou?

# Rodina 2

- Dvěma zdravým nepříbuzným rodičům se narodil, jak konstatoval neonatolog, zdravý chlapec. Během týdne byli ale kontaktováni cestou PLDD z národního centra pro cystickou fibrózu (CF) pro podezření na CF.
- Následně molekulárně genetické vyšetření probanda prokázalo v genu *CFTR* dvě různé mutace: F508del a G551D.

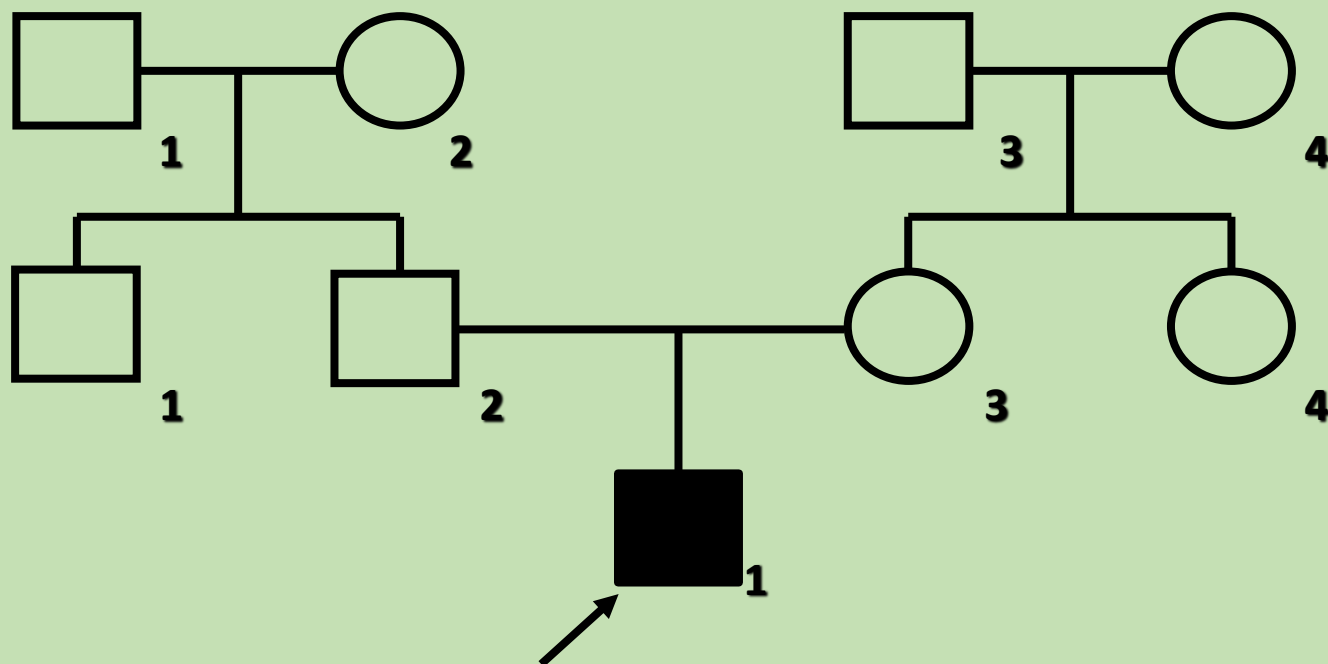


# Rodina 2 - Otázky

- Jak nazvete postiženého chlapce z pohledu formální genetiky? Jedná se o homozygota?
- Je zapotřebí vyšetřit rodiče či další osoby v rodině?
- Jaké je riziko opakování CF pro dalšího potomka rodičů?
- Pokud je osoba II/4 rovněž heterozygotka a její partner žádnou mutaci CFTR genu nenese – jaké bude riziko vzniku CF pro jejich potomky?

# Rodina 3

Dvěma zdravým nepříbuzným rodičům se narodil chlapec s výrazným postižením, komplexem vrozených vad zahrnující syndaktylii, kranio-synostózu, obličejový rozštěp, vrozenou vadu srdce a kryptorchismus. Komplex vad byl vyhodnocen jako suspektní Apertův syndrom.





