Ambulance lékařské genetiky

Historie lékařské genetiky

Historie lékařské genetiky se v naší nemocnici odvíjí od roku 1977, kdy pod vedením MUDr. Miloše Velemínského při Dětském oddělení tehdejší Krajské nemocnice s poliklinikou začala pracovat genetická poradna ve složení jeden lékař a jedna sestra s úvazkem 0,2 na poliklinice U Tří lvů, tzv. Říhárně. V říjnu roku 1978 převzal tuto poradnu MUDr. Karel Čutka. Postupně se rozšířil provoz na celý úvazek pro lékaře i sestru. Během roku 1979 se začala budovat cytogenetická laboratoř a počet pracovníků byl zvýšen o jednoho vysokoškoláka – biologa – a jednu laborantku.

K 1. lednu 1983 bylo založeno samostatné Oddělení lékařské genetiky, jejímž primářem byl jmenován MUDr. Karel Čutka. Od 1. 9. 1983 se oddělení rozšířilo o jednoho lékaře (MUDr. Eva Kantorová) a jednu laborantku. V následujícím roce 1984 bylo zřízeno pracoviště prenatální diagnostiky a s tím se posléze zvýšil i počet laborantek.

V únoru 1985 se oddělení přestěhovalo do nově adaptovaných prostor v přízemí budovy psychiatrie v areálu Krajské nemocnice a poté v prosinci 1988 do 3. patra téže budovy.

Koncem roku 1996 opustila oddělení téměř polovina pracovníků včetně stávajícího primáře a odešla do soukromé sféry. Dne 1. listopadu 1996 byla jmenována do funkce primáře MUDr. Eva Kantorová, která tuto funkci vykonává dosud jako vedoucí lékařka. Díky maximální podpoře tehdejšího vedení nemocnice v čele s panem ředitelem MUDr. Jiřím Bouzkem se podařilo následně oddělení zcela zkonsolidovat.

Do roku 1996 se oddělení zabývalo převážně genetickým poradenstvím, klasickou cytogenetikou a prenatální diagnostikou. Od roku 1997 se s přijetím nových pracovníků začalo rychle rozšiřovat spektrum vyšetřovacích laboratorních metod. Zavedly se metody molekulární genetiky, metoda FISH (fluorescenční in situ hybridizace), PCR (polymerázová řetězová reakce), CGH (komparativní genomová hybridizace). Tím se oddělení odbornou úrovní a zaměřením dostalo na úroveň specializovaných pracovišť v ČR i zahraničních genetických pracovišť a školilo řadu laboratorních pracovníků z genetických laboratoří z celé ČR. Ambulantní část byla v roce 1997 personálně posílena o lékařku MUDr. Helenu Štěpánkovou.

Další stěhování proběhlo v roce 2002 kvůli celkové rekonstrukci pavilonu bývalé psychiatrie. Zároveň došlo k neoficiálnímu rozdělení genetického oddělení – na ambulantní a laboratorní část. Ambulance byla přestěhována do přízemí pavilonu G (do domu zvaného lidově „Peterkárna“, Preslova

Bývalé sídlo oddělení, Pavilon G – tzv. „Peterkárna“

Zleva: zdravotní sestra Monika Matyášová, zdravotní sestra Petra Dvořáková, vedoucí lékařka MUDr. Eva Kantorová a MUDr. Zuzana Šimková

ulice č. p. 591/4) a laboratoř do suterénu pavilonu tehdejšího Oddělení klinické biochemie (nyní Stravovací komplex).

V roce 2007 se od Oddělení lékařské genetiky oficiálně oddělila ambulantní část, která se stala samostatným subjektem pod názvem Ambulance lékařské genetiky a v březnu 2007 se přestěhovala do přízemí nově zrekonstruované budovy psychiatrie.

Vedoucí lékařka MUDr. Eva Kantorová

Původní laboratoř Oddělení lékařské genetiky se stala součástí Centrálních laboratoří pod názvem Laboratoř molekulární biologie a genetiky a přestěhovala se do 3. patra téže budovy (pavilon L).

K dalšímu stěhování Ambulance lékařské genetiky do nových prostor došlo v září 2014: tři místnosti v 1. patře spojovacího traktu mezi budovou centrálních laboratoří a budovou interny (tzv. krček) společně s Ambulancí klinické hematologie (nyní pavilon I2), kde sídlí dosud.

