

**Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích**



**Přírodovědecká fakulta**

**Bakalářská práce**

**Preventabilní genetické nemoci a možnosti jejich  
prevence v České republice**

(literární rešerše)

**Lukáš Holer**

Vedoucí práce: RNDr. Emanuel Žďárský, CSc.

České Budějovice, 2010

**Holer L., 2010:** Preventabilní genetické nemoci a možnosti jejich prevence v České republice [Preventable hereditary diseases and ways of its prevention in Czech Republic. Bc. Thesis, in Czech.] - 36 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice. Czech Republic.

**Anotace:**

Obsahem práce je literární rešerše na téma: „Preventabilní genetické nemoci a možnosti jejich prevence v České republice“, doplněná malým průzkumem mezi lékařskou i nelékařskou veřejností. Cílem práce je popis vybraných závažných a zároveň častých genetických nemocí, aktuálních možností jejich léčby a prevence (s výjimkou nemoci cystická fibróza, která byla zpracována v jiné bakalářské práci) pro realie České republiky. V souvislosti s prací byly v dotazníkové akci vyhodnoceny individuální názory na jednotlivé genetické testy a možnou prevenci.

**Annotation:**

The subject of the work is specific retrieval: „Preventable hereditary diseases and ways of its prevention in Czech Republic“ supplemented by individual questionnaire among medical and non-medical experts. The aim of the work are descriptions of selected severe and frequent genetic diseases, the actual treatment possibilities and prevention (the cystic fibrosis disease was excluded because it was the theme of other Bc. work) for situation in Czech Republic. According to the work it has been done questionnaire research, which has been aimed to scientific opinions about the prevention of these diseases and the providing genetics tests.

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci jsem vypracoval samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách.

V Českých Budějovicích dne 30. 4. 2010

.....  
Lukáš Holer

## **Poděkování**

Rád bych na tomto místě poděkoval svému školiteli RNDr. Emanuelu Žďárskému, CSc., za jeho rady, trpělivost, odbornou pomoc a umožnění pod jeho vedením tuto práci zpracovat. Děkuji svým přátelům za psychickou podporu a povzbuzování při psaní. V neposlední řadě nesmím zapomenout na mé rodiče, kterým děkuji za podporu nejen finanční a pozitivní motivaci.

## OBSAH

1. Úvod.....	- 1 -
2. Svalová spinální atrofie (SMA).....	- 3 -
2.1 Rozdělení SMA.....	- 4 -
2.2 SMN protein a mutace jeho genů.....	- 9 -
2.3 Diagnostika a léčba SMN .....	- 10 -
3. Trombofilie .....	- 11 -
3.1 Příčiny vrozených trombofilií .....	- 12 -
3.2 Klinické projevy trombofilie.....	- 13 -
3.3 Diagnostika trombofilie .....	- 13 -
4. Hemochromatóza .....	- 15 -
4.1 Rozdělení HH.....	- 16 -
4.2 Klinické projevy HH.....	- 17 -
4.3 Diagnóza a léčba HH .....	- 17 -
5. Wilsonova choroba (WD).....	- 19 -
5.1 Klinické potíže a varianty WD .....	- 20 -
5.2 Diagnostika a léčba WD .....	- 20 -
6. Dědičná rakovina prsu a ovarií .....	- 22 -
6.1 Indikace osob .....	- 23 -
6.2 Klinická charakteristika a léčba.....	- 24 -
7. Prevence .....	- 25 -
7.1 Pasivní prevence.....	- 25 -
7.1.1 Novorozenecký screening (NS).....	- 27 -
7.2 Aktivní prevence .....	- 28 -
7.2.1 Přenašečský screening.....	- 28 -
7.2.2 Prenatální skrínink (PS).....	- 29 -
8. Závěr .....	- 31 -
9. Literatura .....	- 33 -

# 1. Úvod

Biomedicínská věda proniká stále hlouběji do podstaty dědičných lidských nemocí, takže při zpětném nasazení odkrytých údajů jsou stále zřetelnější i kontury aktivního vyhledávání příčin nemoci a aplikace preventivních postupů (Smith et al., 2010)

I technicky se zdá, že dnešní molekulárně genetické technologie, především vysokokapacitní testování bodových mutací, automatizovaná izolace obou typů nukleových kyselin z běžně dostupných biologických vzorků, miniaturizace procesů až do nanolitrových objemů – a s tím spojená ekonomizace testování, je schopna adekvátně reagovat na kvalitativní pokrok popisu nemocí (Garritano et al., 2009).

V této práci předkládám rešeršní rozbor pěti nemocí, resp. dědičných variant nemocí, s cílem popsat aktuální stav znalostí a to jak z pohledu klinického, tak i pohledu laboratorního a preventivního. Práce vychází z předpokladu, že je teprve otázkou budoucnosti, byť snad blízké, kdy bude uveden nějaký typ DNA preventivních testů i do realit zdravotnictví České republiky. V současné době jsou totiž realizovány jen dva preventivní programy pro dědičné nemoci, a to oba v novorozeneckých podmínkách a pro nemoci fenylketonurie a cystická fibróza – tedy v režii pasivní (nemocný se narodí a preventivní strategie je zaměřena na mírnění potíží, u fenylketonurie účinné, ale u cystické fibrózy diskutabilní). Tím poněkud zaostáváme za realitou dalších vyspělých států evropsko-amerického prostoru a Austrálie, kde je již několik let provozována i prevence aktivní – cílené vyhledávání přenašečství a tomu odpovídající preventivní operace (Massie et al., 2009).

Tato práce našla inspiraci i v přednáškovém cyklu „Lidská evoluční genetika“, ve kterém je překvapivě velká část věnována moderní eugenice – tj. rozhodování o osudech ještě nenarozených plodů a to právě v případech, kdy je indikovatelná dědičná zátěž v kategorii preventabilních nemocí. Po diskreditaci eugenických snah raných eugeniků, mezi které patřily i známé osoby minulého století jako W. Churchill, G.B. Shaw aj. především hrůznými akty během druhé světové války, našla moderní eugenika (v literatuře tento pojem příliš používán) rozumnou platformu a náplň.

Prvním předstupněm k rozvinutí preventivních programů je informovanost široké veřejnosti, proto je k této práci připojen malý průzkumný materiál zjišťování znalostí o prevenci dědičných nemocí mezi odbornou i laickou veřejností i odhadu důležitosti prevence jednotlivých nemocí.

## 2. Svalová spinální atrofie (SMA)

Spinální svalové atrofie (SMA) je souborné označení pro nevelkou skupinu neurodegenerativních chorob anatomicky postihující přední rohy míšní resp. fyziologicky ovlivňující funkci motorických neuronů zodpovědných za správnou koordinaci svalů obou končetin, krku, hlavy a svalů dýchacích i polykacích. Jde o velmi závažné onemocnění, u nejagresivnější formy - SMA typ I (dále SMA I apod.) – s dramatickým průběhem a výrazným ovlivněním kvality i očekávané délky života postiženého (očekávaná délka života pacienta u SMA I jsou méně než 3 roky). Rozborem rodokmenu nemocných je u většiny nemocných zjištělná autozomálně recesivní dědičnost, v menšině jsou případy s dědičností autozomálně dominantní a X-recesivní (Felina et al., 2007).

V současnosti lékaři neznají cestu, jak nemoc vyléčit. Nicméně zvláštnost genetického pozadí nemoci (existence dvou téměř identických genů SMN1 a SMN2, z nichž mutace v SMN1 je příčinou nemoci a produkt SMN2 má jistou schopnost vážnost nemoci ovlivnit) vzbuzuje velké léčebné naděje, když ne na vyléčení, tak alespoň na výrazný pokrok v prodloužení života postižených. Velmi důležité v tomto pohledu je komplexní a detailní porozumění genetice a molekulární biologii SMN genů, potažmo smn proteinu.

Jak již bylo poznamenáno, příčinou SMA nemoci je ve velké většině případů (více jak 95%) majoritní mutace SMN (survival motor neuron) genu umístěného na autozomu – konkrétně poblíže centromerické oblasti chromozómu 5 (5q11) (Orrella et al., 1997). Nemoc jako taková je dělena do několika kategorií podle progresu nemoci, typu její dědičnosti, zdravotních potíží a jejich nástupu. Způsobuje řadu závažných zdravotních problémů, převládá výrazná svalová hypotonie, svalová hypotrofie až atrofie, které přecházejí k částečnému či úplnému vymizení reflexů a často i k deformaci končetin.

SMA popsali jako první už před 120 lety Werdnig a Hoffmann, kteří popsali 7 případů nemoci (dnes zařazovaných do nejzávažnějšího typu SMA I, která je v literatuře též nazývaná jako nemoc Werdnig-Hoffmann) ve čtyřech navzájem nepříbuzných rodinách. Mírnější typ nemoci popsali Kugelberg a Welanderová (Felina et al., 2007).

U pacientů s touto formou se příznaky objevují až v pozdějším věku, jsou schopni sedět bez podpory avšak bez možnosti se postavit nebo chodit a dožívají se vyššího věku.

Zajímavostí je, že někteří autoři poukazují na příbuznost SMA a amyotrofické laterální sklerózy (ALS) – vycházejí přitom z velmi podobné patogeneze, etiologie (Hromada, 2006).

## 2.1 Rozdělení SMA

I když je většina SMA zřetelně monogenní nemocí, není klinické dělení SMA zcela jednotné a mnohdy odráží historická dělení. Například v internetové OMIM databázi genetických nemocí je uvedeno 15 entit vyhledatelných po zadání klíčových slov: spinal AND muscular AND atrophy. V tabulkách 1 – 3 je ukázáno několik v literatuře dohledatelných dělení SMA nemocných, případně jejich chromozomální lokalizace a s ní spojený typ dědičnosti. Ve většině dělení je základem hodnocení podle příslušných klinických projevů (nástup prvních projevů nemoci, hloubka patologických projevů a očekávaná délka dožití).

Nejhorší klinické potíže vykazuje SMA typ I (Werdnig-Hoffmann), těžká klinická forma. Zdravotní komplikace se u tohoto typu projevují již po narození a dále se rozvíjejí, progresivně prohlubují. U postižených dětí je znatelná zhoršující se svalová slabost převážně v proximálních částech svalů, hypotonie a postupné vymizení reflexů. Velké je riziko respiračních infekcí a zápalu plic. Léčebně je nasazována umělá výživa, protože součástí nemoci je nezvratně postupující nefunkčnost žvýkacích a polykacích svalů. Pro SMA obecně je typický příznak - tzv. ascikulace svalů (samovolné záškuby některých svalových vláken) nejčastěji pozorovatelné na jazykovém svalu. Klinicky velmi závažné je hromadění vazkého sekretu v plicích a horních cestách dýchacích. U postižených je též charakteristické, že dolní končetiny jsou slabší než horní a u ležících pacientů zkřížené do X. Velká většina (95%) dětí se nepřežije více než 18 měsíců svého života. Příčinou úmrtí je nejčastěji respirační nedostatečnost.

