



MEDITSIIINGENEETIKU IGAPÄEV – DIAGNOSTIKA- JA RAVIVÕIMALUSED PÄRILIKE HAIGUSTE KORRAL

Tiia Reimand, MD; PhD
SA TÜ Kliinikum, meditsiinigeneetik

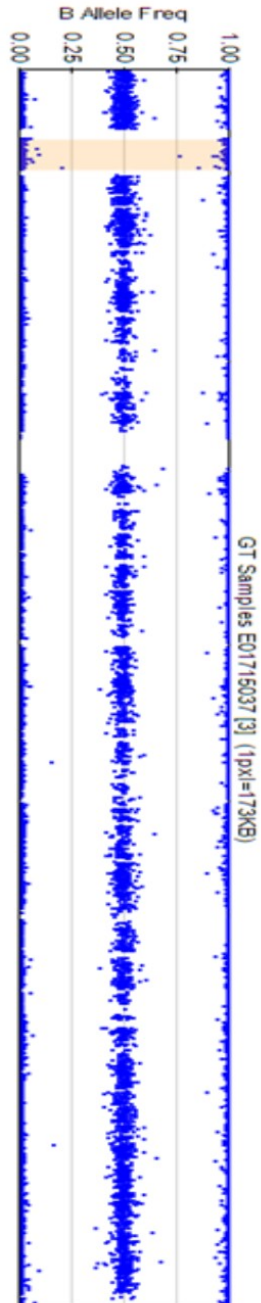
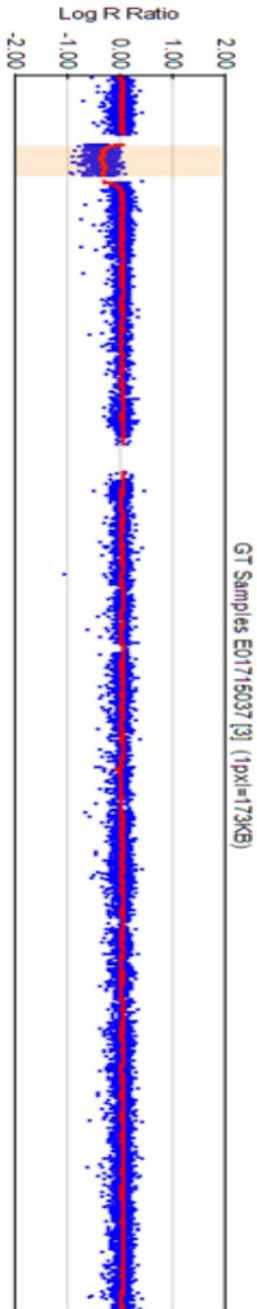


Meditiinigeneetika

- Kliiniline geneetika keskendub patsiendile ja tema haiguse võimaliku geneetilise etioloogia tuvastamisele.
- Peaaegu kõik pärilikud haigused on haruldased haigused
- Haruldane haigus – haigus, mis esineb ühel inimesel 2 000 inimese kohta või veel harvem

<http://www.faihit.com/>

-
- Patsient suunatud geneetiku konsultatsioonile raseduse 20. nädalal seoses UH uuringul leitud loote diafragmaalsongaga. Teisi kõrvalekaldeid lootel ei visualiseerunud
 - Diafragmaalsonga esinemissagedus on ca 1/3700 elussünni kohta ja pea 60% diagnoositakse UH leiu alusel 20ndal rasedusnädalal. Umbes 30-40% diafragmaalsongaga lastest esineb ka mõni teine kaasasündinud väärareng.
 - Isoleeritud diafragmaalsonga korral sõltub prognoos kopsukahjustuse ulatusest ja kordustõenäosus on kuni 1%.



