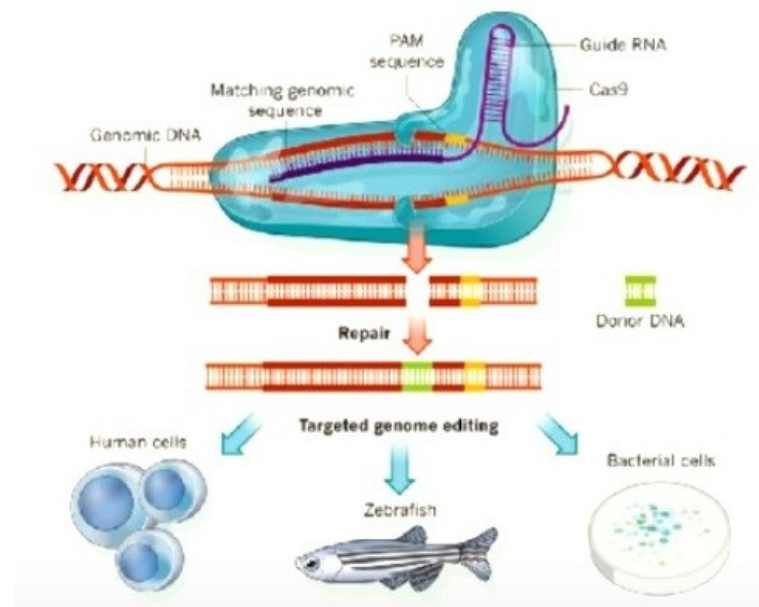


Genetyka medyczna w praktyce klinicznej. Wpływ genetyki na przyszłość medycyny.

Wykład dla studentów III roku biotechnologii medycznej, 26.04.2019



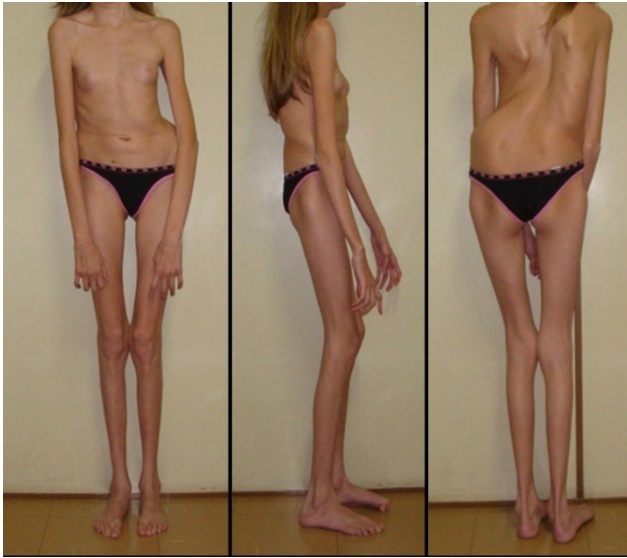
Lekarz Dominik Wojtczak

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wpływ genetyki na przyszłość medycyny.

- Szczególne miejsce w procesie decyzyjnym lekarza?
- Wzmocnienie leczenia empirycznego leczeniem wynikającym z molekularnej taksonomii choroby?

- **Personalizacja leczenia powinna dostosowywać leczenie do molekularnego podtypu choroby oraz uwzględniać osobniczą zmienność metabolizmu leku**



Nawet do **65% populacji** ogólnej zachoruje w ciągu życia na chorobę o etiologii genetycznej lub częściowo genetycznej.

Na 10 tysięcy osób:

- **170-200** charakteryzuje się niepełnosprawnością intelektualną
- **160-200** osób urodziło się z co najmniej jedną poważną wadą rozwojową
- **250-400** osób z nowotworami dziedzicznymi (25% populacji choruje na nowotwory, z tego 10-20% to nowotwory dziedziczne)
- **650-750** osób z chorobami rzadkimi (6-8% populacji choruje na choroby rzadkie, z tego 80% to choroby genetyczne)





UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Czy jest się czego bać?



be4pregnancy



Planujecie ciążę? To fantastycznie!