Nejčastější formou SMA (udává se, že jde o nejméně o polovinu případů) je středně těžká klinická forma, SMA II, typická tím, že pacienti sice překonají adolescentní věk, nicméně se dožívají průměrně jen 20-30 let a nejsou schopni samostatného postavení



a chůze (po celou dobu života SMA II pacientů lze kvalitu jejich života hodnotit jako sníženou). I další klinické potíže v podstatě kopírují SMA I, jen jsou rozloženy do delšího časového intervalu. První vážné obtíže se objevují nejpozději do 18. měsíce věku, zkušený pediatr je rozpozná obvykle už od 6. měsíce života postiženého. Myopatie je zde symetrická, specifickým tohoto typu SMA je odlišnost postižení motorických a senzitivních nervů a ve většině případů u SMA II dochází ke zkracování svalů. Nejčastější příčinou úmrtí je i zde respirační nedostatečnost.

Jako lehká klinická forma je považována SMA III (zvaná také jako Kugelberg-Welanderova nemoc). Zvláštností SMA III je pohlavní disparita, mezi nemocnými výrazně převládají chlapci nad dívkami a to v poměru 10:1. U tohoto typu SMA byl také pozorován fenomén tzv. rozštěpené ruky, při kterém jsou svaly laterální strany ruky více postiženy než svaly mediální strany. Nejprve je nemocí postiženo proximální svalstvo dolních končetin, odkud se pak postižení postupně šíří i na distální části a je symetrické. S tím jsou spojené problémy s chůzí. Naopak svalstvo horních končetin je postiženo asymetricky. U SMA III se téměř všichni pacienti dožívají dospělosti, nicméně i u těchto pacientů je očekávaná délka jejich života kratší než populační a i kvalita jejich života je hodnocena jako negativně ovlivněna (což deleguje i SMA III jako indikovatelnou pro prenatální genetickou diagnostiku).

Pearn (1979) popsal několik případů nejlehčí formy nemoci – SMA IV. Protože se nástup nemoci u SMA IV objevuje s mediánem 35. roku života pacientů, nazývá se jako dospělá forma nemoci. Průběh nemoci je relativně benigní, postižení nevelkého rozsahu zasahuje symetricky především proximální svalstvo, naopak distální je obvykle nemoci ušetřeno. U SMA IV nemocných se ale vyskytují jazykové fascikuly a také třes rukou, což může znamenat jisté snížení kvality života v důsledku limitace pro výkon některých povolání. Nejasné dělení SMA lehčích forem se pokusil vyřešit Zerres (1992) tím, že definoval dělicí hranici mezi SMA III a SMA IV formami věkem nástupu prvních pozorovatelných obtíží na hodnotu 30.

Díky postupující kumulaci genetických dat se v posledních letech dělení SMA pacientů ještě zjemňuje. Důležitým faktem při hodnocení SMA pacientů je, že jednotlivé typy nezachovávají mendelovskou dědičnost uvnitř typu. To znamená, že například rodič s SMA IV může mít potomky hodnotitelné jako SMA II apod.

Z hlediska klinické praxe je výhodné praktické dělení SMA případů podle typu orgánu, který je postižen souběžně s prohlubujícím se definičním SMA postižením (Haberlová et al., 2002).

*Tabulka 1: Klasifikace dle Hardingové. Kritéria – lokalizace klinických obtíží, věk počátku obtíží, typ dědičnosti a progresse choroby (v závorce je uvedené dělení dle tabulky 2)*

proximální	typ I. časná infantilní forma, AR dědičnost (SMA typ I)
	typ II. chronická dětská forma, AR (SMA typ II, III)
	typ III. počátek v dospělosti, AR (SMA typ IV)
	typ IV. juvenilní forma, AD (SMA typ III)
	typ V. počátek v dospělosti, AD (SMA typ IV)
distální	typ I. juvenilní forma, AD, Počátek mezi 2.–20. rokem
	typ II. počátek v dospělosti, AD, počátek mezi 20–40. rokem
	typ III. lehká juvenilní forma, AR, počátek mezi 2.–10. rokem
	typ IV. středně těžká juvenilní forma, AR, počátek mezi 4. měsícem a 20. rokem
	typ V. postižení max na horních končetinách, AD
	typ VI. těžká infantilní forma, AR
	typ VII. postižení kombinované s postižením hlasivek, AD
bulbospinální X vázaná (Kennedy syndrom) počátek obtíží mezi 20–40 rokem věku	
scapuloperoneální	typ I, AD
	typ II, AR (může být kombinována s kardiomyopatií či senzoricou neuropatií)
facioskapulohumerální AD či sporadický výskyt	
okulopharyngeální AD	
bulbární	HMN typ I spojený s hluchotou

*Tabulka 2: Klasifikace SMA dle věku, nástupu obtíží, motorického maxima a průměrného věku dožití*

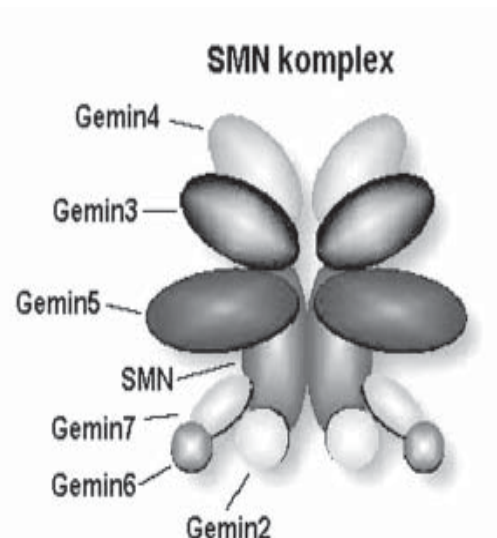
SMA typ I. Werdnig-Hoffmann	obtíže do 6. měsíce věku, neschopnost samostatného sedu
SMA typ II.	obtíže do 18. měsíce věku, neschopnost samostatné chůze
SMA typ III. Kugelberg-Welanderová	obtíže po 18. měsíci věku, schopen samostatné chůze
SMA typ IV.	obtíže po 30. roku věku, schopen samostatné chůze

*Tabulka 3: Varianty skupin SMA (tabulky převzaty z Haberlová et al., 2002)*

SMA + cerebelární hypoplazie
SMA + pontocerebelární či cerebelothalamospinální degenerace
SMA + multifokální fraktury dlouhých kostí
SMA+ paréza diafragmy spojená s respirační insuficiencí
SMA + vrozená vada srdce
SMA + artrogryposis
SMA + agenese corpus callosum

## 2.2 SMN protein a mutace jeho genů

Protein SMN, zapojující se do výsledného funkčního SMN komplexu (viz obr. 1) je produkt exprese především genu SMN 1, v malém procentu lze v těchto komplexech identifikovat také produkt genu SMN2. Delece v SMN1 a tím i snížení celkové produkce SMN komplexu může vyvolat SMA nemoc, protože schopnost SMN proteinu ze SMN2 genu není schopna adekvátně kompenzovat ztrátu exprese ze SMN1 genu. Nicméně počet SMN2 genů, které nemusí být v haploidní sadě jednočlenné, a s tím spojená velikost formace SMN komplexu je schopna nemoc do jisté míry moderovat a tím ovlivnit i míru postižení pacientů.



Obr. 1: SMN komplex (převzato z Baccon et al., 2002)

Z obr. 1 je zřejmé, že SMN komplex je složen nejen z SMN proteinu, ale řady dalších proteinů (Gemin 2 – Gemin 7) u nichž je také možné, že mohou ovlivňovat SMA, ale data zatím nejsou dostatečná. Zajímavostí je, že SMN1 gen je exprimován ve všech buňkách lidského organismu.

SMA nemoc, již se týká tento rešeršní materiál, je definovaná mutacemi v genech SMN1 nebo SMN2, lokalizovaných v tandemovém uspořádání v subcentromerické oblasti na chromozomu 5q13. V literatuře lze narazit nikoliv na dělení genů číselné (SMN1 a SMN2), nýbrž podle orientace vůči centroméře jako SMN centromerický a SMN telomerický. Převodníkem mezi těmito označeními je to, že SMN 2 gen je blíže centroméře (= centromerický) a je pro život postradatelný. Kopie SMN 1 je telomerická a je nutně potřebná pro přežití organismu. Oba geny se navzájem odlišují pouze v pěti nukleotidech sedmého exonu z celkových devíti. Nejčastější – majoritní - mutací SMN1 genu je rozsáhlá delece v oblasti 7. - 9. exonu SMN1, méně často se objevují bodové mutace bez výraznější majoritní převahy některé z nich.

Jak již bylo poznamenáno, u lehčích forem SMA (SMA III a SMA IV) se může objevit vedle zmutovaného nefunkčního SMN1 zmnožení počtu SMN 2 genů. Platí zde

pravidlo, že čím větší je počet kopií SMN2 genu, tím lehčí je forma SMA nemoci (Zerres et al., 1997).

### **2.3 Diagnostika a léčba SMN**

Základem diagnostiky je pozitivní nález některé z SMN1 mutací, ať deleční nebo bodové mutace. Této diagnostice sekundují biochemické diagnostiky, může být zvýšená hladina kreatin kinázy. Technicky se k diagnostice SMA používá molekulárně genetické vyšetření využívající PCR (polymerase chain reaction) v kombinaci s RFLP (restricted fragments length polymorphism). Pro zjištění delece v sedmém exonu se nově používá také poměrně přesná kvantitativní metoda MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) nebo přímočará kvantifikace SMN1 exon 7 sekvence v genomické DNA pacientů technologiemi real-time PCR s využitím fluorescenčního fenoménu a disipace světelné energie.

Používáno je i elektromyografické vyšetření (EMG), při kterém je typický nález fibrilací a fascikulací. Průkazný je nález vysokých amplitud akčních potenciálů kolísajících mezi okolo 10 až 15 mV a zmenšená činnost motorických jednotek způsobená jejich úbytkem (Zerres et al., 1997). Je zde i patrný pokles rychlosti vedení motorickými nebo senzitivními vlákny periferních nervů.

Hlavním cílem léčby SMA je zmírnění či předejití symptomů v rámci terapie. Pomáhají intenzivní dechová cvičení, ortopedická péče zahrnující potřebné pomůcky. Je vhodná i úprava stravy a lázeňská péče. Chirurgická terapie umožňuje stabilizaci páteře a odstranění jiných kontraktur. Velký důraz se dává tvorbě SMN proteinu s plnou délkou SMN 2 genu (Kraus et al., 2002), která by mohla být v budoucnu začátek léčby SMA. V současnosti se využívá genová terapie a přenos kmenových buněk. Pro léčbu SMA se používá množství látek, jako sloučeniny quinazolinu, indolu, gabapentinu – tyto látky mají mírně pozitivní účinek. U některých, neuroprotektiva, anti-apoptické látky, trofické faktory, účinnost není známá. Nemalý podíl má genetické poradenství a přímá prenatální diagnostika.

### 3. Trombofilie

Vrozená, neboli dědičná trombóza (nebo také hyperkoagulační stav) je patologický sklon k tvorbě intravaskulárních krevních sraženin - trombů. Tatož situace nastane v případě, když se již vzniklé tromby neúčinně rozpouštějí – tj. lze zaznamenat zvýšený sklon k trombóze.