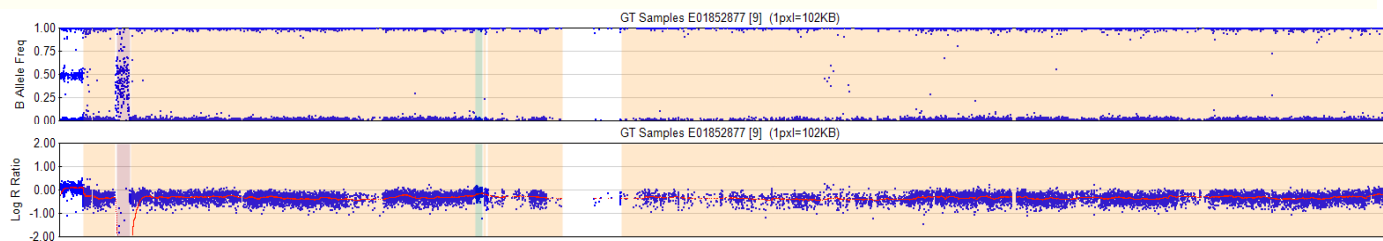
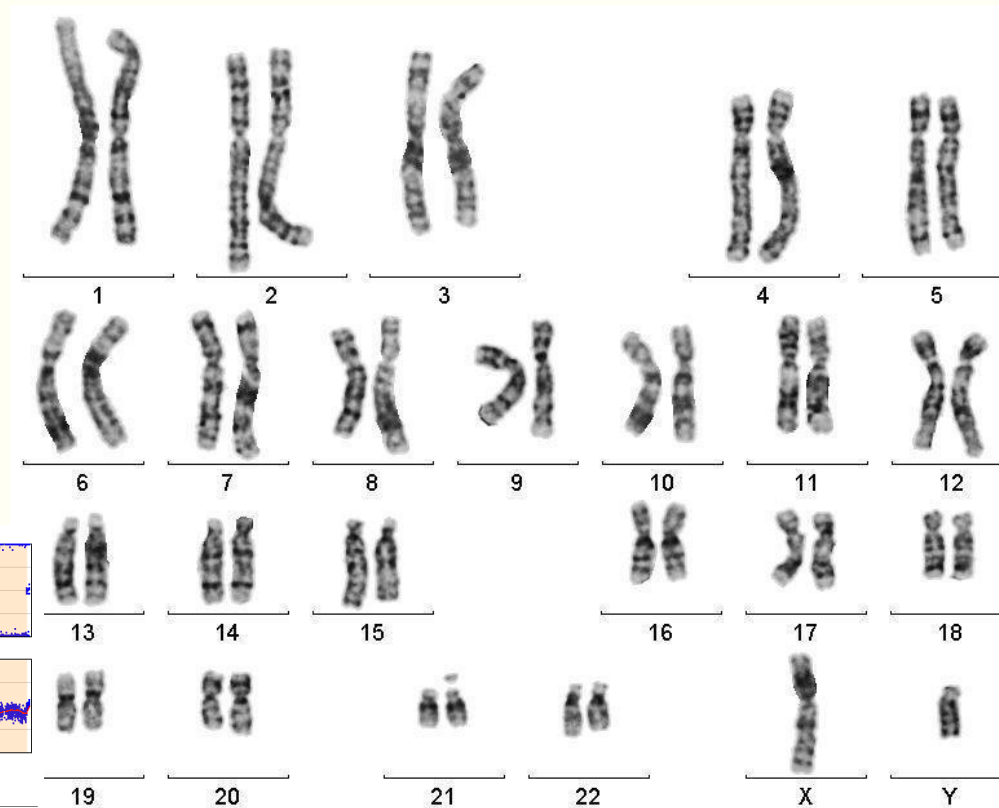
- 8p23.1 mikroleletsioonisündroom: väike sünnikaal, kaalu-, kasvu peetus lapseeas, vaimse arengu mahajäämus, käitumisprobleemid, südamerikked
- Lahangul: lisapõrn, keelekida, vasakul diafragma tagapool kogu rindkereõõne pikkuselt defekt ning osa soolestikust läbi defekti liikunud rindkereõõnde, vasakul pool kahest sagarast koosnev väga väike kops, mille ülasagar äärmiselt kitsas

Igal isikul on 3-7% riski päriliku haiguse tekkeks/avaldumiseks

Kromosoomihaigused
0,9%

SA TÜK kliinilise geneetika keskuses tehtavad geneetilised analüüsid

- Kromsoomianalüüsid
 - Klassikaline kromosoomianalüüs
 - Submikroskoopiline kromosoomianalüüs