Od roku 2015 se díky velké podpoře stávajícího vedení nemocnice podařilo postupně navýšit počet nově nastupujících lékařek: 1. 9. 2015 nastoupila MUDr. Eva Ryšavá (momentálně na mateřské dovolené), 1. 4. 2019 MUDr. Lenka Nováčková (také momentálně na mateřské dovolené) a 1. 8. 2020 MUDr. Zuzana Šimková.

Aktuálně pracují na Ambulanci lékařské genetiky tři lékařky (MUDr. Eva Kantorová, MUDr. Zuzana Šimková, MUDr. Helena Štěpánková) a dvě zdravotní sestry (Petra Dvořáková a Monika Matyášová).

Vzhledem ke stávajícím omezeným prostorovým podmínkám se v nejbližší budoucnosti nepředpokládá navyšování počtu pracovníků, byť se počet pacientů indikovaných ke genetickému vyšetření stále zvyšuje. Jedná se nejen o dětské pacienty s vrozenými vadami nezjištěnými v těhotenství či projevující se postupně v průběhu života, ale především o pacienty s onkologickým onemocněním a pacienty s nemocemi s prvními příznaky až v dospělém věku – např. kardiovaskulární choroby, poruchy metabolismu lipidů atd.

MUDr. Eva Kantorová
vedoucí lékařka

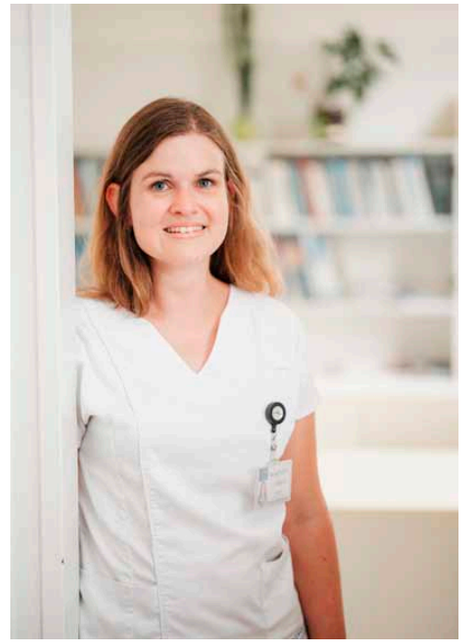
O genetice

Genetika je obsáhlá nauka o dědičnosti a proměnlivosti organismů.

Zakladatelem genetiky a objevitelem základních zákonů dědičnosti je moravský opat augustiniánského kláštera na Starém Brně Johann Gregor Mendel (1822–1884).

Od roku 1969 je samostatným oborem medicíny lékařská genetika. Předmětem jejího zájmu je variabilita dědičného materiálu (DNA) a jeho dědičnost, především ve vztahu ke zdraví. Geneticky podmíněná onemocnění jsou většinou vzácná, ale v souhrnu významně ovlivňují zdraví naší populace.

Dědičný materiál se skládá přibližně ze sedmi miliard párů písmenek (bází). Každý jedinec se od toho druhého liší cca v jednom z tisíce párů písmen, 99,9 % dědičného materiálu máme tedy společných. Většina odlišností pouze odráží naši individualitu a neznamená nemoc. Některé změny však mohou představovat riziko nemoci. Někdy může jednopísmenková změna mít výrazný dopad na naše stonání a jindy ani rozsáhlá přestavba v řádech tisíců písmen nepředstavuje nebezpečí. U každého může mít geneticky podmíněné onemocnění (nemoc, na jejímž vzniku se významně podílí odchylka v dědičném materiálu) jiný průběh a jinou závažnost. Kromě nalezené mutace (příčinné změny DNA) máme totiž ještě další miliardy písmen genetického kódu a samozřejmě jsou vrozené dispozice ovlivňovány i životním prostředím a životním stylem. To vše se nakonec podílí na výsledné závažnosti onemocnění, jehož podstatou je genetická změna. Stejné onemocnění dané mutací stejného genu se může ve svých projevech a závažnosti výrazně lišit i v rámci jedné rodiny, nebo se nemusí projevit vůbec. Dědičný materiál ve stejné kvalitě je obsažen prakticky ve všech jaderných buňkách lidského těla (zvláštností jsou buňky zárodečné), každá buňka ho pouze odlišně využívá. To znamená, že i riziko pro vrozená onemocnění např. srdce nebo ledvin může genetik hledat v DNA izolované z krve a nemusí si brát vzorek nemocné tkáně.



