

Obsah:

1.	Poskytovatelé primární péče a geneticky podmíněná onemocnění – rodokmeny (MUDr. Ivan Šubrt, Ph.D.)	15
1.1	Úvod	15
1.2	Co by měl praktický lékař vědět o genetice?	16
1.3	Rodinná anamnéza	17
1.4	Správná diagnóza geneticky podmíněného onemocnění v rodině	20
	Literatura	21
2.	Geneticky podmíněná onemocnění s nástupem v dospělosti (MUDr. Ivan Šubrt, Ph.D.)	22
2.1	Úvod	22
2.2	Vybrané příklady genetických onemocnění s nástupem v dospělosti podle typu dědičnosti	25
2.2.1	Autozomálně dominantní dědičnost	25
2.2.2	Autozomálně recesivní dědičnost	27
2.2.3	X-vázaná dědičnost	28
2.2.4	Mitochondriální dědičnost	30
2.2.5	Multifaktoriální dědičnosti	30
	Literatura	36
3.	Klinická cytogenetika (prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc.)	37
3.1	Vrozené chromozomové aberace	37
3.2	Metody klinické cytogenetiky	37
3.2.1	Klasická klinická cytogenetika	37
3.2.2	Molekulární cytogenetika	39
3.3	Indikace k vyšetření klasickými a molekulárně-cytogenetickými metodami	41
3.4	Cytogenetické početní a strukturní změny	42
3.5	Prenatální diagnostika	43
3.6	Mutace	43
3.7	Mapování lidského genomu a jeho využití v klinické praxi	44
3.8	Chromothripsis	44
3.9	Závěr	45
	Literatura	46
4.	Prenatální diagnostika (MUDr. Vladimír Gregor, MUDr. Antonín Šípek jr.)	47
4.1	Prenatální diagnostika	47
4.2	Screeningová vyšetření	48
4.2.1	Kombinovaný screening I. trimestru	48

4.2.2	Biochemický test II. trimestru (tzv. triple test)	49
4.2.3	Integrovaný screening	50
4.2.4	Ultrazvukový screening	51
4.3	Cílené diagnostické metody	51
4.3.1	Invazivní prenatálně diagnostické metody	51
4.3.2	Neinvazivní prenatální testování (NIPT)	54
4.3.3	Cílená zobrazovací vyšetření	57
4.4	Genetické poradenství	57
	Literatura	57
5.	Genetika v centrech asistované reprodukce (Mgr. Miroslav Horňák, Ph.D.)	59
5.1	Preimplantační genetické testování	59
5.2	Genetické vyšetření pacientů v centrech asistované reprodukce	63
5.3	Genetické vyšetření dárců gamet	65
5.4	Testování skrytých (recesivních) mutací u páru před reprodukcí ..	66
	Literatura	68
6.	Genomová diagnostika (prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.)	69
6.1	Úvod	69
6.2	Genetika a genomika	69
6.3	Postnatální období	71
6.4	Genetická diagnostika	72
6.5	Fenotyp	73
6.6	Genotyp	73
6.7	Izolace DNA	74
6.8	Sekvence DNA (RNA)	74
6.8.1	Celogenomové sekvenace (WGS, whole genome sequencing) ...	75
6.9	Komplexní choroby a dědičné syndromy	79
	Literatura	81
7.	Genomové projekty (prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.)	84
7.1	HGP	84
7.2	HVP	84
7.3	Sekvenační projekty podle předmětu a objemu	85
7.3.1	Projekty jiných organismů	85
7.3.2	Projekt 100 000 lidských genomů	86
7.4	Genom–(interaktom)–fenom	87
7.5	Chápeme již význam znalosti genomu?	88
7.6	Genomika v hlavním proudu medicíny – všeobecná praxe a genomika	89
7.7	Asociační studie	90

	Literatura	91
8.	Lidský mikrobiom (prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.)	93
8.1	Metagenom a mikrobiom	93
8.2	Střevní mikrobiom	94
8.3	Vaginální mikrobiom	94
8.4	Úpravy mikrobiomu	95
8.5	Pracoviště, na která se lze obracet	95
	Literatura	96
9.	Klinická indikace k vyšetření znaků HLA systému (RNDr. Marie Dobrovolná)	97
9.1	Úvod	97
9.2	Poruchy trávicí soustavy	97
9.3	Revmatoidní onemocnění	98
9.4	Neurologická onemocnění	99
9.5	HLA a účinky léků	99
9.6	HLA a fertilita	100
9.7	HLA a infekce	100
9.8	Závěr	100
	Literatura	101
10.	Dedičné metabolické poruchy (doc. MUDr. Ján Chandoga, CSc.)	102
10.1	Dedičné metabolické poruchy (DMP)	102
10.2	Výskyt DMP v populácii	102
10.3	Typy dedičnosti DMP	103
10.4	Klasifikácia DMP	105
10.5	Patofyziologické aspekty DMP	107
10.5.1	Poruchy, ktoré vyvolávajú akútnu alebo chronickú intoxikáciu organizmu	107
10.5.2	Poruchy energetického metabolizmu	110
10.5.3	Poruchy metabolizmu komplexných molekúl a subcelulárnych komponentov	111
10.6	Klinická manifestácia DMP	111
10.7	Diagnostika DMP	113
10.8	Terapia DMP	115
	Literatúra	116
11.	Význam genetického vyšetření u osob s diabetem (MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.)	117
11.1	Diabetes mellitus 1. typu	117
11.2	Diabetes mellitus 2. typu	119
11.3	Gestační diabetes	120