Chromosome	Band	Base Position	Cytogenetic...	Sequence (+)
X	q22.3	15,527,061	q22.3	PLCXD1 VCX PRPS2 PDHA1 MAGEB18 TMEM47 PPP1R2P9 GSPT2 ZXD4 ZC4H2 NONO FGF16 CYLC1 PABPC5 LOC442459 GUCY2F KLHL13 DCAF12L2 FAM122B SPANX4 VMA
X	p22.2	31,054,121	p22.2	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	p21.3	46,581,181	p21.3	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	p21.1	62,108,241	p21.1	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	p11.4	77,635,301	p11.4	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	p11.3	93,162,361	p11.3	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	p11.22	108,689,421	p11.22	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	q12	124,216,481	q12	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	q13.1	139,743,541	q13.1	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	q21.1		q21.1	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	q21.31		q21.31	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	q21.33		q21.33	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	q22.1		q22.1	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	q22.3		q22.3	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	q23		q23	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	q24		q24	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	q25		q25	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	q26.3		q26.3	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	q27.3		q27.3	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1
X	q28		q28	PLCXD1 PNPLA4 ASB9 CNKSR2 MAGEB2 CXorf27 CXorf36 XAGE2 SPIN4 FAM155B ATRX POU3F4 PCDH11X PCDH19 TSC22D3 AGTR2 GRIA3 SMARCA1 LOC158696 ASFMRI1

Klassikaline kromosoomianalüüs

- Kasutatakse
 - trisoomiate (Downi sündroom; Edwardsi sündroom ja Patau sündroom) ja sugukromosoomide anomaaliate (Turneri sündroom, Klinefelteri sündroom) diagnostikaks
 - Hemato-onkoloogilisteks uuringuteks
 - Sünnieelses diagnostikas
- 2017-2018 sündis 10 Downi sündroomiga last
- Seega on Downi sündroomi esinemissagedus sünnil 0,7:2000 kohta.
- Samas sünnieelselt diagnoositi sellel ajavahemikul 93 Downi sündroomiga loodet. Kogu esinemissagedus on 7:2000 kohta

Submikroskoopilise kromosoomianalüüsi diagnostiline võimekus

Ann Lab Med. 2018 Sep;38(5):473-480. doi: 10.3343/alm.2018.38.5.473.

Chromosomal Microarray With Clinical Diagnostic Utility in Children With Developmental Delay or Intellectual Disability.

Lee JS^{#1}, Hwang H^{#2}, Kim SY³, Kim KJ³, Choi JS⁴, Woo MJ⁴, Choi YM^{4,5}, Jun JK^{4,5}, Lim BC^{3,6}, Chae JH^{3,4}.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Chromosomal microarray (CMA) testing is a first-tier test for patients with developmental delay, autism, or congenital anomalies. It increases diagnostic yield for patients with developmental delay or intellectual disability. In some countries, including Korea, CMA testing is not yet implemented in clinical practice. We assessed the diagnostic utility of CMA testing in a large cohort of patients with developmental delay or intellectual disability in Korea.

METHODS: We conducted a genome-wide microarray analysis of 649 consecutive patients with developmental delay or intellectual disability at the Seoul National University Children's Hospital. Medical records were reviewed retrospectively. Pathogenicity of detected copy number variations (CNVs) was evaluated by referencing previous reports or parental testing using FISH or quantitative PCR.

RESULTS: We found 110 patients to have pathogenic CNVs, which included 100 deletions and 31 duplications of 270 kb to 30 Mb. The diagnostic yield was 16.9%, demonstrating the diagnostic utility of CMA testing in clinic. Parental testing was performed in 66 patients, 86.4% of which carried de novo CNVs. In eight patients, pathogenic CNVs were inherited from healthy parents with a balanced translocation, and genetic counseling was provided to these families. We verified five rarely reported deletions on 2p21p16.3, 3p21.31, 10p11.22, 14q24.2, and 21q22.13.

CONCLUSIONS: This study demonstrated the clinical utility of CMA testing in the genetic diagnosis of patients with developmental delay or intellectual disability. CMA testing should be included as a clinical diagnostic test for all children with developmental delay or intellectual disability.