K zniku trombózy přispívá více faktorů a na genetické úrovni genů. V současné populaci se tyto faktory často kombinují a tím vyvolají trombózu bez viditelné nebo pouze minimální zevní příčiny. Snížená kapacita inhibitorů koagulace a fibrinolytického systému s přispěním aterosklerotického postižení cévní stěny je jeden z příkladů kombinace těchto stavů.

Trombotické stavy tedy mohou nastat s jasnou vyvolávající příčinou – provokovaná trombóza, nebo bez ní – idiopatická trombóza (Kessler, 2006). Výjimkou není manifestace nemoci ještě před 45. rokem života a riziko vzniku trombózy se úměrně zvětšuje s věkem pacientů.

Za prokázanou se považuje skutečnost, že zvýšené riziko trombofilních poruch vykazují ženy užívající hormonální antikoncepci, čili na rozvoj trombózy mají hladiny ženských hormonů - estrogenů. Tento vliv pak graduje komplikacemi v těhotenství, kdy také dochází k elevaci hladiny estrogenů spojené s poruchami průtoku krve v placentárním řečišti, tj. dodávky kyslíku a živin plodu.

Anatomicky je za nejčastější mechanismus vzniku trombóz pokládána soustava hluboko uložených žil dolních končetin. Odtud může trombus krevním řečištěm doputovat do vzdálených orgánů, především pak do plic nebo srdce, mozku a zmíněné placenty a tam pak nastává vlastní postižení - plicní embolie, infarkt, mozková mrtvice nebo hypoxie a dušení plodu.

Jako trombofilní pacient je definována osoba se zvýšeným rizikem vzniku trombózy, taková, která prodělala alespoň jednu epizodu venózního tromboembolizmu (VTE) před 45. rokem, opakovaný VTE, případně se objevila trombóza v netypické anatomické lokalizaci, dotýčný jedinec má VTE v rodinné anamnéze (rodokmenu přímých

příbuzných) a u žen s historií opakovaných potratů nebo předčasných porodů (Musil, 2001).

Teoreticky může přispívat k trombofilnímu stavu porucha kteréhokoliv člena genové kaskády srážení krve. K nejčastějším vrozeným poruchám vedoucím k trombofilnímu stavu však patří deficit antitrombinu III, deficit proteinu C a proteinu S. Konkrétně na úrovni mutací pak mutace FV-Leiden (R506Q mutace ve faktoru V), protrombinová mutace G20210A, mutace v metyilentetrahydrofolát reduktázovém genu (A677G a A1069C), dysfibrinogémie, deficit faktoru XII, poruchy tvorby plazminu a zvýšená hladina faktoru VIII (Gayillová et al., 2005).

### **3.1 Příčiny vrozených trombofilí**

Ve zjevné většině případů trombofilního stavu je nalezena rezistence na aktivovaný protein C způsobená mutací koagulačního faktoru V (FV Leiden).

Gen pro srážecí faktor V je umístěn na prvním chromozómu v oblasti 1q23. Skládá se z 25 exonů a je poměrně dlouhý – 70 kb (Rosendaal et al., 1995). FV-Leiden lze zapsat jak ve formě proteinové (R506Q), tak i ve formě nukleotidové jako G1691A. Jde o bodovou mutaci, při které dojde k záměně guaninu za adenin v pozici 1691 v 10 exonu genu pro faktor V. Tato změna indukuje další záměnu a to argininu za glutamin a to v pozici 506. Jde o mutaci chovající se autozomálně dominantně, u heterozygotů je riziko 5-10x vyšší a u homozygotů dokonce až 50-100x (Gaillyová et al., 2005). Výsledkem mutací je prodloužení doby funkčnosti faktoru V, což vede k prodloužení srážecího času. Podobná Leidenská mutaci je mutace FV-Cambridge, která je také bodová – záměna nukleotidu 1091 (G1091C), kdy se na proteinové úrovni nahrazuje se threonin za arginin (Rosendaal et al., 1995). Zatímco FV-Leiden je v naší populaci poměrně častá (má ji ve své DNA každý 16. občan České republiky), je výskyt FV-Cambridge poměrně vzácný a nepředstavuje větší zdravotnický problém.

Nižší riziko vzniku trombózy má mutace genu pro protrombin (faktor II). Dochází k záměně guaninu za adenin v poloze 20210. Mutace je méně častá než Leidenská a zvyšuje riziko vzniku přibližně 3x.



Další mutací je termolabilní varianta C677T metylen-tetrahydrofolát reduktázy (MTHFR). Hlavní příčinou hyperhomocysteinémie je nedostatek enzymu MTHFR, může být vyvolána deficitem vitamínů B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> a kyseliny listové nebo homozygotním defektem enzymu cystathion-beta-syntázy (CBS). Vážnost této mutace spočívá v synergickém působení s primární trombofilií. Tím se zvyšuje riziko 10-50x. (De Stefano et al., 2000).

### **3.2 Klinické projevy trombofilie**

Heterozygoti i homozygoti Leidenské mutace trpí nejčastěji hlubokou žilní trombózou dolních končetin a plicní embolií. Méně časté je postižení povrchových žil a trombóza v nezvyklých místech. I po odeznění epizody VTE, jsou pacienti v rekonvalescenci stále dlouho náchylní k opětovnému vypuknutí. Může vzniknout sekundární chronická žilní insuficience. Vznik žilní insuficience ovlivňuje z velké části rychlost rekanalizace. Po úplném rozpuštění trombu byla u pacientů pozorovaná lepší svalová funkce (Janssen, 1998). K viditelným projevům patří bolestivost a otok, zvýšená náplň podkožních žil a často změna barvy a teploty pokožky pod postiženým úsekem.

Častou komplikací trombofilních stavů je plicní hypertenze, způsobená embolií plic nebo zvýšeným objemem krve v pravé části srdce. Poruchy mikrocirkulace jsou také příčinou vzniku erytromelalgie. Stav trombofilie jsou nebezpečné v období těhotenství – zvyšuje se riziko potratu – a také v následujícím šestinedělí. Ženy postižené trombofilií s Leidenskou mutací a prodělaly již VTE by neměly používat hormonální antikoncepci (Rosendaal et al., 1995).

### **3.3 Diagnostika trombofilie**

Diagnóza trombofilie podle klinického obrazu není zcela přesná. Dá se lehce přehlédnout nebo zaměnit s jinou podobnou nemocí jako artritidou, záněty, chronickou žilní nedostatečností. Symptomy insuficience jako bolest a otok končetiny se překrývají s akutní trombofilií a jsou tedy nespecifické. Základ diagnostiky je hematologické a koagulační vyšetření. Používají se techniky jako kontrastní venografie, která je pomalu nahrazována barevnou duplexní sonografií, u rentgenkontrastní flebografie není nebezpečí ionizujícího záření a nefropatie vyvolané kontrastní látkou. Lze i vyšetřit těhotné ženy

nebo nemocné s alergií na kontrastní látku. Výhodou je, že se mohou ultrazvukové vyšetření opakovat.

Pokud se neobjasní příčina trombofilie, je nutnost provést opětovnou osobní a rodinnou anamnézu a zahájit základní trombofilní skrínink, který zahrnuje vyšetření APC rezistence, antikoagulans a antikardiolipinových protilátek (ELISA), mutací Faktoru V, Faktoru II (G20210A), MTHFR (+ změření hladin homocysteinu) a také faktoru VIII (Musil, 2001).

## 4. Hemochromatóza

Železnaté i železité ionty hrají zásadní roli v lidském organismu při transportu kyslíku. Protože jako volné jsou toxické, musí organismus zajistit jemné vyvážení jejich pohybu organizmem i eliminaci jejich toxicity vazbou s příslušnými proteiny. Dojde-li k poruše této kontrolní soustavy, projeví se onemocněním – anémií (nedostatek železa v organismu) nebo naopak hemochromatózou (přebytek železa v organismu), v obou případech může jít i o dědičná onemocnění.

Dědičná (hereditární) hemochromatóza (HH) je autozomálně recesivní onemocnění, u které dochází ke zvýšenému vstřebávání železa z potravy jako následek jeho špatné regulace. Nadbytečné železo se posléze ukládá do okolních tkání a orgánů a ty svou přítomností poškozuje. Postupné hromadění železa je nejprve bezpříznakové, posléze vede k manifestaci hemochromatózy u mužů nejčastěji ve středním věku (okolo 40-50 let), u žen se projevují příznaky o 10-15 let později (Brissot et al., 2000). V momentu manifestace nemoci je u člověka obsah železa v organismu asi 15-20x vyšší než u zdravého člověka, kde by se měl pohybovat v rozmezí 3-5 g.

Nejčastější, nikoliv však jedinou příčinou HH onemocnění je mutace genu pro HFE protein. Ačkoliv bylo již dlouho známo, že příčinný gen HH je ve vazbě s geny HLA systému na krátkém raménku chromozómu 6 (6p21), dlouho unikal objevení. Příčinou bylo to, že sám také patří do rodiny genů hlavního histokompatibilního komplexu, haplotypově pak je vázán s lokusem HLA A3 (Witte et al., 1996).

Zařazení HFE do rodiny HLA genů odpovídá i jeho struktura - HFE protein je typicky transmembránový, schopný vazby na transferinový receptor u něž zvyšuje afinitu k železu a efekt transferinové saturace. Objevení mutace genu HFE zlepšilo diagnostické postupy. Včasná diagnostika pomáhá k lehké a účinné léčbě HH, která spočívá v pravidelných krevních odběrech.

## 4.1 Rozdělení HH

Ačkoliv je porucha HFE genu zdaleka nejčastější příčinou HH, je možné na základě molekulárních dat odlišit 6 druhů a poddruhů HH:

HH I. typ - klasická hemochromatóza (mutace genu HFE),

HH II. A typ - juvenilní hemochromatóza (mutace genu pro hemojuvelin),

HH II. B typ (mutace genu pro hepcidin),

HH III. typ (mutace genu pro trasneferinový receptor 2),

HH IV. typ (mutace ferroportinu 1)

a neznámý gen způsobující tzv. Bantu siderózu (Witte et al., 1996).

U HH I. typu je u 80-85% nemocných nalezená těž mutace G845A u níž dochází k výměně cysteinu za tyrozin v 282. aminokyselině HFE proteinu (C282Y). Tato majoritní mutace má v naší populaci prevalenci přibližně 1 : 300-400 v homozygotní podobě, což odpovídá prevalenci heterozygotní podoby asi u 10% našich obyvatel, a podobně je tomu u populací západní, střední a severní Evropy (Fuchs et al., 2002). Dále byly nalezeny i dvě další mutace, u nichž je však klinický význam malý, je-li vůbec jaký. Jen asi u 40% nemocných HH, kteří nemají majoritní mutaci, se vyskytuje mutace C187G se změnou histidinu za asparagin v 63 pozici HFE genu (H63D), přičemž populační frekvence této mutace je 20%. Ještě menší frekvenci (8%) má mutace A193T, která má za následek záměnu serinu a cysteinu na 65. pozici (S67C).