Chcemy Was w związku z tym zachęcić do **BARDZO WAŻNEGO** działania.

Wiemy, że nawet najlepiej przebiegającej ciąży towarzyszy lekki niepokój, czy na pewno zrobiono wszystko, żeby zapewnić maksymalne bezpieczeństwo mamie i dziecku. Staranna opieka ginekologiczno-położnicza, profilaktyczne przyjmowanie przez kobietę kwasu foliowego, rezygnacja z używek są bardzo ważne, ale my chcemy zwrócić Waszą uwagę także na możliwość upewnienia się, **że nie jesteście parą podwyższonego ryzyka genetycznego.**

Jak to zrobić?

Bardzo prosto – najważniejszy jest wywiad rodzinny z udzieleniem odpowiedzi na odpowiednio dobrane pytania.

Jako genetycy kliniczni niejednokrotnie widzieliśmy sytuację, że różne zdarzenia w rodzinie wskazywały już wcześniej na podwyższone ryzyko urodzenia dziecka chorego lub wystąpienia powikłań u kobiety, ale nie zwrócono na to uwagi i dopiero lekarz genetyk zbierając wywiad rodzinny i wykreślając rodowód, zidentyfikował zagrożenia i skierował na indywidualnie dobrane testy genetyczne.

Czy często u par planujących ciążę stwierdza się wskazania do konsultacji genetycznej?

W badaniach, w których na podstawie wywiadu rodzinnego oceniano wskazania do konsultacji genetycznej u 481 par planujących ciążę stwierdzono¹:

280 par (58%)

nie było wskazań do konsultacji genetycznej

20 par (4%)

stwierdzono konieczność konsultacji genetycznej

181 par (38%)

wywiad rodzinny ujawnił choroby i niepowodzenia rozrodu wymagające zebrania dodatkowych informacji, np. uzupełnienia wywiadu rodzinnego, uzyskania wglądu w dokumentację lekarską itp.

¹ Van der Pal-de Bruin KM et al. Pre-conception counselling in primary care: prevalence of risk factors among couples contemplating pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008 May;22(3):280-7.

be4pregnancy

Ankieta dla mężczyzny

Dane ogólne

Wiek ? > 45
 ≤ 45

Narażenie na czynniki szkodliwe ? tak

Używki

- alkohol ? tak
- papierosy

Czy choruje:

Wprawdzie płodowy zespół alkoholowy występuje tylko w przypadku, kiedy kobieta pije w ciąży alkohol, jednak picie alkoholu przez partnera w okresie przedkonceptyjnym i okołokonceptyjnym może spowodować zmiany epigenetyczne genomu plemników, zmieniające aktywność niektórych genów. Obecnie zwraca się uwagę na zdrowie prekonceptyjne obojga przyszłych rodziców i zaleca się, aby oboje prowadzili zdrowy tryb życia i odstawili alkohol i pozostałe używki przynajmniej na trzy miesiące przed planowaną ciążą. Ponadto wiadomo, że rezygnacja z alkoholu przez mężczyznę podczas gdy wspólnie z partnerką oczekują dziecka jest postawą wspierającą abstynencję kobiety.

Czy chorujesz na jakąś poważną chorobę o niejasnej etiologii? ? tak

Czy stwierdzono u Ciebie wadę wrodzoną (np. serca, nerek, układu kostnego lub inną)? ? tak

Czy u Twojej partnerki wystąpiły niepowodzenia rozrodu:

Dwa lub więcej poronienia samoistne/obumarcia wczesnej ciąży (do 12 tygodnia)

 tak

Jedno poronienie samoistne/obumarcie ciąży

• do 12 tygodnia ciąży

 tak

• powyżej 12 tygodnia ciąży, obraz płodu był prawidłowy lub nieprawidłowy ?

 tak

Starania o uzyskanie ciąży powyżej roku

 tak

Czy do utraconej ciąży doszło dzięki zastosowaniu metody zapłodnienia pozaustrojowego

?