Submikroskoopiline kromosoomianalüüs sünnieelses diagnostikas

[Am J Perinatol](#). 2017 Mar;34(4):340-348. doi: 10.1055/s-0036-1586501. Epub 2016 Aug 17.

Universal Prenatal Chromosomal Microarray Analysis: Additive Value and Clinical Dilemmas in Fetuses with a Normal Karyotype.

[Bornstein E](#)¹, [Berger S](#)¹, [Cheung SW](#)², [Maliszewski KT](#)², [Patel A](#)², [Pursley AN](#)², [Lenchner E](#)³, [Bacino C](#)², [Beaudet AL](#)², [Divon MY](#)¹.

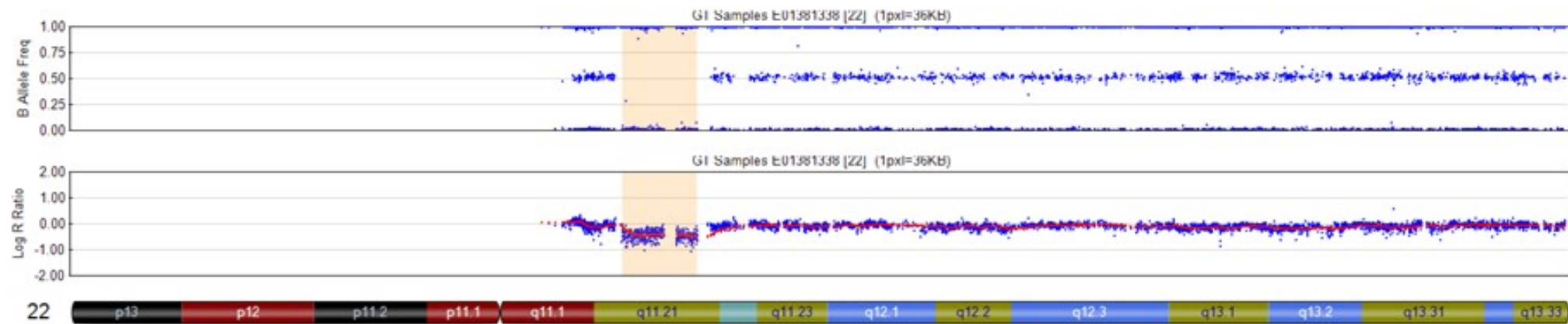
⊕ Author information

Abstract

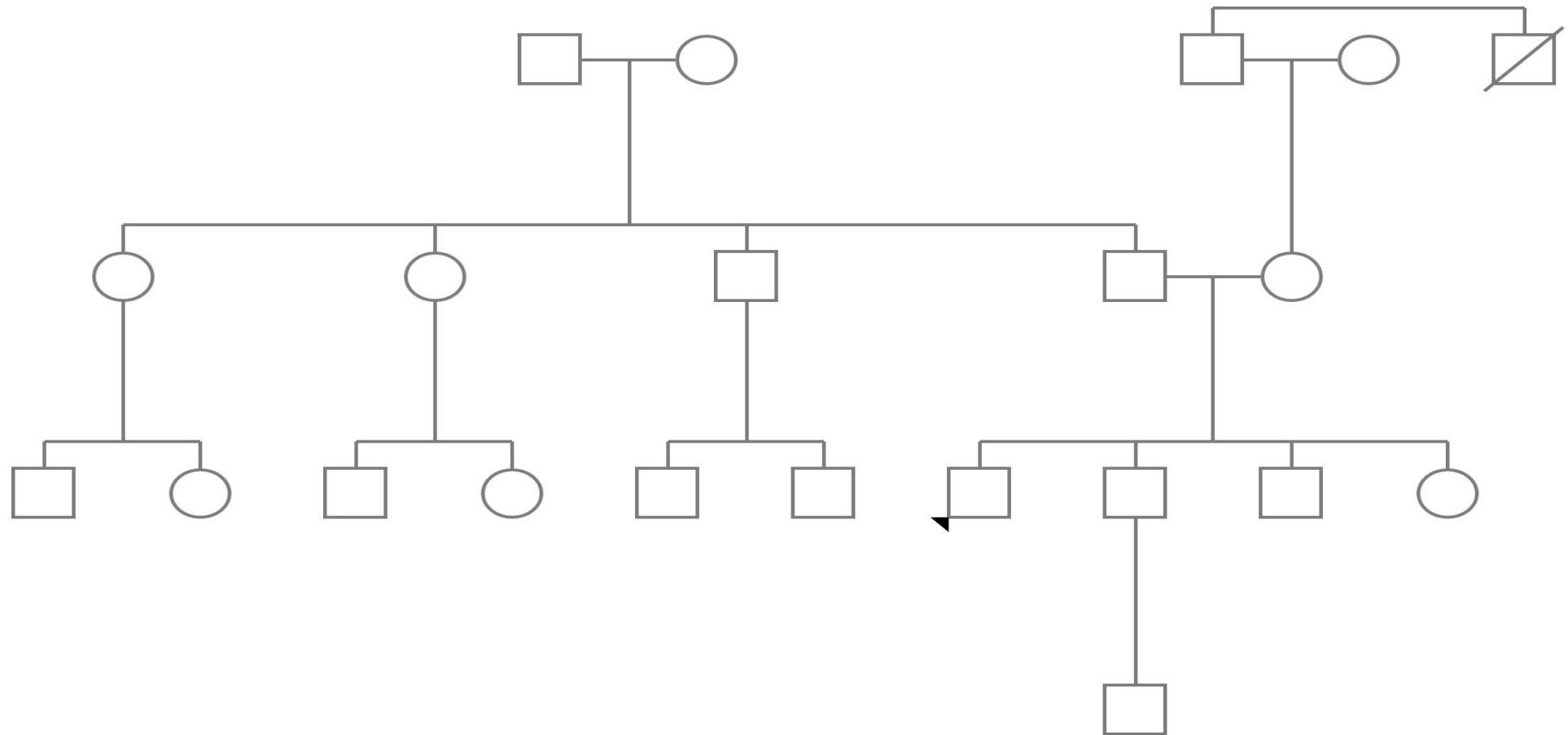
Objective To assess the additive value of prenatal chromosomal microarray analysis (CMA) for all indications and the likelihood of detecting pathologic copy number variations (CNVs) based on specific indications. **Methods** A retrospective analysis was performed on amniocentesis and chorionic villi sampling results obtained between 2010 and 2014 in a single institution. A total of 3,314 consecutive patients undergoing invasive genetic testing for different indications were offered CMA in addition to standard karyotype. The prevalence of pathologic CNVs was compared between patients with low-risk indications and those with high-risk indications. Likewise, the prevalence of pathologic CNVs among patients with different sonographic abnormalities was calculated and compared