Asi u 5% nemocných se zjevnou HH nelze nalézt žádnou známou mutaci v hemochromatickém genu HFE. Naopak, je známo, že hemochromatické mutace mají jen velmi nízkou penetraci (Brissot et al., 2000). To znamená, že skoro u 90% homozygotů C282Y nedochází k základnímu hemochromatickému projevu: progresivní akumulaci a posléze depozitům železnatých nebo železitých iontů.

## 4.2 Klinické projevy HH

Železo se nejprve ukládá do parenchymatózních orgánů, později, při dosažení vysokých koncentrací v krvi také do retikulo-endotelové soustavy. Patologický nadbytek železa v játrech se projevuje zvýšenou tvorbou kyslíkových radikálů a tím je ovlivněna fyziologická činnost lyzozomů, chemicky zvýšenou peroxidací lipidů s tvorbou nebezpečných epoxy-sloučenin. Ovlivňuje také tvorbu vaziva, vyvolanou aktivací hvězdicovitých buněk. Dochází k zvýšené kumulaci železa v srdci, pankreatu a endokrinních žlázách. V kůži se ukládá melatonin, takže starší název hemochromatózy v učebnicích byl „bronzový diabetes“. Množství uložení železa je vysoce individuální jev a liší se podstatně u jednotlivých nemocných, i když tito mají shodný genotyp.

Typickým příznakem hemochromatózy je slabost a únava. Intenzita potíží roste s velikostí depozitů železa a věkem. Před 40. rokem života se nemoc projeví zřídka. Časté jsou bolesti břicha a úbytek hmotnosti. V pokročilých stádiích dochází k srdeční nedostatečnosti, atrofii varlat, žloutence. HH se sdružuje s některými dalšími chorobami jako cukrovka, kožní porfyrie, chronická hepatitida C, alkoholická jaterní léze a hepatocelulární karcinom.

V biochemickém laboratorním nálezu je pozorovatelná vysoká hodnota saturace transferinu (60% u mužů, 50% u žen), zvýšená koncentrace sérového ferritinu a zvýšený obsah železa v jaterní sušině (Brissot et al., 2000). Z této hodnoty se vypočítává tzv. index jaterního železa (obsah železa v jaterní sušině / věk), který je úměrný celkovému obsahu železa v organismu. Pro HH jsou hodnoty vyšší než 1,9. U mužů a žen se potíže výrazně liší, ženy jsou před velkým nahromaděním železa v organismu chráněny menstruací, popřípadě těhotenstvím.

## 4.3 Diagnóza a léčba HH

Vysokou pravděpodobnost HH lze již určit z klinického obrazu. U diagnózy je nutné odlišení stavů spojené se zvýšenou saturací ferritinu, jako záněty, tumory nebo poškození jater alkoholem. Sérová koncentrace ferritinu je vyšší než 1000 ng/ml (Zlocha et al., 2006). Nejvhodnější screeningovou metodou je saturace transferrinu. Pro diagnózu se využívá stanovení volné vazebné kapacity séra pro železo – hodnoty nižší než

28  $\mu\text{mol/l}$  svědčí pro přetížení železem (Horák, 2006). Spolehlivé vyšetření je metodou jaterní biopsie se stanovením železa v jaterní sušině. Kvůli riziku jiných zdravotních potíží se jako alternativa používá neinvazivní metoda, vyšetření tzv. magnetické susceptibility jater (SQUID) (Witte et al., 1996). U každého podezření na HH by se měl povést test na zjištění přítomnosti mutací C282Y, H63D a S65C genu HFE.

Základní léčbu představují pravidelné krevní odběry. Lze tak předejít orgánovému poškození nebo již vzniklé postihnutí zlepšit. Po pravidelném odebrání 500 ml krve, kdy se z organismu odstraní cca 250 mg železa se odběr ukončuje po dosažení koncentrace ferritinu pod 50 ng/ml (Horák, 2006). Jako druhá možnost léčby je podávání chelatačních látek jako desferioxaminu, deferasiroxu, deferipronu ale jen v případě malé účinnosti odběrů nebo pacientovi netolerantnosti.

## 5. Wilsonova choroba (WD)

Wilsonova choroba, jinak také hepatolentikulární degenerace jater, je geneticky podmíněná porucha metabolismu mědi. Řadíme ji mezi lysozymální onemocnění. Poprvé toto onemocnění popsal už v r. 1912 Kinnier Wilson, proto nese tato nemoc jeho jméno. Wilson správně popsal i její autozomálně recesivní dědičnost.

Fyziologicky se nahromaděná měď deponuje nejdříve do jater a až poté jsou postiženy centrální nervová soustava (CNS), ledviny, oči, erytrocyty a jiné orgány. U postižených jedinců je v játrech až 20-50x zvětšený obsah mědi než u zdravých osob (Mareček, 1996). Na rozdíl od podobné nemoci – hemochromatózy (viz kapitola 4) – dochází k manifestaci nemoci mnohem dříve, už mezi 5-40 rokem života, v polovině případů ještě před 15. rokem života pacientů. Hromadění mědi v orgánech vede k nadbytku volných radikálů a k poklesu redukovaného glutathionu. To má za následek poškození DNA, membránových lipidů a také proteinů bohatých na SH skupiny.

WD je od ostatních dědičných onemocnění odlišná především v její poměrně dobré léčitelnosti. Při včasné zachycení a účinné terapii má onemocnění velmi dobrou prognózu. Prevalence choroby je udávána 1: 30000, což by odpovídalo prevalenci heterozygotů 1 : 90. WD je také nejčastější geneticky podmíněným onemocněním jater v dětském věku (Brodanová, 2002).

Onemocnění je způsobené deficitem ATPázy transportující měď (konkrétně genem s názvem ATP7B). Jak bylo již zmíněno, frekvence plně nebo částečně nefunkčního ATP7B genu je v populaci ČR poměrně častá, je odhadována na 1: 100 obyvatel. Tento gen je lokalizován na dlouhém raménku 13. chromozomu (13q14.3) a vyskytuje se v něm řada mutací, jejichž celkový počet v dnešní době přesahuje více než 200 (Ferenci, 2005). Jde převážně o bodové mutace, ve středoevropské populaci je nejčastější záměna histidinu za glutamin (H1069Q) (Cox et al., 1998, Gojová et al., 2008).

## 5.1 Klinické potíže a varianty WD

Podle převažujícího klinického obrazu se WD rozlišuje na formy neurologické, jaterní a asymptomatické. Neurologické postižení začíná často skrytě a je nejčastějším typem, tvoří asi 50% případů. Projevy začínají změnou chování, nálady a intelektových funkcí se zhoršením studijních nebo pracovních výsledků. Později je viditelný lehký třes, dysartrie, dystonie a hyperkinéze. Změna chování přechází až k depresivním stavům. K nejzávažnějším komplikacím patří částečné ochrnutí, které může přejít až k epileptickým záchvatům. Charakteristickým projevem ukládání mědi v rohovce je Kayserův-Fleischerův prstenec (Čermák, 2009).

Jaterní postižení bývá přítomno u 20-30% nemocných s WD (Brodanová, 2002). Ve většině těchto případů probíhá nemoc pod obrazem akutní hepatitidy. Ta je spojená hemolytickou anémií s hyperbilirubinemií. Velmi rychlé jaterní selhání je dalším závažným příznakem WD. Nastává při něm jaterní nedostatečnost s výraznou žloutenkou, encefalopatií a může končit i smrtelně. Méně často probíhá onemocnění jako chronická aktivní hepatitida s rychlým průběhem. U obou forem je častou součástí klinických projevů jaterní cirhóza (Mareček, 1996).

## 5.2 Diagnostika a léčba WD

Z biochemických laboratorních vyšetření je nejdůležitější vyšetření ceruloplazminu v séru. U většiny nemocných jsou hladiny pod 0,1 g/l. Časté je lehké zvýšení bilirubinu v séru. Sleduje se také celkový obsah mědi v moči, který již v raných fázích nemoci dosahuje hodnot 1,5  $\mu\text{mol}/24$  hod. K definitivní potvrzení diagnózy WD je třeba vždy provést jaterní biopsii. U nemocných je koncentrace mědi 500-1200  $\mu\text{g/g}$  sušiny (Mareček, 2007). Oční Kayserův-Fleischerův prstenec lze určit pomocí specifické štěrbinové lampy.

U genetických vyšetření se využívá přímá sekvenční analýza, ale ta je finančně a časově náročná, kvůli variabilitě mutací genu, proto se v praxi používá nepřímé vyšetření vazebného polymorfismu DNA markerů (Medici et al., 2007). Součástí je samozřejmě genetické poradenství.



Hlavním lékem WD je beta-beta-dimetylcystein-penicilamin (Mareček, 2007), což je chelátové činidlo vyvazující měďnaté ionty z těla a zvyšující jejich exkreci do moči. Podávání musí být celoživotní, přičemž denní dávky se zvyšují od 150-300 mg na den do optima 900-1200 mg (Čermák, 2009). K tomu se používají preparáty Metalcaptase a Trovolol. Nezbytné je současné podávání pyridoxinu z důvodu jeho spotřeby v těle během léčby (Mareček, 2007). Další nevýhodou je dočasné zhoršení stavu pacienta. Alternativou je podávání zinku (Čermák, 2009). Nadále je pacientům doporučována dieta se sníženým obsahem mědi v potravě. Krajním řešením je transplantace jater.

## 6. Dědičná rakovina prsu a ovarií

Karcinom prsu a vaječnicků je nejčastějším nádorovým onemocněním ženské populace. Jeho dědičná forma se vyskytuje přibližně u 10% žen s nádory prsu. Onemocnění je závažné neustále narůstající incidencí a především karcinom ovaria pro svou vysokou letalitu (téměř 50% postižených žen i přes intenzivní léčbu zemře) (Zimovjanová, 2009). Vypuknutí onemocnění asi u poloviny případů nemoci způsobuje mutace ve dvou predispozičních genech označovaných BRCA1 a BRCA2 (zkr. z anglického BReast CAncer), přičemž oba mají často zjevně odlišné histopatologické charakteristiky a biologické chování (přenašečství BRCA1 mutací je nacházeno asi dvakrát častěji, než BRCA2) (Lynch, et al. 1998). Oba geny jsou však značně velké, v naší populaci v nich není nalezena výraznější majoritní mutace (nejčastější mutace je přítomna asi jen u třetiny nemocných). To komplikuje návrh preventivních testovacích systémů. Vedle identifikace mutací BRCA 1 a BRCA 2 jsou též pro jisté procento nemocných nacházeny i mutace v jiných genech, jako například mutaci v genech MSH2, MLH1, p53, PTEN nebo STK11 (Lynch et al., 1998).