11.4	Monogenní formy diabetu	120
11.4.1	Neonatální diabetes	120
11.4.2	Mitochondriální diabetes	120
11.4.3	MODY diabetes	121
11.5	Genetika diabetických komplikací	121
	Literatura	122
12.	Genetická podstata nádorových ochorení (RNDr. Jana Schmuczerová, Ph.D.)	123
12.1	Úvod	123
12.2	Vznik nádorového ochorenia	124
12.3	Genetická predispozícia na nádorové ochorenie	127
12.4	„Hotspots“ DNA	128
12.5	Starostlivosť o nosičov genetickej predispozície	129
12.6	Záver	131
	Literatúra	132
13.	Akutní myeloidní leukemie a genetika (doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph.D., MUDr. Martin Čerňan)	134
13.1	Úvod	134
13.2	Diagnostický význam	135
13.3	Prognostický význam	135
13.4	Monitorování léčebné odpovědi	136
	Literatura	139
14.	Chronická myeloidní leukemie (MUDr. Lucia Vráblová, RNDr. Milen Holzerová, Ph.D., RNDr. Martina Divoká, Ph.D.)	140
14.1	Úvod	140
14.2	Cytogenetika	140
14.3	Molekulární genetika	142
14.4	Cílená terapie CML	143
14.5	Diagnostika a hodnocení odpovědi na terapii	144
14.6	Mutace Abl1 kinázové domény	144
	Literatura	145
15.	Nejčastější vrozené poruchy hemostázy (RNDr. Ingrid Hrachovinová, Ph.D.)	146
15.1	Úvod	146
15.2	Krvácivé stavy	147
15.3.1	Hemofilie	149
15.4	Vyšetřování přenašečství hemofilie	154
15.5	Prenatální diagnostika hemofilie	154
15.6	Von Willebrandova choroba	155
15.7	Trombotické stavy	157

15.8	Nejdůležitější vrozené trombofilní rizikové faktory	159
15.8.1	Deficit antitrombinu	160
15.8.2	Deficit PC	161
15.8.3	Deficit PS	161
15.9	Jednobodové trombofilní mutace	162
	Literatura	163
16.	Cystická fibróza (MUDr. Martin Schwarz, MUDr. Andrea Holubová, prof. MUDr. Milan Macek jr., DrSc.)	165
16.1	Úvod	165
16.2	Patogeneze	165
16.3	Klinický obraz	165
16.4	Genetická podstata CF	167
16.5	Terapie	171
16.5.1	Symptomatická léčba	171
16.5.2	Kauzální léčba	172
16.6	Stanovení diagnózy CF	172
16.7	Laboratorní diagnostika	174
16.7.1	Potní test	174
16.7.2	Molekulárně genetické vyšetření	174
16.8	Novorozenecký screening cystické fibrózy	175
16.9	Funkční vyšetření	176
	Literatura	177
17.	Genetika Alzheimerovy nemoci a dalších neurodegenerativních demencí (RNDr. Eva Parobková, doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.) .	180
17.1	Genetika neurodegenerativních onemocnění	180
17.2	Klinický obraz neurodegenerativních onemocnění	180
17.3	Indikace ke genetickému vyšetření	181
17.4	Genetické odchylky – mutace	182
17.5	Formy onemocnění	183
17.6	Genetické aspekty	183
17.6.1	Alzheimerova nemoc	183
17.6.2	Prionová onemocnění	185
17.6.3	Frontotemporální lobární degenerace	186
17.7	Důsledky nálezu patogenních mutací	188
	Literatura	189
18.	Současné možnosti farmakogenetiky pro klinickou praxi (prof. PharmDr. Martin Beránek, Ph.D.)	191
18.1	Úvod	191

18.2	Vzájemné vztahy mezi klinickou farmakologií a farmakogenetikou	192
18.2.1	Vliv genetického polymorfismu na absorpci léku	194
18.2.2	Vliv genetického polymorfismu na distribuční objem a eliminaci léku	194
18.2.3	Vliv genetického polymorfismu na biotransformaci léku	195
18.2.4	Vliv farmakogenetiky na farmakodynamiku léku	200
18.3	Shrnutí současných možností a limitů farmakogenetiky	205
	Literatura	208
19.	Editácia genómu (prof. RNDr. Radoslav Omelka, PhD.)	209
19.1	Úvod	209
19.2	Vývoj technológií génových úprav	209
19.3	CRISPR/Cas9 – jednoduchý a účinný nástroj editácie genómu ...	213
19.4	Dodanie editačných molekúl do cieľových buniek	214
19.5.1	Odstránenie patogénnych mutácií	216
19.5.2	Odstránenie prenášačov parazitárnych ochorení	220
19.5.3	Génový doping	222
19.5.4	Ovplyvnenie aktivity génov a epigenetických mechanizmov	222
19.5.5	Hľadanie funkcií génov	223
19.5.6	Zdokonalenie diagnostických zobrazovacích metód	223
19.6	Perspektívy génových úprav	223
	Literatúra	224
20.	Z ordinace všeobecného praktického lékaře na ambulanci lékařské genetiky (MUDr. Helena Štěpánková)	228
20.1	Úvod	228
20.2	Vývoj úlohy a významu lékařské genetiky	228
20.3	Nástup molekulárně genetického vyšetření	229
20.4	Základní typy genetických onemocnění	229
20.4.1	Chromozomální aberace	229
20.4.2	Monogenní onemocnění	230
20.4.3	Polygenní choroby	235
20.5	NGS, sekvenování nové generace	236
20.6	Proč genetická konzultace?	236
20.7	Závěr	240
	Literatura	241
21.	Přílohy	242
	Příloha 1: Pracoviště lékařské genetiky v České republice	242
	Příloha 2: Pracoviště lékařské genetiky na Slovensku	247
	Příloha 3: IVF centra v České republice	251
	Příloha 4: IVF centra na Slovensku	253