with the low-risk group. Chi-square and Fisher exact tests were used for statistical analysis. **Results** The prevalence of pathologic CNVs was significantly higher in patients with high-risk indications and specifically those with sonographic abnormalities, compared with the low-risk group (2.8 and 5.9% vs. 0.4%, respectively; all $p < 0.05$). **Conclusion** Prenatal CMA detected clinically relevant CNVs in fetuses with a normal karyotype. Major structural malformations and nuchal translucency (NT) ≥ 3.0 mm are associated with the highest risk for a CMA abnormality. Nevertheless, the prevalence of pathologic CNVs in the low-risk population was high enough (1:250) to consider genetic counseling in this group.

Kui lootel diagnoositakse arengurike... Submikroskoopiline kromsoomianalüüs

- Ajavahemikul 2017-2018 tehti kliinilistel näidustustel kokku 336 loote analüüs (neist 77 juhul oli rasedus katkestatud/katkenud)
- Kromosomaalseid aberratsioone leiti **48 juhul (14,3%)**



21 aastane mees



Proband

- Esimest korda hospitaliseeriti 1-aasta vanuses, oli kahtlus SMA-le, mis hiljem ei kinnitunud
- 15 aastaselt ENMG uuring - leid sobib kroonilisele müogeensele kahjustusele prox > dist, käed ≥ jalad
- EHHO - Vasak vatsake normist veidi laiem. Kontraktilne funktsioon normi piires
- Lihasbiopsias viited jäsemevõtme düstroofiale