 tak**Czy w Twojej rodzinie występowały:****U kogo?**

Choroby genetyczne lub o podejrzewanej etiologii genetycznej (np. choroby neurologiczne, dystrofie mięśniowe, choroby metaboliczne i inne)

 brat lub siostra ojciec lub matka brat lub siostra ojca lub matki brat lub siostra babci lub dziadka kuzyn lub kuzynka

Poronienia samoistne (w pierwszych trzech miesiącach ciąży 2 poronienia lub więcej)/obumarcia ciąży (w II lub III trymestrze jedno lub więcej)/długoletnie starania o uzyskanie ciąży ?

 siostra lub bratowa matka siostra lub bratowa oraz matka dwie lub więcej siostry/bratowe siostry lub bratowe matki siostry lub bratowe ojca

be4pregnancy

Ankieta dla kobiety

Dane ogólne

Wiek ?

 > 35 ≤ 35

Narażenie na czynniki szkodliwe ?

 tak

Użytki

• alkohol ?

 tak

• papierosy ?

 tak

Czy chorujesz na jakąś poważną chorobę genetyczną? ?

 tak

Czy chorujesz na jakąś poważną chorobę o niejasnej etiologii? ?

 tak

Czy stwierdzono u Ciebie którąś z poniższych chorób?

Choroba zakrzepowo-zatorowa ?

 tak

Przedwczesne wygasanie czynności jajników ?

 tak

Padaczka ?

 tak



Czy powinniśmy modyfikować genetycznie człowieka?



Genetyka kliniczna – terapie spersonalizowane

- Rozwój biologii molekularnej znacząco wyprzedził rozwój medycyny
- Medycyna klasyczna od dłuższego czasu „nie nadąża”

Pojawiło się pojęcie **medycyny molekularnej** – działu medycyny, który wychodzi z założenia, iż u podstaw rozwoju większości chorób leżą zaburzenia genetyczno-molekularne będące wynikiem predyspozycji genetycznych i wpływu czynników środowiskowych

Określenie choroby na poziomie molekularnym

- Status genomu
- Status proteomu
- Status środowiska/mikrośrodowiska

Sekwencjonowanie genomu będzie w wielu chorobach pierwszym badaniem diagnostycznym.