MUDr. Zuzana Šimková

Periferní krev je snadno dostupná pro odběr, snadno se zpracovává a DNA takto získaná je dostatečně kvalitní pro různé typy DNA analýzy.

Spektrum pacientů na Ambulanci lékařské genetiky

Velkou skupinu pacientů tvoří **páry plánující potomky**, kterým se buď početí nedaří, nebo jsou ve zvýšeném riziku postižení plodu (zdraví přenašeči závažných onemocnění, nosiči rizikových variant s projevy onemocnění…). Dále může ve **spolupráci s gynekology** klinický genetik sledovat těhotné ženy a vývoj jejich plodu. Sledování je zaměřené na časnou detekci závažných vrozených vývojových vad a onemocnění plodu. Naprostá většina péče prekoncepční (před početím) a prenatální (před narozením) je celorepublikově soustředěna spíše do soukromého sektoru a specializovaných center.

Na oddělení se setkáváme se spektrem pacientů všech věkových kategorií, protože vrozená dispozice k nemoci neznamená, že nemoc musí být nápadná hned po narození. Celá řada vrozených dispozic se projeví až později v průběhu života.

Na **Neonatologickém oddělení** jsou zachyceni a dovyšetřováni novorozenci se zjevnými vrozenými vývojovými vadami i s časně nastupujícími geneticky podmíněnými onemocněními. Závažná preventabilní onemocnění, která by při pozdní detekci již nevratně nepříznivě ovlivnila vývoj, jsou součástí tzv. novorozeneckého screeningu. Nyní jsou nově v souvislosti s možností léčby do screeningu zařazena závažná a život ohrožující onemocnění SMA

(spinální muskulární atrofie) a SCID (těžká kombinovaná imunodeficience).

V rámci **spolupráce s Dětským oddělením** se setkáváme s dětmi všech věkových kategorií s neobvyklým vývojem (neprospívání, opoždění psychomotorického vývoje, opoždění vývoje řeči, nadměrný nebo nedostatečný růst, asymetrie, neurovývojové poruchy, poruchy puberty atd.) nebo s příznaky svědčícími pro časný nástup geneticky podmíněného onemocnění.

Velký pokrok udělala v poslední době genetika na poli **vrozených kardiovaskulárních onemocnění**, tzv. kardiogenetika především ve skupině kardiomyopatií, vrozených arytmických syndromů, kolagenopatií, ale i některých vrozených vývojových vad srdce, familiárních hypercholesterolémií souvisejících s časnou ischemickou chorobou srdeční. Vrozená kardiovaskulární onemocnění se svým průběhem nemusí příliš odlišovat od těch vznikajících na podkladě získaných rizik. Jen nastupují v neobvykle mladém věku bez zjevných příčin (např. kardiomyopatie bez objemového nebo tlakového přetížení srdce), vyskytují se u pohlaví, které obvykle nebývá postiženo, nebo se vyskytují u více členů rodiny. Protože se kardiovaskulární onemocnění mohou poprvé manifestovat i náhlým úmrtím, ve spolupráci s Kardiologickým oddělením a Soudnělékařským oddělením byl ustanoven multioborový tým snažící se o včasnou diagnostiku vrozených kardiovaskulárních onemocnění u náhle zemřelých (více informací na www.nahleumrti.cz). V případě náhlého úmrtí (a i většiny vrozených kardiovaskulárních onemocnění u žijících nemocných) je předpokladem k zahájení genetického vyšetřování zájem rodiny a využití výsledku při stratifikované péči o blízké příbuzné.

Mnohé další interní a chirurgické obory pečují o pacienty s vrozeným onemocněním, kdy je výsledek genetické analýzy vhodný pro potvrzení a zpřesnění diagnózy, individuální přístup k pacientovi, včasnou péči o příbuzné v riziku rozvoje stejného onemocnění, ale i pro podání cílené léčby (PARP inhibitory pro nosičky mutací v genech BRCA při pokročilém ovariálním nádoru, genová terapie pro pacienty s retinitis pigmentosa na podkladě bialelických změn v genu RPE65, selumetinib u plexiformních neurofibromů dětských pacientů s mutací v genu NF1, antikoagulační perioperační léčba u nosičů trombofilních mutací atd.).