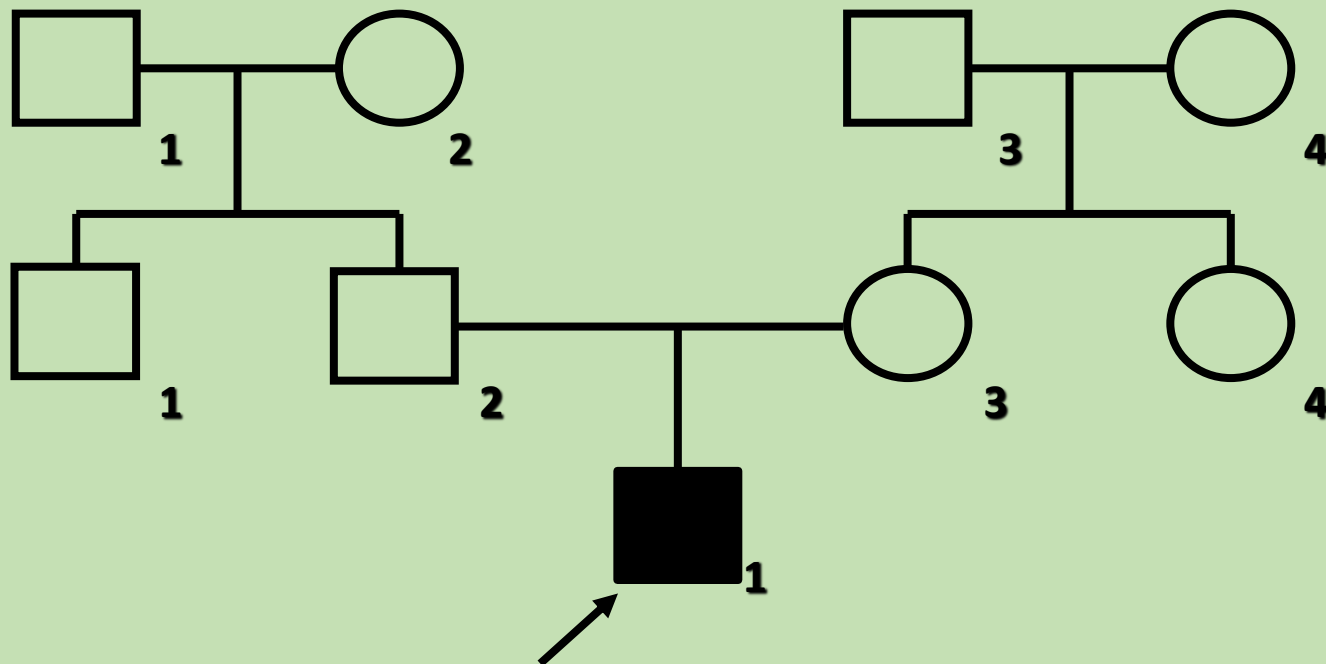
# Rodina 3 - Otázky

- Mutace kterého genu podmiňují Apertův syndrom? Souvisí tento gen i s jinými chorobami?
- Je zapotřebí vyšetřit rodiče či další osoby v rodině?
- Jaké je riziko opakování syndromu pro další potomky páru?
- Souvisí nějak s rizikem opakování věk otce (51 let)?

# Rodina 4

- Dvěma zdravým nepříbuzným rodičům se narodil jinak celkem zdravý chlapec, ale pro kryptorchismus bylo doporučeno sledování dětským urologem a endokrinologem.
- Ve věku 1 roku a půl poslal endokrinolog chlapce na genetické vyšetření pro malý vzrůst (pod 3. percentilem), v rámci vyšetření byl stanoven následující karyotyp:

**45,X[38]/46,XY[62]**



# Rodina 4 - Otázky

- Jaká je klinická diagnóza chlapce?
- Je zapotřebí vyšetřit rodiče či další osoby v rodině?
- Vysvětluje chromozomální nález chlapcovy obtíže?
- Jaké je riziko opakování pro další potomky páru?
- Souvisí nějak s rizikem opakování věk matky (39 let)?