Fenotyp → Genotyp



Genotyp → Fenotyp

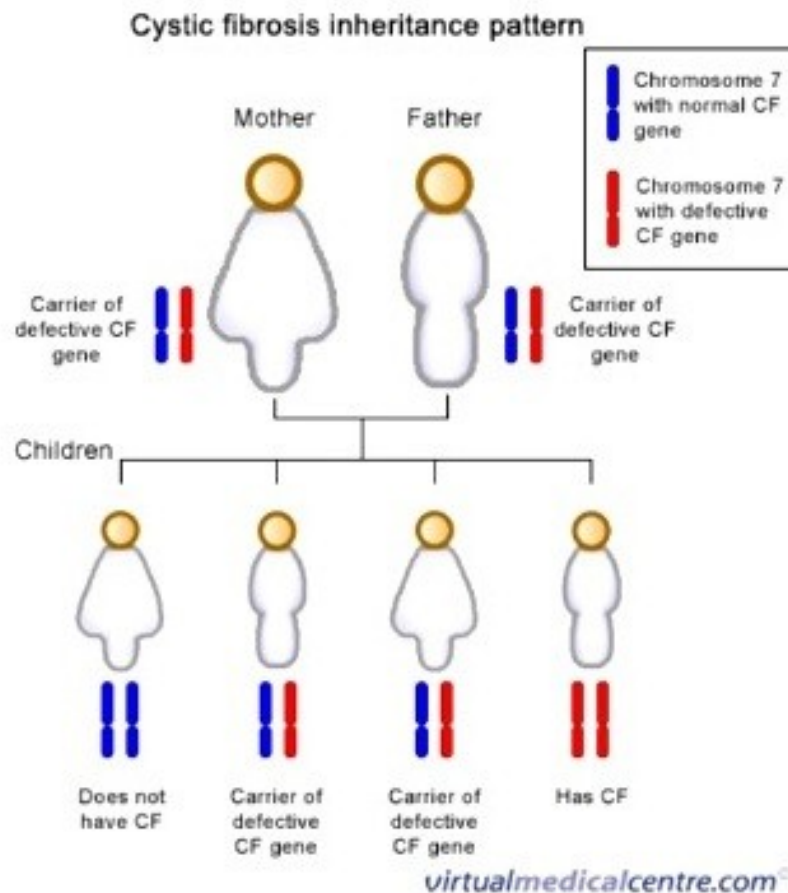
Cechy jednogenowe

- Prosty wzór dziedziczenia
- Przeważnie rzadkie choroby genetyczne
- Oprócz chorób
 - nieliczne cechy o charakterze anegdotycznym
 - zdolność do zwijania języka w trąbkę, odstający płatek uszny, smak PTC, itp.
 - rude włosy (80% - recesywny allel genu MC1R)



Mukowiscydoza

- Najczęstsza choroba jednogenowa w Europie Północnej (w tym Polska)
- ~1/2000 urodzeń
- Cecha recesywna - rodzice to heterozygoty - **nosiciele**
- Przy tej częstości choroby średnio 1/23 osoby to nosiciele



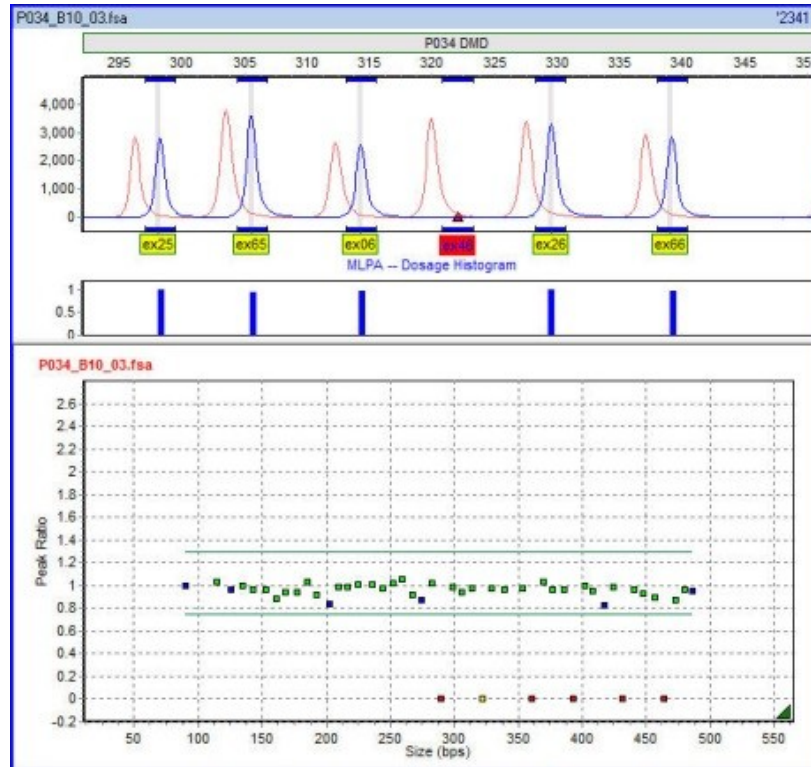


Jakie są metody badań genetycznych?

- Badanie kariotypu w kierunku aberracji chromosomowych metodami cytogenetyki klasycznej i molekularnej
- Badanie w kierunku submikroskopowych aberracji chromosomowych i zmian typu CNV (wariacja liczby kopii)
 - MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)
 - aCGH (mikromacierze CGH- porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy)
- Proste testy molekularne oparte na PCR i sekwencjonowanie metodą Sanger.
- Zaawansowane testy molekularne oparte na sekwencjonowaniu nowej generacji:
 - panele NGS
 - sekwencjonowanie wszystkich sekwencji kodujących (WES)
 - Sekwencjonowanie całego genomu (WGS)

Dobór testu zależy od rozpoznania głównego i stanu wiedzy na temat podłoża genetycznego danej choroby.