Ke genetické konzultaci přicházejí i **zdraví příbuzní pacientů** s genetickým onemocněním, kteří chtějí znát vlastní riziko rozvoje dědičné nemoci. Osobám v riziku je poskytnuto poradenství, případně cílené prediktivní/presymptomatické vyšetření, aby mohla být včas zahájena cílená dispenzární, případně léčebná péče. Otázka načasování prediktivního vyšetření není jednoduchá, liší se u konkrétních diagnóz. U nemocí s rizikem rozvoje v dětském věku je možné provést vyšetření dědičného materiálu i na přání rodičů. Kde není riziko z prodlení, upřednostňuje se právo jedince se svobodně rozhodnout, jestli vůbec a kdy chce takovou informaci dostat. Při znalosti vlastního genetického rizika lze informaci využít při plánování rodičovství.

Jak probíhá vlastní genetická konzultace a vyšetření

Na genetické ambulanci se setkáváme s širokým spektrem pacientů všech věkových kategorií. Kterýkoli lékař od praktického lékaře až po specialisty může u svého pacienta pomyslet na vrozené onemocnění jako na příčinu jeho obtíží. Přicházejí i zdraví jedinci, u jejichž příbuzných se vyskytlo potenciálně dědičné onemocnění.

Laboratorní vyšetření dědičného materiálu obvykle musí indikovat lékař – klinický genetik – na základě úvodní osobní konzultace s pacientem nebo rodinou. Některé typy vyšetření dědičného materiálu (např. farmakogenetická) může po laboratoři požadovat i lékař jiné specializace.

Klinický genetik spolupracuje s lékaři mnoha odborností, kteří mu na základě svých znalostí doporučují ke konzultaci pacienty s klinickým podezřením na geneticky podmíněné onemocnění. Již dávní lékaři věděli, že jsou některá onemocnění vrozená nebo dědičná, a to o podstatě dědičnosti netušili vůbec nic. Na základě diagnostických kritérií může ošetřující lékař stanovit diagnózu vrozeného onemocnění, i když genetické vyšetření neproběhlo. Genetik se snaží objasnit příčinu této nemoci na úrovni DNA, a nemusí se mu to vždy podařit. Stále jsou geneticky podmíněná onemocnění, která nemají vůbec známou oblast dědičného materiálu (konkrétní gen), která by za ně byla zodpovědná. A ani ve známých genech neumíme vždy hodnotit celé

genové oblasti (například všechny regulační oblasti, hluboké intronové oblasti apod.). Negativní výsledek genetického vyšetření často nevylučuje klinickou diagnózu. Samozřejmě umíme vyloučit při prenatálním vyšetření např. poruchy chromozómů, např. přítomnost trizomie chromozómu č. 21 (Downův syndrom) nebo cílenou analýzou DNA vyloučit přítomnost expanze v genu pro protein huntingtin (Huntingtonova chorea). Ale ani takové cílené vyšetření nevylučuje přítomnost patogenní varianty v jiné, nevyšetřené oblasti genetického materiálu, která se může klinicky projevovat obdobně.

Pacient se k vyšetření na Ambulanci lékařské genetiky nejprve telefonicky objedná, s sebou přinese doporučení od odesílajícího lékaře a výsledky dosud provedených vyšetření, které se ke zvažované diagnóze vztahují. Protože geneticky podmíněná onemocnění jsou potenciálně dědičná, každé vyšetření začíná sestavením rodokmenu. Ptáme se především na vzájemné příbuzenské vztahy, zdravotní stav, ev. věk a příčinu úmrtí jednotlivých členů rodiny. Dále nás zajímají informace o průběhu aktuálních obtíží. Genetik pacienta informuje o průběhu a významu výsledků vyšetření dědičného materiálu. Výsledek má často význam nejen pro pacienta, ale i pro jeho rodinu.A pacient má rovněž právo genetické vyšetření nepodstoupit.

Každé genetické vyšetření je víceméně cílené. Podle obtíží pacienta a podle výsledků dosud provedených vyšetření genetik určuje oblast genetického materiálu, která se má vyšetřit. Proto je nezbytná co nejpřesnější klinická diagnóza od odesílajícího lékaře. Přesná klinická diagnóza je nezbytná nejen pro co nepřínosnější zacílení genetické analýzy a zvolení jejího rozsahu, ale i pro interpretaci nalezených variant. Jak bylo řečeno, ne každá změna dědičného materiálu znamená nemoc, naopak některé změny dědičného materiálu jsou unikátní, dosud nepopsané a ke zhodnocení jejich významu je nutná spolupráce širší rodiny i odesílajícího lékaře. Lékař specialista může i u zdravých členů rodiny hledat minimální projevy nemoci patrné např. pouze při cílených provokačních testech.