# Rodina 1 - Odpovědi

- O jaký syndrom se jedná? Do jaké skupiny onemocnění patří?  
**DiGeorgův syndrom (mikrodeleční syndromy, submikroskopické chromozomové aberace, syndromy genů přiléhajících k sobě)**
- Jaké je riziko opakování stejného syndromu pro další potomky rodičů?  
**Teoreticky nezvýšené oproti populačnímu riziku, pokud jeden z rodičů nenesou stejnou mikrodeleci (vzhledem k extrémně variabilnímu fenotypu DiGeorgova syndromu to nelze předem vyloučit)**
- Je zapotřebí vyšetřit další členy rodiny? Jakou metodou?  
**U strukturních aberací je vždy vhodné doplnit minimálně vyšetření karyotypu obou rodičů (zde konkrétně raději i vyloučení mikrodelece)**

# Rodina 2 - Odpovědi

- Jak nazvete postiženého chlapce z pohledu formální genetiky? Jedná se o homozygota?

**Složený heterozygot (v praxi nejčastější situace u AR chorob)**

- Je zapotřebí vyšetřit rodiče či další osoby v rodině?

**Určitě, kromě rodičů (pravděpodobných heterozygotů) je vhodné nabídnout vyšetřením jejich sourozencům v reprodukčním věku**

- Jaké je riziko opakování CF pro dalšího potomka rodičů?

**Potvrdí-li vyšetření, že oba rodiče jsou heterozygoti, pak 25 %.**

- Pokud je osoba 11/4 rovněž heterozygotka a její partner žádnou mutaci genu *CFTR* nenese – jaké bude riziko vzniku CF pro jejich potomky?

**Teoreticky nulové, v praxi je ale jistota komplikovaná limitacemi laboratorních testů (často vyloučí jen cca. 92 % mutací *CFTR* genu)**

# Rodina 3 - Odpovědi

- Mutace kterého genu podmiňují Apertův syndrom? Souvisí tento gen i s jinými chorobami?  
**FGFR2, velmi pleiotropní účinek mutací, obecně způsobují více jak desítku fenotypově rozdílných kraniosynostóz a skeletálních dysplázií.**
- Je zapotřebí vyšetřit rodiče či další osoby v rodině?  
**Sporné, vzhledem k výrazným fenotypovým projevům je zde hereditární forma nepravděpodobná a většina případů jsou nové mutace. Tedy primárně není indikováno.**
- Jaké je riziko opakování syndromu pro další potomky páru?  
**Teoreticky nezvýšené oproti populačnímu, ale...**
- Souvisí nějak s rizikem opakování věk otce (51 let)?  
**...nové dominantní mutace jsou více časté u otců nad cca 40 let věku.**

# Rodina 4 - Odpovědi

- Jaká je klinická diagnóza chlapce?  
**Jde o gonozomální mozaiku (zahrnuje linii s Turnerovým syndromem a normální mužskou linii)**
- Je zapotřebí vyšetřit rodiče či další osoby v rodině?  
**Mozaika je postzygotickou chybou, přínos karyotypizace rodičů je tak minimální (může být přínosem pro další plánovanou graviditu).**
- Vysvětluje chromozomální nález chlapcovy obtíže?  
**Ano, u této mozaiky bývají přítomny velmi variabilní VV gonád a genitálu a rovněž typicky malý vzrůst.**
- Jaké je riziko opakování pro další potomky páru?  
**Žádné (blíží se 0, jen hypotetické atp.); chromozomová mozaika je postzygotickou chybou.**
- Souvisí nějak s rizikem opakování věk matky (39 let)?  
**Nikoliv; chromozomová mozaika nesouvisí s věkem. Ale je vyšší riziko pro M. Down a jiné aneuploidie.**