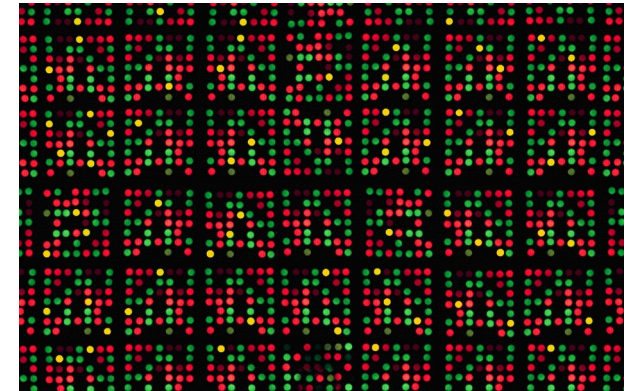
Jakie są metody badań genetycznych?



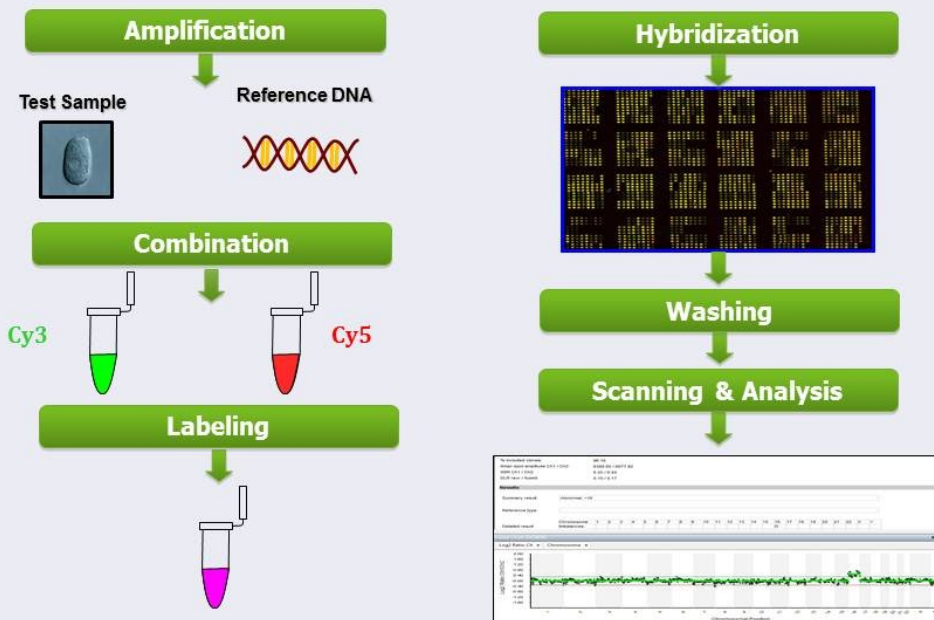
Wynik badania MLPA u pacjenta z dystrofią Duchenna

Mikromacierze

aCGH wypiera badanie kariotypu metodami cytogenetyki klasycznej



Methodology-aCGH



W wielu sytuacjach klinicznych aCGH jest badaniem pierwszego rzutu



Technologia mikromacierzy stanowi badanie pierwszego rzutu w przypadku:

- ➔ Wad wrodzonych (około 15-20% wad wrodzonych jest spowodowane mikrorearanżacjami)
- ➔ Autyzmu
- ➔ Opóźnienia rozwoju, niepełnosprawności emocjonalnej
- ➔ Niepowodzeń rozrodu – badanie materiału z poronionych płodów identyfikuje aberracje chromosomalne u 60%



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

www.badamygeny.pl

**Ogólnopolski Program Oceny Ryzyka Zachorowania na
Raka Piersi i Raka Prostaty**

Od maja 2017



Oceń ryzyko zachorowania na raka

Zarejestruj się

➤ Mam już konto - logowanie

Sekwencjonowanie genomowe (NGS)
Rak piersi, prostaty - 14 genów
+ inne nowotwory dziedziczne - 56 genów