Po genetické konzultaci, na jejímž základě pacient podepíše informovaný souhlas s laboratorním vyšetřením, se obvykle odebere běžným způsobem vzorek periferní krve. Z krve se vyizoluje dědičný materiál (DNA). Vlastní „čtení" dědičného materiálu probíhá v genetické laboratoři. V maximální míře spolupracujeme s Laboratoří molekulární biologie a genetiky Nemocnice České Budějovice, a.s., ale dále spolupracujeme s dalšími genetickými laboratořemi napříč celou Českou republikou. Každá laboratoř se specializuje na jiný typ vyšetření a v jiném rozsahu. Není v silách jednoho člověka, aby porozuměl podrobně významu celého dědičného materiálu. Práce s dědičným materiálem v laboratoři a hodnocení významu nalezených variant trvá od několika týdnů po několik měsíců, může se protáhnout i na roky. Po zpracování laboratorních nálezů klinickým genetikem je pro pacienta připravena závěrečná zpráva a proběhne závěrečná konzultace s vysvětlením, co výsledek pro pacienta znamená a zda by měl o výsledku informovat i další členy rodiny.

Jaké jsou výsledky genetického vyšetření a co znamenají

Genetické laboratorní vyšetření nemusí nalézt v DNA žádnou kauzální variantu, pak ale vrozené onemocnění často nemůže být vyloučeno. Výsledek se vždy vztahuje k vyšetřované genové oblasti. Oblasti, které byly prohlédnuty, nemá smysl vyšetřovat stejnou metodou a ve stejném rozsahu opakovaně. Zárodečná mutace v nich buď je a objevila se tam v době vzniku nebo časného vývoje jedince, anebo není a už se v nich neobjeví. Proto mají genetická vyšetření zárodečných mutací neomezenou životní platnost. V návaznosti na pokrok poznání se může měnit interpretace, tedy pohled na význam některých variant dědičného materiálu, a také se může rozšířit rozsah vyšetřovaných oblastí. Lékař může navrhnout rozšíření již dříve provedeného negativního vyšetření.

V případě, že v dědičném materiálu je nalezena kauzální varianta, často přináší „pouze" potvrzení a zpřesnění klinické diagnózy, možnosti cílené léčby jsou stále omezené. Ani to však není málo. Pacientovi se dostane vysvětlení, kde v dědičném materiálu se ukrývá příčina jeho nemoci, co jeho nemoc je a co není, co od ní může čekat. V poslední době častěji než dřív genetické vyšetření individualizuje přístup ošetřujícího lékaře k pacientovi. Například některé hereditární hypertrofické kardiomyopatie (onemocnění srdečního svalu – myokardu) jsou spojeny s vysokým rizikem maligních komorových arytmií i při minimálních změnách v tloušťce myokardu

a vedou lékaře k časné implantaci ICD (kardioverter-defibrilátoru), což může být život zachraňující výkon. Genetický status stále více prosakuje do nastavení cílené dispenzární, preventivní a léčebné péče. Nadějnými se jeví první možnosti genové terapie některých vrozených onemocnění, cílená substituční terapie, imunoterapie nebo speciální dieta.

Protože dědičný materiál sdílíme z velké části se svou rodinou, genetik se často setkává s více členy rodiny, ve které se vrozené onemocnění vyskytlo. Výsledek genetického vyšetření může mít dopad i na další členy rodiny. Do ambulance pak přicházejí zdraví příbuzní nosičů rizikových dispozic. Těmto osobám je pak poskytnuto poradenství, případně prediktivní/presymptomatické vyšetření. Výsledek prediktivního vyšetření může jedinec v riziku rozvoje geneticky podmíněného onemocnění využít k včasné prevenci, cílené dispenzární péči, u některých typů onemocnění i k cílené léčbě. V případě zájmu jsou dostupné metody snižující riziko přenosu známé rizikové vlohy na další generace (např. preimplantační a prenatální diagnostika).

MUDr. Zuzana Šimková

Onkogenetika

Koncem minulého století byly postupně identifikovány první geny, jejichž mutace způsobují zvýšené riziko nádorových onemocnění – tzv. dědičné nádorové syndromy. Již více než 20 let jsou pacienty genetických pracovišť i nemocní s nádorovým onemocněním – díky novým technologiím a postupně se rozšiřujícím indikacím k vyšetření jich neustále přibývá.