Ženy s mutací BRCA1 genu mají riziko onemocnění nádorem prsu až 85% a vaječnicků okolo 40%. Nádory u takovýchto přenašeček se objevují mnohdy již v mladém věku a mohou se spojit s výšším rizikem vzniku nádorů dalších orgánů, například nádorů tlustého střeva, žaludku, slinivky břišní, vejcovodu a prostaty. Tato skutečnost je důležitá pro i pro mužskou část populace, protože kromě faktu, že muž-přenašeč BRCA mutací předá svou mutaci polovině svých dcer, je vlastně v riziku i on, riziku, které s vysokou incidencí rakoviny prostaty není zanedbatelné.

Na rozdíl od BRCA1 provokovaných nádorů, jsou rizika přenašečství mutací BRCA2 genu pro nádor prsu přibližně stejné, ale pro nádor vaječnicků je výrazně nižší. Chromozomální lokalizace obou genů je též jiná, zatímco BRCA1 gen je lokalizován na dlouhém raménku 17. chromozomu (17q21) a má 22 kódujících exonů, gen BRCA2 je lokalizován na dlouhém raménku 13. chromozomu (13q12-13) a exonů má 27 (Scully et al. 2002).

Samotná mutace inaktivuje jen jednu alelu příslušného genu. To znamená, že až v cílové tkáni dojde patrně náhodným procesem i k inaktivaci druhé alely, tím ke kompletní inaktivaci funkcí a vzniku nádorového onemocnění. Produkty genů (nejvíce exprimovány v G2 a S fázi buněčného cyklu) jsou jaderné proteiny, jejichž funkce je spřažena s dalšími proteiny buněčného jádra. Zajišťují například regulaci transkripce a buněčného cyklu, genovou integritu způsobenou opravou dvouvláknových zlomů DNA (Scully et al., 2002), mutací jsou tyto funkce poškozeny.

## **6.1 Indikace osob**

Genetické vyšetření je doporučováno jedincům s vyšší pravděpodobností nosičství mutace. Dále na základě dosavadních vyšetření a kritérií indikace ke genetickému vyšetření zohledňující rodinnou anamnézu, specifický histologický typ nádoru (medulární karcinom), charakter manifestace onemocnění (duplicita, věk). U osob bez pozitivní rodinné anamnézy se doporučuje vyšetření při:

- karcinomu prsu nebo vaječníků diagnostikovaného u ženy do 35 let
- karcinomu prsu u muže vzniklého v kterémkoliv věku po vyloučení jiné příčiny
- výskytu nádoru prsu a vaječníků u jedné osoby
- oboustranného karcinomu prsu, kdy byl první diagnostikován do 40 let
- medulárním karcinomu prsu

U nemocných s pozitivní rodinnou anamnézou jsou podmínky následující:

- dva příbuzní prvního stupně (2. stupně paternálně) s karcinomem prsu nebo vaječníků, z nichž alespoň jeden byl diagnostikován pod 50 let
- tři a více karcinomů prsu nebo vaječníků u příbuzných prvního stupně v jedné linii bez věkové hranice

Nakonec je vyšetření doporučováno i zdravým rodinným příslušníkům pozitivně testovaných osob, ženám i mužům, od 18 let (Zimovjanová 2009).

Pokud je test pozitivní, neznamená to, že se nádor musí vyvinout. Je tím zvýšené riziko jeho vzniku, jedná se o dispozici k nemoci. Naopak negativní genetický test nelze také přehlížet, protože dědičná forma rakoviny prsu a ovarií není jedinou příčinou.

## **6.2 Klinická charakteristika a léčba**

Dědičná forma karcinomu se vyznačuje její duplicitou a autozomálně dominantní dědičností. Častý je bilaterální karcinom. Riziko rozvinutí dalších nádorových onemocnění a nízký věk již byly zmíněny. Za použití microarray technologie analýzy DNA se odhalily různé typy genové exprese (Majdak et al., 2009). U mutace BRCA1 genu je nejčastější tzv. bazální typ karcinomu, při zvýšené expresi bazálních cytokeratinů a receptoru pro epidermální růstový faktor a c-kit receptor, který má význam pro vývoj krvetvorných kmenových a progenitorových buněk, melanocytů a spermatogenezi (Lynch et al., 1998). Z histologického hlediska se jedná o invazivní duktální karcinomy s nízkým stupněm diferenciací. Ztrácí se exprese estrogenových receptorů, kvůli vyřazení funkce BRCA1 genu (Zimovjanová, 2009), který indukuje signální dráhy těchto receptorů. Zvýšená je mitotická aktivita, aneuploidie. Charakteristické je agresivní chování, výskyt lokálních recidiv a vznik útrobních metastáz. Nádory prsu způsobené mutací BRCA2 genu se fenotypicky neliší ale je častější vznik druhostranného nádoru prsu.

Prvotní léčba rakoviny je chirurgický zákrok na postiženém prsu s možností profylaktického výkonu na druhostranném. Klasická antihormonální léčba a biologická terapie trastuzumabem je neúčinná u triple negativní nádorů vzniklých na podkladě BRCA1 mutace (Rodriquez et al., 2007). Naopak chemoterapie zabírá u těchto pacientek lépe než u ostatních. Povzbudivé účinky mají inhibitory poly (ADP) – ribóza polymerázy 1 (PARP 1), způsobující tzv. syntetickou letalitu. Pozitivní účinky mají také cytostatika způsobující dvojité zlomy DNA (platinové deriváty, antracykliny). Možné jsou preventivní operace spočívající v odstranění prsních žláz a obou vaječníků.

## 7. Prevence

Je nesporné, že prevence nemoci na úrovni dědičných, povětšinou špatně léčitelných, mnohdy neléčitelných, nemocí má velký potenciál psychologický (nemocný se vůbec nenarodí) i ekonomický, protože tišící léčba mnohdy nevléčitelných nemocí je obvykle velmi nákladná. Označení „preventabilní“ je závažným počinem, který zakládá legální možnost i pro cílené ukončení těhotenství. Právě pro tuto závažnost byla na půdě Světová zdravotnická organizace (WHO) vypracována obecná doporučení a kritéria, která by se měla zohlednit při zařazení nemocí do kategorie preventabilní. Tato doporučení pro preventabilní nemoc požadují:

- nemoc musí být dobře definovaná a probádána
- musí mít jasný a dostupný postup preventivní detekce
- musí být ve skrínované populaci častá
- způsobuje vážné zdravotní potíže a výrazně snižuje délku života
- musí být skríninkem zachycena alespoň s 90% účinností
- musí být skrínovaná tak, aby byla dostupná celé populaci

### 7.1 Pasivní prevence

Klasickým způsobem prevence genetického onemocnění tzv. pasivní přístup. Pro něj je typické, že vyčkává na počáteční impulz – tím je záchyt nemocného s dědičným postižením. Na tento akt by měla navazovat rychlá a adekvátní reakce.

V první fázi jde především o rozbor případu s dotčenými. Tento rozbor je poskytován specializovanými odborníky jako indikované genetické poradenství dosažitelné v řadě státních i soukromých institucích. Základem tohoto poradenství je vytvoření příslušného rodokmenu, vyslovení podezření na nemoc, případně odhad rizik vytypovaných genetických nemocí. Úkolem genetického poradenství je také sestavení a v pochopitelné formě předání dotčeným maximum vyvážených informací. Testovaný jedinec by měl být poučen o přínosu testu, jeho výpovědní hodnotě a o možnostech dalšího postupu v případě pozitivního výsledku testu.

Druhou fází je laboratorní vyšetření, které má za úkol potvrdit nebo vyvrátit podezření vyslovená v genetické poradně. Převažují genetická vyšetření – cytogenetická nebo molekulárně genetická na úrovni DNA, ale využívaná jsou i ostatní laboratorní vyšetření, například biochemická, hematologická, imunologická i jiná podle typu nemoci, jež je diagnostikována. Pokud se podaří jednoznačně nemoc diagnostikovat, lze přistoupit k třetí fázi prevence – pomoc při předejití dalšího případu a to buď prenatální nebo presymptomální diagnostikou u příbuzných.

Jiným příkladem prevence genetické nemoci je skrínink aneuploidií v těhotenství. Protože jde většinou o de novo případy (vzniklé bez předcházejících varovných příznaků u rodičů), je nutné řešit prevenci i bez specializovaného genetického poradenství. Základní informace podává gynekolog. Prvotním vyšetřením je pak plošně prováděný jednoduchý biochemický screening z periferní krve. Sleduje se krevní hladina několika látek, jako jsou PAPP, alfa-fetoproteinu, choriového gonadotropinu nebo nekonjugovaného estriolu a to již koncem prvního trimestru těhotenství, obvyklejší je pak test až v druhém trimestru těhotenství. Kombinací dat biochemických parametrů je pak vypočteno riziko přítomnosti plodu s aneuploidií. Při překročení těchto parametrů jistých mezí a v kombinaci s dalšími daty (věk těhotné, ultrazvukový nález) je pak rozhodováno o nasazení dalšího diagnostického vyšetření.

Diagnostické vyšetření představuje cytogenetické vyšetření karyotypu, prováděné invazními metodami amniocentézy, která se provádí maximálně do 22 týdnu těhotenství, tenkou jehlou je odebrán vzorek plodové vody s buňkami nesoucích genetickou informaci. Je zde ale riziko spontánního potratu až 1%. Alternativou je choriocentéza – získávání klků choria, ještě před tím, co se zmnoží plodová voda, tedy okolo 12. týdne. Riziko je zde podobné jako u amniocentézy (asi 1%), ale je více závislé na zkušenostech gynekologa. Výhodou choriocentézy je, že výsledky metody jsou rychlejší (i do 48 hodin) a také to, že výsledek je k dispozici ještě před termínem, kdy se případná patologie dá řešit šetrnějším způsobem - miniinterupcí.

Jako nadějná, bez rizika spontánního potratu, je nová metoda vyšetření fetální DNA z mateřské plasmy, proveditelná kdykoliv mezi 7-22 týdnem. U ní je využíváno jevu vzájemné výměny DNA mezi krevními oběhy matky a plodu v těhotenství. Množství fetální DNA v mateřské krvi (plazmě) je individuálně velmi proměnlivé, ale u aneuploidních plodů rozlišitelně zvýšené (Driscoll et al., 2009).

V preimplantační diagnostice se využívá vyšetření karyotypu či genotypu embrya ještě před jeho implantací do dělohy. Pro tento způsob se odebírá jedna buňka blastomera, technicky možné je i vyšetření pólového tělíska – útvaru, který se nachází v těsném sousedství vajíčka a s nímž má společný genetický původ umožňující v některých případech dedukci genetického statutu vajíčka a tak selekci vajíček bez genetické vady. Právě taková vajíčka pak mohou být použita k oplodnění ve zkumavce a následně k implantaci do mateřské dělohy (Munné et al., 2010).

#### 7.1.1 Novorozenecký screening (NS)

Jde o variantu pasivního přístupu k prevenci, protože základní rozlišovací znak je zachován, dojde k narození postiženého. Nicméně mottem tohoto typu skríninku je víra v to, že včasným záchytem je nějakým způsobem poskytnuta výhoda při léčbě postiženého.