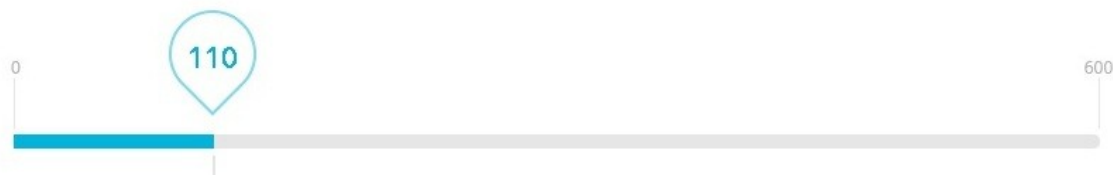
➤ Dowiedz się więcej



Dane kliniczne + test genetyczny



Aby wykonać kolejne badanie musimy zebrać 600 osób



Kwiecień 2019



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Przebadaliśmy już

19 878 osób

Jak wygląda badanie

1. Zarejestruj się.
2. Opłać badanie (599zł + 15/39zł koszt pobrania krwi/śliny).
3. Oddaj próbkę krwi w jednym z punktów w całej Polsce **lub** zamów kuriera z fiolką na ślinę.
4. Podaj dane, które później przeanalizujemy.
5. Poczekaj 3 miesiące na wynik i zalecenia lekarskie.

Jeśli analiza wykaże, że jesteś w grupie wysokiego ryzyka, zaprosimy Cię na bezpłatną konsultację z lekarzem-genetykiem.

➤ [Zobacz więcej](#)

Ile to kosztuje

Za granicą: 2000 euro

U nas: 599zł + 15zł pobranie krwi **lub** 599zł + 39zł koszt kuriera z fiolką na ślinę

Jakie geny są badane u uczestników projektu?

U każdego uczestnika badania, analizujemy **14 genów**, których sekwencje zostaną odczytane z wykorzystaniem **technologii sekwencjonowania nowej generacji (NGS)** oraz wykorzystane przy ocenie ryzyka zachorowania na raka piersi i prostaty:

ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, NBN, NF1, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53

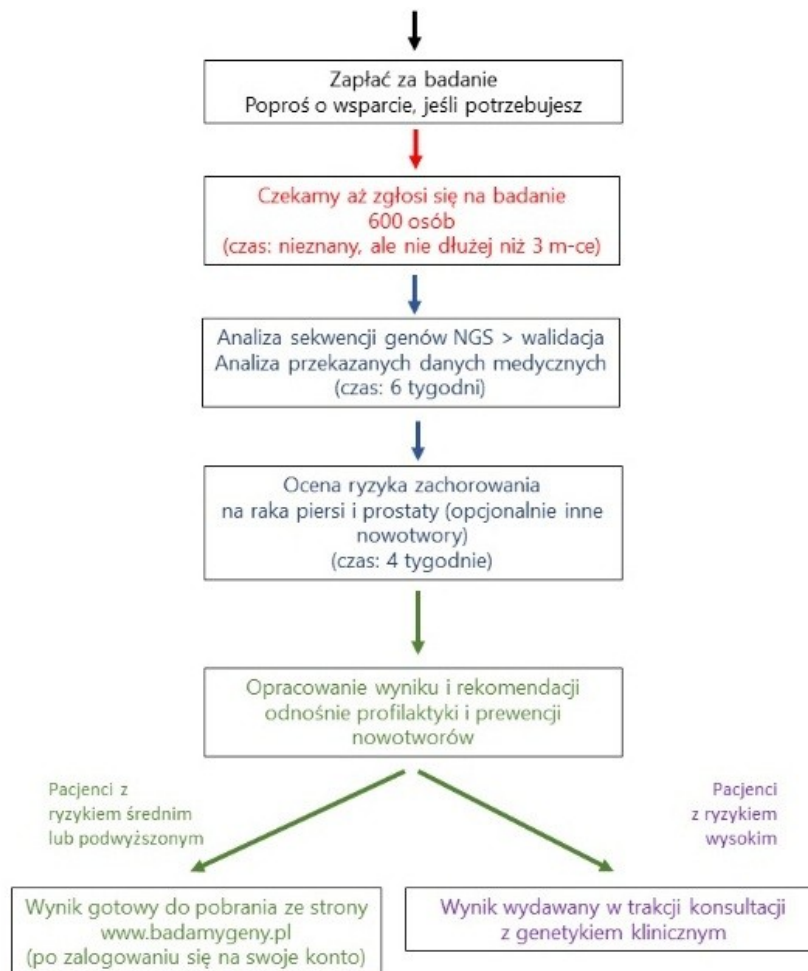
Dodatkowo, jeśli osoba badana wyrazi takie życzenie (zaznaczając to w formularzu zgody na badanie), analizujemy 56 genów, których sekwencje zostaną odczytane z wykorzystaniem technologii sekwencjonowania nowej generacji (NGS), ale nie zostaną wykorzystane w prowadzonej aktualnie ocenie ryzyka zachorowania na raka piersi i prostaty:

AKT1; APC; ATP9B; AXIN2; BARD1; BMPR1A; CDKN2A; CTNNA1; CYP21A2; EPCAM; EXO1; FANCC; FH; FLCN; GALNT12; GDNF; GREM1; HNF1A; HNF1B; KIF1B; MAX; MC1R; MEN1; MET; MITF; MLH1; MLH3; MRE11A; MSH2; MSH6; MUTYH; PIK3CA; PMS1; PMS2; POLD1; POLE; POT1; PRKAR1A; PRSS1; PTCH1; RET; SDHA; SDHAF2; SDHB; SDHC; SDHD; SMAD4; TGFB2; TMEM127; TSC1; TSC2; VHL; WT1; XRCC2; XRCC3

Uzyskane sekwencje 56 genów zostaną przeanalizowane, ale przy ocenie ryzyka zachorowania na raka piersi i prostaty wykorzystamy je dopiero po wprowadzeniu badanego genu na listę genów rekomendowanych do badania przez towarzystwa lekarskie, w szczególności National Comprehensive Cancer Network.

Jeśli w wymienionych 56 genach zostanie znaleziony wariant o udokumentowanym związku z ryzykiem zachorowania na inne nowotwory, poinformujemy o tym i prześlemy stosowne rekomendacje, należy jednak pamiętać, że nie dla każdego genu z tej listy istnieją jednoznaczne rekomendacje towarzystw lekarskich odnośnie postępowania profilaktycznego

Przebieg badania



Każdy pacjent, u którego znajdziemy mutację, odbierze wynik od genetyka klinicznego, który udzieli porady genetycznej i zaproponuje schemat dalszego postępowania.

Do tej pory zarejestrowało się >15 tys. osób (dane na 3.10.2017)

- 4800** zostało zgłoszonych do badania
- 18,4%** wykazywało podwyższone ryzyko w oparciu o wywiad rodzinny
- 4,2%** nosicielstwo mutacji: ATM, APC, BARD1, BRCA1, BRIP1, CDH1, NBN, PALB2, RAD51C, TP53