Každý třetí člověk v naší populaci onemocní během svého života nádorovým onemocněním. Ve většině rodin se však vyskytuje ve vyšším věku a každý z rodiny většinou onemocnění nádorem jiného orgánu; zde předpokládáme, že se jedná o náhodná, sporadická onemocnění bez významnější souvislosti mezi jednotlivými členy rodiny. U části těchto rodin se opakují nádory stejných orgánů, ale stále především ve vyšším věku. Tento výskyt je označován jako familiární, kdy vyšší výskyt nádorů v rodině může být ovlivněn i stejnými životními podmínkami a stejným životním stylem. Odhaduje se, že zevní vlivy se mohou podílet na rozvoji 80 až 90 % nádorů (kouření, alkohol, typ výživy a obezita, UV a ionizační záření). I v těchto případech se na rozvoji nádoru podílí varianty různých genů kontrolujících buněčné funkce. Tyto varianty však často vznikají až během života v některých buňkách těla a jsou označovány jako somatické mutace.

Jen u 5 až 10 % nemocných s nádory v nízkém věku, v jejichž rodinách se opakují nádory stejných orgánů či typická kombinace nádorů, zvažujeme, že by se mohlo jednat o dědičnou predispozici k nádorům. Tedy že v rodině se dědí mutace v některém z rizikových genů. Ve většině případů se jedná o autozomálně dominantní dědičnost, kdy potomci bez rozdílu pohlaví mají 50 % riziko, že zdědili familiární mutaci. Ta zvyšuje riziko vzniku nádorového onemocnění; příčinou iniciace nádorového procesu je tzv. ztráta heterozygozity, tj. mutace vznikne během života i v druhé alele příslušného genu. Riziko onemocnění také závisí na tom, v jakém genu se mutace nachází.

Největší část vyšetřovaných nemocných tvoří ženy s karcinomem prsu a vaječníků. Populační riziko pro každou ženu, že během svého života onemocní karcinomem prsu, se pohybuje kolem 8 %. V ČR každý rok onemocní tímto nádorem více než 7 000 žen. Genetické vyšetření podstupuje jen část z nich v případech, kde se předpokládá možnost nosičství zárodečné (germinální) mutace, tj. mutace vrozené, přítomné ve všech buňkách těla. Vyšetřováni jsou i další nemocní s nádory např. tlustého střeva, mnohočetnými polypy tlustého střeva, slinivky aj., pokud splňují oni sami či rodinným výskytem indikační kritéria.

Vlastnímu genetickému laboratornímu vyšetření dědičného materiálu předchází sestavení rodokmenu, při kterém se zjišťuje výskyt onemocnění v rodině. I proto již při objednávání ke genetické konzultaci jsou pacienti ambulantními sestrami informováni o důležitosti zjištění výskytu nádorů u rodinných příslušníků, v jakém věku onemocněli a jakého orgánu se onemocnění týkalo. Ideální je, pokud rodina poskytne i zdravotní zprávy. Kromě věku a orgánového postižení je pro indikaci laboratorního vyšetření nádorové predispozice mnohdy důležitý i výsledek histologie a další podrobné vyšetření nádorové tkáně, které může rozhodnout o splnění indikačních kritérií a možnosti vyšetření predispozičních genů. V současné době je informovanost rodin ve většině případů velmi dobrá díky legislativě a také faktu, že léčba onkologických onemocnění je čím dál tím úspěšnější a příbuzní spolu vzájemně o svém onemocnění hovoří.

Poté následuje konzultace s lékařem, při které je opětovně zhodnocen rodokmen (výskyt onemocnění v rodině), dále je vysvětlen výskyt sporadických i hereditárních nádorů, možnosti a limity molekulárně genetického vyšetření. Většina vyšetření je bez nálezu kauzální (patogenní) mutace v některém z rizikových genů, jen u menší části se nosičství potvrdí. Pacienti jsou informováni, jaký význam má potvrzení dědičné predispozice k nádorům pro vyšetřovaného i pro jeho rodinu, dále o rizicích onemocnění a o možnostech celoživotní dispenzarizace a dovyšetření rodiny. Rovněž musí být pacient již před vlastním laboratorním vyšetřením dostatečně informován o přínosech i negativech tohoto vyšetření, možných důsledcích pro vyšetřovanou osobu i celou rodinu při pozitivním výsledku. Každý má právo nevědět a laboratorní vyšetření nepodstoupit. Může se i rozhodnout, zda bude chtít být informován jen o základním vyšetření rizikových genů, či bude chtít být informován i o vedlejších nálezech, např. o mutacích, které nemusí souviset s jeho onemocněním, nebo se jedná o přenašečství vzácných onemocnění. Až po podepsání písemného informovaného souhlasu je proveden odběr periferní krve a zahájeno laboratorní vyšetření.