Jako vůbec první NS byl zaveden skrínink pro dědičnou nemoc fenylketonurii. Jde o aktivní celoplošné vyhledávání chorob v jejich preklinickém stádiu. Je založen na analýze suché kapky krve na filtračním papírku, tzv. novorozenecké screeningové kartičce, nověji jsou nasazovány moderní technologie k měření metabolitů v séru nebo plazmě (např. tandemu hmotnostní a plynové chromatografie apod.). Odpovědnost screeningu se rozděluje úměrně mezi lékaře a screeningové laboratoře (Plass et al., 2010).

Nedávno byl novorozenecký skrínink prosazen do praxe i pro nemoc cystická fibróza. Vychází z jednoduchého testu determinace aktivit trypsinogenu, jimiž lze nemocného novorozence poměrně spolehlivě odhalit ihned po narození. I zde je základem aktivity víra v to, že objev nemocného s průměrně půlročním předstihem (bez tohoto testu jsou nemocní cystickou fibrózou pediatry obvykle objeveni do 6 měsíců života postiženého novorozence) umožní tak výrazný léčebný zásah, že se tento později projeví v prodloužení života postiženého. Bohužel jde v tomto ohledu zatím jen o odhad, protože i nejstarší pacienti takto zachycení (v Austrálii byl v omezené formě tento druh skríninku uveden do praxe již před dvaceti lety) jsou dnes dvacetiletí, tedy hluboko pod hranicí průměrného dožití pacientů s cystickou fibrózou (tou je dnes v průmyslově rozvinutých zemích hranice asi 30 let a mírně se prodlužuje souběžně s produkcí a nasazováním kvalitnějších a účinnějších antibiotik i jiné medikace) (Wilcken, 2009).

## 7.2 Aktivní prevence

Genetický test obecně je analýza lidské DNA, RNA, chromozomů, proteinů a některých metabolitů k detekování genotypů, mutací, fenotypů nebo karyotypů spojených s dědičnou chorobou pro klinické účely. V období pasivní prevence i jako přirozený výstup biomedicínské vědy se v některých případech genetických onemocnění nakupilo dostatek dat k tomu, aby bylo možno přejít k aktivní režii prevence.

Aktivní prevence nevyčkává pasivně na objev nemocného, ale snaží se aktivním přístupem, genetickým testem plošného rozsahu (nebo u vytypovaných skupin) o nalezení nemocného včas, ještě před rozvojem nemoci (presymptomatický skrínink) anebo o vyhledání sice zdravých občanů, ale zatížených břemenem možnosti předání genetické vloh do další generace. Patří sem skrínink přenašečů realizovatelný jako plošný nebo skrínink prenatální, nasazovaný v posledním možném období, kdy je preventivní zásah možný (Hall et al., 2010).

### 7.2.1 Přenašečský screening

Přenašečský skrínink je teoreticky možný pro všechny typy dědičných nemocí, prakticky je ale zvažovatelný jen pro autozomálně dědičné nemoci, protože u X-vázaných nemocí je incidence přenašeček velmi nízká (i pro nejčastější vážnou X-vázanou nemoc – Duchenneovu svalovou dystrofii lze odhadnout populační incidenci přenašeček jen na 1:2000 žen).

Z hlediska ekonomiky vlastního skríniku je nejvýhodnější situace u autozomálně recesivních nemocí, které se v důsledku svého vzniku manifestují v populaci poměrně vysokým počtem přenašečů, kteří teprve v rodičovském páru vytváří rizikovou situaci předání vloh svému potomku.

Přenašečský skrínink k může být dvojího druhu:

(1) skrínink, který přináší zdravotnický využitelnou zdravotnickou informaci přímo skrínovanému,



(2) skrínink, který přináší zdravotnický využitelnou informaci až potomku skrínovaným, resp. skrínovaným, ale pro jejich rodičovské volby.

Typickým představitelem přenašečského skríninku prvního druhu je skrínink přenašečů vloh pro dědičnou trombózu – trombofilii. U této nemoci (viz kapitola 3) je zřejmé, že preventivní zásah je určen přímo skrínovanému a to možností provedení souvisejících vyšetření (např. faktorů, které ovlivňují dávkování trombolitik – léků napomáhajících rozpouštění trombů), případně preventivních aktivit formou užívání určitých farmak (v případě trombofilie preventivní užívání acylpyrinu apod.) (Ridings et al., 2009).

Do kategorie přenašečského skríninku patří i skrínink dědičných vloh rakoviny prsu a ovarií. I zde je na včasný záchyt přenašeček možno ihned reagovat a od přenašeček odvrátit nemoc nebo ji alespoň časově odsunout.

#### 7.2.2 Prenatální skrínink (PS)

Prenatální skrínink může opět mít několik variant, z nichž první je shodný se skríninkem přenašečským. V tomto druhu skríninku jde ale především o identifikaci přenašečů nemocí, u nichž je prevence vykonávána prenatálně a to formou klasickou (ukončení těhotenství) nebo moderněji i formou preimplantační genetické diagnostiky.

Prenatální skrínink je v řadě zemí prováděn u neplodných párů a u dárců genetického materiálu. V bělošské populaci jde nejčastěji o skrínink přenašečů cystické fibrózy, do stejné kategorie jako cystická fibróza ale patří i v této práci popisovaná nemoc spinální svalová atrofie.

Prakticky je prenatální skrínink možno zorganizovat v prekoncepční etapě (u rodičovských párů nebo i samostatně (pro všechny mladé lidi, protože u nich je velká pravděpodobnost, že budou v budoucnu koncipovat potomky). Z pohledu ekonomického je nejefektivnější forma testů pro páry, jež právě prochází těhotenstvím, protože u nich je zřejmé, že preventivní akt může být aplikován (zatímco u testů prekoncepčních osob tomu tak není – někteří z testovaných nebudou mít děti a test tedy nevyužijí). Nevýhodou nasazení preventivních testů na přenašečství až do stádia těhotenství je nemožnost nasazení

eticky i zdravotnicky nejšetrnějšího typu prevence – preimplantační genetické diagnostiky a přesun rozhodovací nutnosti do stádia selekce časných embryí (Quinn et al., 2009).

## 8. Závěr

Prevence je bezpochyby neúčinnější formou výkonu zdravotnického povolání. Tato známá zkušenost je aplikovatelná i na dědičná onemocnění a podporuje ji i fakt, že dědičné nemoci, zvláště v dnešní době, jsou již většinou identifikovatelné i na DNA úrovni. Pokud tomu tak skutečně je, pak má DNA vyšetření nejen velkou výpovědní hodnotu pro testované, je přesně definované a platné po celý život testovaného s přesahem k zdravotnímu statutu příbuzných. Velmi dobře je pak splněna většina WHO podmínek při definici preventabilních nemocí a jediné co pak zbývá k jejich široká dostupnost, potažmo ekonomické parametry preventivních opatření. I to probíhá v poslední době intenzivním vývojem a neustálý pokles cen biotechnologických komponent i uvádění na trh již kvalitních semi - nebo už plně automatizovaných systémů vytváří dobré perspektivy.

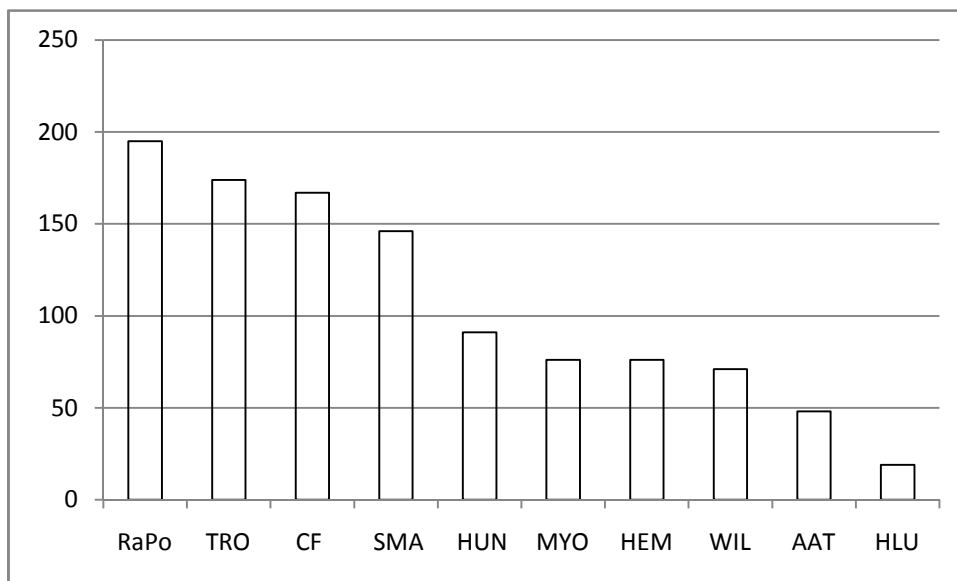
V této práci je popsáno pět dědičných onemocnění, u kterých je předpokládáno, že se v blízké budoucnosti mohou stát subjekty aktivní nebo pasivní prevence. Opominuta je nemoc cystická fibróza, která byla subjektem obdobné rešeršní práce v minulém roce (Kapusta, 2009) a nezahrnuty jsou i další možné preventabilní nemoci jako je syndrom fragilního X, dědičná hypercholesterolemie, makulární degerace sítnice, dědičná hluchota aj. Jelikož je takováto strategie závislá na rozhodnutí regionálních autorit (protože se regionálně liší jednotlivá vstupní data), je vhodné, aby bylo i na úrovni regionů stanoveno co nejvíce relevantních ukazatelů.

Kromě rešeršních dat je součástí práce malý dotazník, který byl rozšířen jak mezi medicínskou i nemedicínskou veřejnost a snaží se o nalezení současných názorů na možnosti prevence dědičných nemocí. Při jeho realizaci bylo zjištěno, že povědomost o možnostech moderní molekulární genetiky na poli preventivních testů je nízká dokonce i mezi medicínskými ambulantními odborníky, což je možná důsledek jejich pracovního přetížení – ze 74 oslovených lékařů poskytlo zpětné informace jen 21 z nich. I z těchto limitovaných dat lze ale jednoznačně vyvodit, že lékaři, stejně jako nelékaři při řazení nabídnutých preventabilních nemocí řadí na první místo rakovinu prsu a ovárií, na druhé až třetí (rozdíl není velký) dědičnou trombózu a cystickou fibrózu (viz. Graf 1), tedy intuitivně právě ty nemoci, které budou patrně i tak nabídnuty v preventivních programech mezi předními. Relativně nízké zařazení v této práci probírané nemoci spinální svalové

atrofie lze patrně vysvětlit i nízkou úrovní povědomosti o této nemoci, u níž je tak jako tak předpokládáné spíše přiřazení přenašečského testu k jiné nemoci, nejspíše cystické fibróze, než testování samostatné.

Graf 1. : Pořadí prevencí tázaných nemocí

(hodnoceno podle umístění: 1. místo 10b. – 10. Místo 1b.)