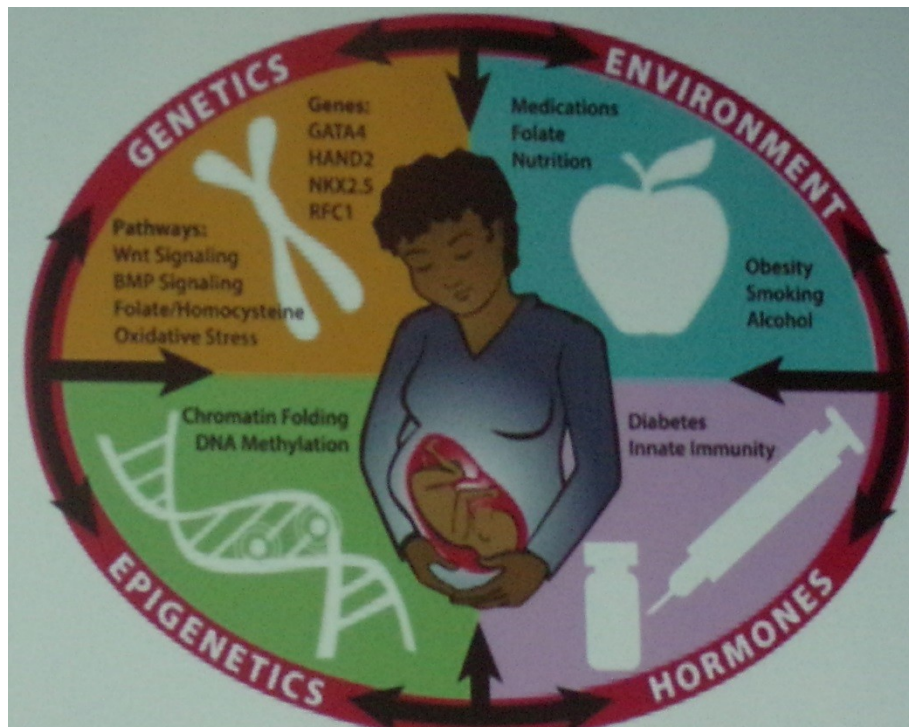
Poradnictwo genetyczne

- W każdym województwie jest co najmniej jedna poradnia genetyczna posiadająca kontrakt z NFZ.
- Czas oczekiwania na pierwszą wizytę to od 2 miesięcy do ...2 lat
- Na badania genetyczne finansowane z NFZ kieruje wyłącznie lekarz specjalista genetyki klinicznej.
- Odrębna kolejka dla wizyt „na cito”

- Kogo kierować:
 - kobiety w ciąży w przypadku podejrzenia wady genetycznej u płodu
 - pary z niepowodzeniem rozrodu
 - pacjentów z nowotworami z podejrzanym podłożem genetycznym
 - pacjentów z chorobami w których narastają objawy, a diagnoza określonej choroby genetycznej ma wpływ na terapię

Poradnictwo genetyczne

- ❑ Najważniejszy jest okres ciąży – wówczas odbywa się tzw „programowanie płodu”
- ❑ Styl życia należy zmienić przed ciążą



Diagnostyka genetyczna w praktyce lekarza rodzinnego – jaka i kiedy?



Anna Latos-Bieleńska

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Centrum Genetyki Medycznej Genesis w Poznaniu

Sesja: GENETYKA DLA LEKARZA RODZINNEGO





Choroby genetyczne - co poza rozpoznaniem?



Choroby genetyczne - co poza rozpoznaniem?

Zespół Klinefeltera – substytucja hormonalna

Fakomatozy – nadzór onkologiczny

Zespół Pradera-Williego – restrykcje dietetyczne

Stwardnienie guzowate – włączenie leczenia przeciwpadaczkowego
jeszcze przed pierwszymi epizodami napadów padaczkowych



**Czy powinniśmy modyfikować genetycznie mikroorganizmy,
zwierzęta, rośliny?**

Czy powinniśmy modyfikować genetycznie człowieka?

Eugenika pozytywna

- charakter przymusowy, totalitarny?
- certyfikaty zdolności do małżeństwa?
- stopniowe eliminowanie ze społeczeństwa osób z upośledzeniem umysłowym?

SNP - Polimorfizm Pojedynczego Nukleotydu

SNP występuje średnio co 100-300 par zasad, w całym genomie człowieka jest ich około 3 000 000.

Te 3 mln par zasad w genomie odróżnia nas od siebie.

Ocenia się że w obrębie sekwencji kodujących jest około **50 000 SNP**

Czy powinniśmy modyfikować genetycznie człowieka?

Cała genetyka opiera się na tym że „fenotyp zależy od genów” ale

Jak w szczegółach „genotyp przedkłada się na fenotyp”?

- tego w dużym stopniu nie wiemy
- sytuacja kiedy jeden gen decyduje o danej cesze jest bardzo rzadka

Co już potrafimy

- W ostatnich latach pojawiły się możliwości wprowadzania dowolnych zmian w genomach praktycznie dowolnych organizmów (w tym człowieka)
- Metoda CRISPR/Cas9 - redagowanie genomu