V začátcích testování nádorové predispozice bylo prováděno pouze vyšetření jednotlivých genů, při riziku dědičného nádorového syndromu karcinomu prsu a ovarií se jednalo o vyšetření genů BRCA1 a BRCA2 a nejprve bylo prováděno v genetické laboratoři Masarykova onkologického ústavu v Brně, přičemž výsledky vyšetření byly k dispozici i po více než po roce. V případě rizika nádorového onemocnění tlustého střeva bylo laboratorní vyšetření prováděno ve Fakultní nemocnici v Praze – Motole. Během let vyšetření nádorové predispozice začalo provádět více laboratoří v ČR, rozšířilo se spektrum vyšetřovaných genů. V současné době díky novým laboratorním technologiím je toto vyšetření prováděno pomocí metody NGS (masivní paralelní sekvenování).

V tzv. onkopanelech je testováno i více než 200 genů. Toto vyšetření se provádí od roku 2018 i v Laboratoři molekulární biologie a genetiky v Nemocnici České Budějovice, a.s. Onkopanel s názvem CZECANCA byl původně sestaven jako výzkumný projekt. Po několika letech bylo zahájeno využívání i v klinické praxi, zpravidla ale nejsou vyhodnocovány všechny geny. Vždy se jedná o geny BRCA1 a BRCA2, jejichž mutace jsou asociovány s hereditárním karcinomem prsu a ovaria, středně rizikové geny pro karcinom prsu a ovaria, rizikové geny spojené s tzv. Lynchovým syndromem (hereditární nepolypózní karcinom tlustého střeva), s dědičnou polypózou tlustého střeva a dalšími nádorovými syndromy. Další geny jsou vyhodnocovány v případě podezření na jiná onemocnění, u kterých je zvýšené riziko nádorového onemocnění, např. neurofibromatóza, tuberózní skleróza aj. Tento panel zahrnuje také geny, o kterých v současné době není dostatek informací, není známa výše rizika pro jednotlivé nádory a nejsou ani stanovené dispenzární programy. Součástí panelu jsou také tzv. kandidátní geny, u kterých se předpokládá asociace s nádory a jsou stále předmětem výzkumu.

Po obdržení laboratorního výsledku je vyhotovena závěrečná zpráva zahrnující genealogická data, anamnézu pacienta, výsledek vyšetření a doporučené postupy. O obsahu a všech doporučeních je pacient informován osobně při další konzultaci. Při nálezu patogenní mutace doporučení obsahují pravidelná kontrolní vyšetření, která mohou pacienti absolvovat i v naší nemocnici, sledování zajišťují lékaři Onkologického oddělení v onkogenetické ambulanci (především MUDr. Yvona Mrázová, MBA, a MUDr. Petr Vítek).

Ženy – nosičky patogenních mutací genů BRCA1 a BRCA2 –mohou podstoupit i profylaktické (preventivní) operativní zákroky – odstranění prsních žláz, event. i s následnou rekonstrukcí, odstranění vaječníků a vejcovodů po ukončení reprodukce. V onkogenetické ambulanci mohou být sledováni i zdraví nosiči rizikových mutací. V případě detekce patogenní mutace je vyšetřované/ mu sděleno, kteří přímí příbuzní jsou v riziku a u kterých doporučujeme vyšetření familiární mutace. U většiny genů se prediktivní (presymptomatické) vyšetření zdravých příbuzných provádí po dosažení plnoletosti. Jen u mutací některých genů, např. genu APC, jehož mutace jsou asociovány s autozomálně dominantně dědičnou polypózou tlustého střeva a rizikem vzniku četných polypů již od dětského věku, se provádí vyšetření již dříve, se souhlasem zákonného zástupce.