## 9. Literatura

**Ambler Z. 2004:** Myotonická dystofie. *Neur pro praxi*, 3, 142-145

**Baccon J., Pellizzoni L., Rappsilber J., Mann M., Dreyfuss G. 2002:** Identification and Characterization of Gemin7, a Novel Component of the Survival of Motor Neuron Complex. *J of Biol Chem*, 957-962

**Belšan T., Kraus J., Mazanec R., Mušová Z., Bóday A., maříková T., Kynčl M. 2007:** MRI zobrazení mozku pacientů s myotonickou dystrofií DM 1. *Cesk Slov Neurol*, 103(3), 266-271

**Brissot P., Guyader D., Loréal O., Lainé F, Guillygomarc'h A., Moirand R., Deugnier Y. 2000:** Clinical aspects of hemochromatosis. *Trans Sci*, 23, 193-200

**Brodanová M. 2002:** Nejčastější metabolicky podmíněná onemocnění jater u nemocného v adolescentním věku. *Pediatric pro praxi* 4

**Cox W., Forbes R. J. 1998:** Functional Characterization of Missense Mutations in ATP7B: Wilson Disease next term Mutation or Normal Variant?. *AJHG*, 63, 1663-1674

**Čermák J. 2009:** Přetížení železem – novinky v patogenezi a léčbě. *Vnitř Lék*; 55(Suppl 1): 59–63

**De Stefano V., Casorelli I., Rossi E., Zapacosta B., Leone G. 2000:** Interaction between hyperhomocysteinemia and inherited thrombophilic factors in venous thromboembolism. *Sem thromb hemost*, 26, 305–311.

**Driscoll DA., Gross SJ., 2009:** Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. *Genet Med*. 11(11), 818-821

**Felina V. Kostova, BS, Virginia C. Williams, BS, Jill Heemskerk, PhD, Susan Iannaccone, MD, FAAN, Christine DiDonato, PhD, Kathryn Swoboda, MD, and Bernard L. Maria, MD, MBA 2007:** Spinal Muscular Atrophy: Classification, Diagnosis, Management, Pathogenesis, and Future Research Directions. *Journal of Child Neurology.*, 22, 926-945

**Ferenci P. 2005:** Wilson's Disease. *Cli Gas and Hep*, 3, 726-733

**Fuchs J., Podda M., Packer L., Kaufmann R. 2002:** Morbidity risk in HFE associated hereditary hemochromatosis next term C282Y heterozygotes. *Tox.*, 180, 169-181

**Gaillyová R., Čech Z., Vilémová M., Prášilová Š., Kalina Z., Šoukalová J., Oltová A., Višňová H., Penka M., Ventruba P. 2005:** Vrozené trombofilie a cytogenetické nálezy u pacientů s opakovanými fetálními ztrátami. *Prakt Gyn*; 9(3)

**Gojová L., Jansová E., Külm M., Pouchlá S., Kozák L. 2008:** Genotyping microarray as a novel approach for the detection of ATP7B gene mutations in patients with Wilson Disease. *Clin Genet*, 73(5), 441-452

**Garritano S., Gemignani F., Voegelé C., Nguyen-Dumont T., Le Calvez-Kelm F., De Silva D., Lesueur F., Landi S., Tavtigian S. V. 2009:** Determining the effectiveness of High Resolution Melting analysis for SNP genotyping and mutation scanning at the TP53 locus. *BMC Genet*

**Gusella F. J., MacDonald E. M. 1995:** Huntington disease: CAG genetics expands neurobiology. *Curr Op in Neur*, 5(5), 656-662

**Haberlová J., Hedvičáková P. 2002:** Spinální svalové atrofie v dětském věku. *Neurologie pro praxi* 4

**Hall A., Bostanci A., Wright CF. 2010:** Non-invasive prenatal diagnosis using cell-free fetal DNA technology: applications and implications. *Pub Heal Gen*, 13(4), 246-255

**Horák J. 2006:** Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. *Vnitř Lék*; 52(2)

**Hromada J. 2006:** Sporadické spinální svalové atrofie v dospělém věku. *Neurol. pro praxi*, 16–17

**Janssen M. C., 1998:** Deep venous thrombosis: a prospective 3-month follow-up using duplex scanning and strain-gauge plethysmography. *Clin Sci*, 94, 651–656.

**Kapusta L. 2009:** Prevence cystické fibrózy. Bakalářská práce JČU, České Budějovice.

**Kessler P. 2006:** Trombofilní stavy. *Interní Med.* 9, 374–379

**Kraus J., 2002:** Myotonické dystrofie (Kurschmann-Batten-Steinert). *Neur pro praxi*, 4, 183-186

**Kraus J., Hedvičáková P. 2006:** Spinální svalové atrofie v dětském věku. *Neurol. prax*, roč. 7 (1): 19–20

**Larkin K., Fardaei M. 2001:** Myotonic dystrophy – a multigene disorder. *Br Res Bull*, 56(3-4), 389-395

**Lukáš Z., Kroupová I., Bednařík J., Falk M., Fajkusová L., Sedláčková J., Valášková I., Vohánka S. 2007:** Svalová biopsie u myotonické dystrofie v éře molekulární genetiky. *Cesk Slov Neurol* 103(4), 395-401

**Lynch J. B., Holden A. J., Buys S. S., Neuhausen L. S., Gaffney K. D. 1998:** Pathobiologic characteristics of hereditary breast cancer. *Hum Path*, 29(10) 1140-1144

**Majdak-Paredes E. J, Fatah F. 2009:** Hereditary breast cancer syndromes and clinical implications. *Jour of Pl*, 62(2), 181-189

**Mareček Z. 2007:** Současné možnosti diagnostiky a léčby Wilsonovy choroby. *Prakt. Lék.* 87, No. 1, pp. 17-22

**Mareček Z. 1996:** Wilsonova choroba. 143 s

**Massie J., Petrou V., Forbes R., Curnow L., Ioannou L., Dusart D., Bankier A., Delatycki M. 2009:** Population-based Carrar screening for cystic fibrosis on Victoria: the first free years experience. *Aust NZJ Obs Gyn*, 49(5), 484-489

**Medici V., Rossaro L., Sturniolo C. G. 2007:** Wilson disease next term—A practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. *Dig and Liv Dis*, 39, 601-609

**Munné S., Fragouli E., Colls P., Katz-Jaffe M., Schoolcraft W., Wells D. 2010:** Improved detection of aneuploid blastocysts using a new 12-chromosome FISH test. *Rep Biomed On*, 20(1), 92-97

**Musil D. 2001:** Hluboká žilní trombóza – Současný pohled na etiopatogenezu a diagnostiku. *Interní medicína pro praxi* 8

**Orrella R. W., Habgooda J. J., de Bellerochea J. S., Laneb R. J. M. 1997:** The relationship of spinal muscular atrophy next term to motor neuron disease: Investigation of SMN and NAIP gene deletions in sporadic and familial ALS. *Journal of the Neurological Sciences*, 145; P 55-61

**Paradiso S., Turner M. B., Paulsen S. J., Jorge R., Boler Ponto L. L., Robinson G. R. 2008:** Neural base of dystrophin in early Huntington disease. *Psys Res*, 162(1), 73-87

**Pearn J. 1980:** Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet*, 315, 919-922

**Plass A. M., van El C. G., Pieters T., Cornel M. C. 2010:** Neonatal screening for treatable disorders: prospective parents opinions. *Pediatrics* 125(1), 99-106

**Poul H. 2006:** Trombofilní stavy významné v patogenezi žilní tromboembolické nemoci. *Vnitř Lék*; 52(S1)

**Ridings H. D., Holt L., Cook R., Marques M. B. 2009:** Genetic susceptibility to VTE: a primary care approach. *JAAPA*, 22(7), 20-25

**Prat J., Ribé A., Gallardo A. 2005:** Hereditary ovarian cancer. *Hum Path*, 36(8), 861-870

**Quinn G. P., Vadaparampil S. T., Bower B., Friedman S., Keefe D.L. 2009:** Decisions and ethical issues among BRCA carriers and the use of preimplantation genetic diagnosis. *Min Med*, 100(5), 371-383

**Rodriquez E., Domchek M. S. 2007:** The prevention of hereditary breast cancer. *Sem of Onc*, 34(5), 401-405

**Rosendaal, F., R., Koster, T., Vandenbroucke, J., P., Reitsma, P., H. 1995:** High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*, 85, 1504–1508.

**Růžičková Š., Židovská J. 2000:** Molekulární genetika Huntingtonovi choroby. *Psych*, 1, 58-63

**Sculy R., Puget N. 2002:** BRCA1 and BRCA2 in hereditary breast cancer. *Biochimie*, 84(1), 95-102

**Schara U., Schoser G. H. B. 2006:** Myotonic Dystrophies type 1 and 2: A summary on current aspects. *Sem in Ped Neurol*, 13(2), 71-79

**Schilsky L. M. 2009:** Wilson disease: next term Current status and the future. *Biochimie* 91, 1278-1281

**Smith R. A., Cokkinides V., Brooks D., Saslow D., Brawley O. W. 2010:** Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *Can J Clin*, 60(2), 99-119

**Tsirikos I. A., Baker D. L. A. 2006:** Spinal muscular atrophy: next term Classification, aetiology, and treatment of previous term spinal next term deformity in children and adolescents. *Curr Ort*, 20, 430-445

**Vališ M., Taláb R., Bártová J., Hůlek P., Žižka J., Masopust J. 2007:** Pozdní manifestace Wilsonovy choroby: kazusitika. *Cesk Slov Neurol N* 70/103(3): 328-331

**Wilcken B. 2009:** Cystic fibrosis: refining the approach to newborn screening. *J Ped*, 155(5), 605-606

**Witte L. D., Crosby H. W., Edwards Q. C., Fairbanks F. V., Mitros A. F. 1996:** Hereditary hemochromatosis. *Cli Chi Ac*, 245, 139-200

**Zerres K., Wirth B., Rudnik-Schoneborn S. 1997:** Spinal muscular atrophy – clinical and genetic correlations. *Neur Dis*; 7, P 202-207

**Zimovjanová M. 2009:** Hereditární karcinom prsu – Příklad vzácnější formy karcinomu prsu v populaci. *Onk.*, 3(6), 348-350

**Zlocha J., Kovács L., Požgayová V., Durínová S. 2006:** Molekulovo-genetická diagnostika a skríníng hereditárnej hemochromatózy. *Vnitř Lék*; 52(6)

**Židovská J., Růžičková Š., Vojtišková M., Havrdová E., Roth J., Kapras J. 1998:** DNA analýza genu Huntingtonovi choroby v české populaci. *Psych*, 2, 70-73

**Žourek M., Lacigová S., Krčma M., Mudra J., Jankovec Z., Rušavý Z. 2007:** Přehled metabolismu železa s ohledem na klinickou praxi. *DMEV* 2/



**Příloha**



Vážené dámy a pánové,

dovolujeme si Vás oslovit s krátkým dotazníkem, který bude součástí bakalářské práce „Preventabilní genetické nemoci a možnosti jejich prevence v České republice“ (katedra medicínské biologie, Přírodovědecká fakulta JČU, České Budějovice). Navazuje na podobný loňský průzkum mezi studenty JČU (s nečekaně velmi vysokým zájmem a to i v případě přímého hrazení).