Sama diagnóza onkologického onemocnění je provázena stresem, strachem z léčby, z budoucnosti, o děti atd. Sdělení pozitivního nálezu a tím i dalších rizik do budoucnosti a rizik nosičství pro děti je další výraznou psychickou zátěží. Snažíme se vždy vyzdvihnout přínosy tohoto nálezu – předchozí generace neměly k dispozici ani současnou moderní onkologickou léčbu ani možnosti genetického vyšetření. Dědičný materiál vyléčit neumíme, ale díky důsledné dispenzární péči je možnost co nejčasnějšího záchytu onemocnění. Čím dříve je onemocnění rozpoznáno, tím je větší šance na úplné uzdravení a často i jednodušší léčba.

Rozhodnutí nechat se vyšetřit s možností zjištění vysokého rizika nádorů není jednoduché především u zdravých příbuzných, zvláště v případě, že ještě nezaložili rodinu. Ale i pro ně je na rozdíl od předchozích generací přínosná možnost tzv. asistované reprodukce – umělého oplodnění (vyšetření embrya před zavedením do dělohy) – a zabránění tak přenosu rizikové mutace na další generace.

Ale ani negativní výsledek neznamená vyloučení dědičného rizika, může se jednat o mutaci v jiných, dosud nevyšetřených genech, regulačních oblastech genů aj. V tomto případě však nemůžeme vyšetřit zdravé příbuzné (pouze v případě detekce familiární mutace je konkrétní mutace vyšetřována u příbuzných v riziku).

Riziko onemocnění pro příbuzné je stanoveno empiricky podle výskytu nádorových onemocnění v rodině a věku, ve kterém onemocněli, a je doporučeno vhodné sledování.

Nedílnou součástí genetické konzultace jsou i informace o zdravém životním stylu a populačních screeningových programech. Mnoho informací o prevenci, životosprávě a testování najdou pacienti též na stránkách www.linkos.cz.

MUDr. Helena Štěpánková

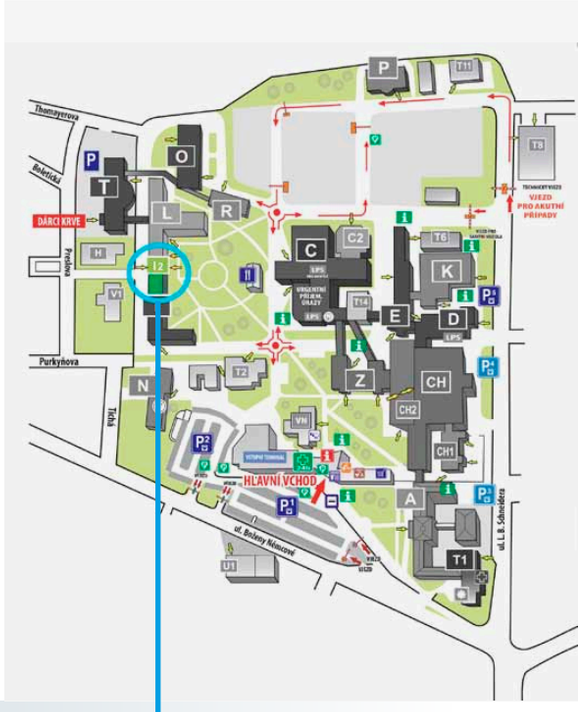
Práce sestry na Ambulanci lékařské genetiky

V současné době pracují na Ambulanci lékařské genetiky dvě zdravotní sestry, Petra Dvořáková a Monika Matyášová.

Sestry objednávají pacienta na konkrétní termín ke konkrétnímu lékaři, aby byl dostatek času na genetickou konzultaci, která trvá nejčastěji 30–60 minut. Zprostředkují úvodní kontakt s pacientem a jeho rodinou. Kromě nezbytné administrativy sestavují rodokmen rodiny pacienta a následně pacienta předávají ke konzultaci k lékaři. Po jejím absolvování se pacient vrací zpět na ambulanci s indikací k odběru krve na genetické laboratorní vyšetření. Vlastní odběry krve provádí sestry v odběrové místnosti.

Sestry následně úzce spolupracují s pracovníky Laboratoře molekulární biologie a genetiky ohledně předávání odebraných vzorků krve, zajišťují odesílání vzorků izolované DNA k analýzám do specializovaných genetických laboratoří po celé ČR. Dále zajišťují zpětné předávání výsledků genetických laboratorních vyšetření ke zhodnocení lékařům na ambulanci a jejich distribuci příslušným indikujícím lékařům z nemocnic či ambulantních pracovišť z celého Jihočeského kraje.

MUDr. Eva Kantorová
vedoucí lékařka



Aktuálně nás najdete v pavilonu I2 - tzv. krčku