Prosím, představte si tuto zatím imaginární situaci:

(1) DNA test mutací zlevní na úroveň několika desítek Kč,

(2) Zdravotní pojišťovny preventivní DNA testy neproplácí (nejde tedy indukované vyšetření), honorován je ale zprostředkovatel (lékař, farmaceut, zdravotní sestra či jiná vyškolená osoba) za poskytnutí prvotní informace + odběr ústního stěru (100,- Kč).

Zprostředkovatel by pomohl realizovat DNA test takto: osloví vhodné osoby, předá jim ZDARMA Informační brožuru s podrobným a laicky pochopitelným popisem prevenovaných nemocí, preventivního efektu, ceny i způsobu prevence. Zprostředkovatel tedy nemusí nemoci ani prevenci podrobně vysvětlovat, měl by ale být schopen podat základní informace). Zájemce si informace prostuduje, rozmyslí a projeví-li zájem (ihned nebo při další návštěvě) zprostředkovatel mu pomůže s odběrem vzorku ústního stěru do dodané zkumavky (ambulantní odběr ani přítomnost zdravotníka není nutná). Zprostředkovatel pak ohlásí odběr telefonem, mailem nebo sms akreditované DNA laboratoři. Ta zařídí transport vzorku, jeho vyšetření, předání a interpretaci výsledku včetně případných preventivních doporučení.

Jde o následující dědičné nemoci a reálie platné pro populaci České republiky:

kód	nemoc	incidence osob v riziku	záchyt přenašečů	předpokládaná cena testu	terčová skupina hlavní	terčová skupina zúžená
(RaPO)	Dědičná rakovina prsu a ovárií <sup>a</sup>	1:150	90%	500,- Kč	ženy i muži >18 let	ženy >45 let
(TRO)	Dědičná trombóza <sup>b</sup>	1:15	90	100,-	ženy i muži >18 let	těhotné + mladé ženy
(CF)	Cystická fibróza <sup>c</sup>	1:30	95	100,-	ženy i muži >18 let, těhotné a mladé ženy	
(SMA)	Spinální svalová atrofie <sup>d</sup>	1:40	95	100,-	ženy i muži >18 let, těhotné a mladé ženy	
(HEM)	Hemochromatóza <sup>e</sup>	1:10	95	100,-	ženy i muži >18 let	muži >45 let
(WIL)	Wilsonova nemoc <sup>f</sup>	1:50	90	100,-	ženy i muži >18 let	
(HUN)	Huntingtonova nemoc <sup>g</sup>	1:30	95	100,-	ženy i muži >18 let, těhotné a mladé ženy	
(MYO)	Myotonní dystrofie <sup>g</sup>	1:40	95	100,-	ženy i muži >18 let	těhotné a mladé ženy
(AAT)	Dědičná rozedma plicí <sup>h</sup>	1:20	90	100,-	ženy i muži >18 let	
(HLU)	Dědičná hluchota <sup>i</sup>	1:40	90	100,-	ženy i muži >18 let	

## Poznámky

- )<sup>a</sup> **Rakovina prsu a ovárií.** Vyšetřeno je 32 nejčastějších mutací BRCA1 a BRCA2 genů nalezených v ČR populaci. BRCA1/2 přenašečky čelí asi 60% riziku rozvoje RaPO, jež lze včasným testem a profylaxí (zvýšený lékařský dohled, mamografie, MR, ooforektomie/mastektomie po porodu posledního dítěte) snížit asi o 80%. Vyšetřením žen i mužů (předají mutaci 50% svých dcer) lze zorganizovat ZP hrazenou preimplantační DNA dg. (v IVF centru) a umožnit narození jen nepřenašeček.
- )<sup>b</sup> **Dědičná trombóza.** Test 5 nejčastějších mutací, vč. FV-Leiden, odpovědných za vážné těhotenské komplikace, u uživatelé hormonální antikoncepce a obecně u osob se sníženou pohybovou aktivitou či operovaných (náhrady kyčelního kloubu aj.).
- )<sup>c</sup> **Cystická fibróza.** Vyšetřeno je přenašečství 8 nejčastějších mutací, které tvoří 85% z v ČR zjištěných mutací. V případě nálezu přenašečů je pak jejich partnerům proveden kompletní sken všech v ČR známých CF mutací (32 mutací). Tímto způsobem je možné garantovat, že se přenašečům nenarodí těžce a nevléčitelně nemocné dítě s 95% garancí. Prevence se provádí klasickou prenatalní nebo preimplantační DNA diagnostikou.
- )<sup>d</sup> **Spinální svalová atrofie.** Vyšetřen je počet kopií SMN1 genu a tím přenašečství nemoci. V případě nálezu přenašečství je postup podobný jako u cystické fibrózy (vyšetření partnera, prevence prenatalně nebo preimplantačně).
- )<sup>e</sup> **Hemochromatóza.** Vyšetřeny jsou 3 hlavní mutace. Přenašeči jsou vyšetřeni biochemicky, případnou prevencí je pravidelné dárcovství krve, díky němuž přenašeč nezemře na komplikace způsobené hemochromatózou (cirhóza a rakovina jater).
- )<sup>f</sup> **Wilsonova nemoc.** Vyšetřuje se 8 hlavních mutací a strategie je stejná jako u hemochromatózy.
- )<sup>g</sup> **Huntingtonova nemoc a myotonní dystrofie.** Nejde o test diagnostický (potvrzení přenašečství v rodinách se známou zátěží), ale o preventivní vyhledání přenašečů premutace, tj. osob, které oběma nevléčitelnými nemocemi trpět nebudou, ale mají zvýšené riziko narození těžkou nemocí zatížených potomků. Prevence je prenatalní i preimplantační.
- )<sup>h</sup> **Dědičná rozedma plic (a1-antitrypsin deficit).** Testovány jsou 2 hlavní mutace a jejich rizikové kombinace. Prevence je přímo pro včas identifikované přenašeče (preventivní farmaka), u rodičovského páru přenašečů prenatalní i preimplantační.
- )<sup>i</sup> **Dědičná hluchota.** Identifikováno je přenašečství 4 nejčastějších mutací vedoucích k dědičné hluchotě. Prevencí je výlučně preimplantační DNA diagnostika u páru přenašečů.

Při podrobnějším zamyšlení nad spektrem nemocí se zdá, že aspoň jeden z testů je vhodný téměř pro každého. Tento dojem je správný, skutečně může DNA preventivní test pomoci přímo testovanému (rakovina prsu a ovárií, hemochromatóza, dědičná trombóza, Wilsonova nemoc, dědičná rozedma plic) nebo odvrátí velmi těžkou, nevléčitelnou nemoc od potomků testovaného a to i vysoce etickou preimplantační DNA diagnostikou, která se obejde i bez nutnosti nepřijemného ukončování života plodu v pokročilém stádiu těhotenství (!).

Zahraniční zkušenosti (Velká Británie, Kanada, USA, Švýcarsko, skandinávské státy a Austrálie) ukazují, že kromě spolehlivosti DNA laboratoře je úspěch prevence závislý právě na kvalitě a zainteresovanosti zprostředkovatelů – i proto dotazník.

Konečně, i když se zdá, že většina testů je určena mladým, prekoncepčním ročníkům (jimž prevence pomůže prenatalní, resp. preimplantační diagnostikou), není to úplně pravda. Vyšetřením starších ročníků (např. (pra)rodičů lze přenašečství vytypované nemoci zjistit ekonomičtěji - negativní výsledek DNA testu obou (pra)rodičů znamená, že negativní bude i u všech jejich přímých potomků – prarodiče tak mohou nečekaně účinně a aktivně přispět k narození vlastních zdravých (pra)vnuček a (pra)vnuků.

# DOTAZNÍK

Dotazník je tříotázkový a velmi jednoduchý. Pročtěte si prosím informační stránku a pak odpovězte mailem na tři níže uvedené otázky. V mailu použijte kromě odpovědi též hned v úvodu identifikátor: **BAKALÁŘ**.

OTÁZKY:

❶ Seřadte uvedené nemoci v tabulce dle kódů tak, jak se Vám jejich prevence jeví přínosná (nejpřínosnější vlevo).

Příklad: Pokud by bylo zachováno pořadí z tabulky, bylo by seřazení a podoba odpovědi tato:

**(1) RaPO, TRO, CF, SMA, HEM, WIL, HUN, MYO, AAT, HLU.**

Vezměte též v úvahu cenu a dostupnost testu, klidně se nad textem poradte, zajímá nás Váš konečný názor (i názor Vašich poradců. Neuvedením některé nemoci do pořadníku si vysvětlíme jako záporný postoj k tomu, aby se prevence prováděla.

❷ Myslíte si, že je vhodné, aby zprostředkovatelem byl:

(A) jen lékař,

(B) jen lékař a farmaceut,

(C) jen lékař, farmaceut a zdravotní sestry,

(D) lékař, farmaceut, zdravotní sestra i vyškolený nezdravotník

V odpovědi uveďte svou zdravotnickou odbornost (u lékařů také specializaci) a pak jednu z odpovědí.

Příklad 1: Praktický lékař si myslí, že by zprostředkovatelem měl být jen lékař, jeho odpověď bude: **(2) PRAKTICKÝ LÉKAŘ (A)**,

Příklad 2: Zdravotní sestra, která si myslí, že zprostředkovatelem mohou být jen lékař, farmaceut a zdravotní sestra odpoví:

**(2) ZDRAVOTNÍ SESTRA (C)**

Příklad 3: Žena mající o některý test zájem a myslící si, že zprostředkovatelem může být po odpovídajícím proškolení i ona, odpoví: **(2) NEZDRAVOTNÍK (D)**

❸ Máte zájem o podrobnější informace o případném spuštění některé z prevencí?\* ANO / NE

Pokud máte zájem, odpovězte tedy: **(3) ANO**, pokud nikoliv, bude Vaše odpověď: **(3) NE**.

---

)\* Např. v pražské Nemocnici na Homolce i jinde disponují příslušným technickým vybavením a víme bezpečně, že ve stádiu validace jsou preventivní testy některých uvedených nemocí. Je možné, že alespoň některé preventivní testy budou spuštěny ještě během roku 2010 a

tak máte možnost se touto cestou o této možnosti dozvědět – jako možný zprostředkovatel i zájemce.

Odpovědi posílejte pouze elektronicky, na jednu z dole uvedených adres. Všem respondentům garantujeme, že obdrží konečné statistické vyhodnocení akce (na mailovou adresu odpovědi) i úplnou ochranu Vámi sdělených dat a v případě, že Vaše odpověď v otázce (3) bude „NE“, zabráníme, aby byl kontakt zneužit pro spamy a jiné nevyžádané informace.

Konečně, zajímá nás samozřejmě názor jak odborníků, tak i široké veřejnosti. Rádi bychom Vás tedy požádali o přeposlání textu dotazníku všem, koho by obsah mohl zajímat jak z pohledu odborníka, tak i možného zprostředkovatele anebo jen zájemce/zájemkyni o některý z testů (Pozor však, náš dotazník není nabídkou provedení testů, je však skutečností, že jsme v přímém kontaktu s pracovišti, kde je brzké spuštění některého z testů možné).