21 aasta vanuses

- Kaebused: kõnnakuraskused, kätega ei saa pudelit lahti keerata, kõnnak on aeglane, parem jalg hakkab kõndimisel valutama. Parem kand maha ei ulatu
- Kükist püsti käte abiga
- Käte proksimaalne jõudlus langenud, enam parema käe osas, käsi üle õlgade tasapinda tõsta ei jõua, küünarvarre fleksioon/ekstensioon vastupanule on oluliselt nõrgenenud

Uuringud

- Geenipaneeli sekveneerimine NGS meetodil (4813 geeni)
Uuritaval ei leitud lihashaiguste ja neuropaatiate paneeli geenides selgelt patsiendi fenotüübiga seostatavaid muutusi.
- Eksoomi sekveneerimine
Tulemus ja tõlgendus: Uuritaval tuvastati ebaselge kliinilise tähendusega muutus **COL6A2 geenis: NM_001849.3(COL6A2):c.755_778del p. (Leu252_Gly259del)**. Tegemist on 24 aluspaari deletsiooniga 5. eksonis, mis põhjustab valgu järjestuses 8 aminohappe jäägi deleteerumise. Antud muutust **ei ole varem haigusseoselisena kirjeldatud** (HGMD, ClinVar andmebaasid), kuid seda ei esine ka üldpopulatsiooni andmebaasides (gnomAD) ega TÜK geneetikakeskuse andmebaasis teistel patsientidel. **Kuna muutust ei ole varem kirjeldatud on selle kliiniline tähendus hetkel ebaselge.**
- Antud muutus patsiendil *de novo*

Bethlemi müopaatia

- COL6A2 geeni patogeensed mutatsioonid põhjustavad erinevaid kaasasündinud müopaatia vorme (sh Bethlemi müopaatia, Ullrichi müopaatia).
- Sümptomaatika algab üldjuhul lapseas või noores täiskasvanueas ning varieerub ulatuselt indiviiditi. Iseloomulik on jäsemeid haarav lihasnõrkus, mis haarab ka kõndimist. Sagedased on kontraktuurid kätes, jalgades ning ka sõrmedes. Püsti tõustes on haiguse korral iseloomulik Goweri sümptom. Seerumist võib leida kreatiniini kinaasi tõusu lihasrakkude hävimise tõttu. Bethlemi müopaatia progressioon on aeglane ning lihasnõrkus ja kõndimise häirumine võib tekkida noorest täiskasvanueast kuni keskeani. Patsientidel on reeglina normaalne oodatav eluiga ning säilitavad mobiilsuse ka täiskasvanueas.

Igal isikul on 3-7% riski päriliku haiguse tekkeks/avaldumiseks

Kromosoomihaigused
0,9%

Monogeensed haigused
1-2%

SA TÜK kliinilise geneetika keskuses tehtavad geneetilised analüüsid

- NGS analüüs
 - Geenipaneeli sekveneerimine (6700 geeni) – teadaolevad sagedamini esinevate haigustega seotud geenid, mis on jagatud haigusrühmadesse. Nt: silmahaigused, epilepsia; ainevahetushaigused jne
 - Vähipaneel - päriliku kasvajariskiga seotud geenid. Nt: BRCA1; BMPR1A; RB1
 - Kogu eksoomi sekveneerimine – Haigekassa maksab patsiendi ja tema mõlema vanema eksoomi sekveneerimise vastsündinu- ja lapseea ebaselge etioloogiaga haiguste ja sündroomide diagnoosimiseks, kui diagnostilise uuringu vajalikkuse otsuse on teinud ekspertkomisjon, kuhu kuuluvad raviarst ja meditsiinigeneetik

NGS murekohti

- Kogu eksoom/genoom ei ole päris „kogu“, st uuringutega kaetakse vaid umbes 85-95% soovitud nukleotiididest.
- **Kromosoomihaigused (suured deletsioonid ja duplikatsioonid) ning kordusjärjestuste muutused (nt müotooniline düstroofia) jäävad avastamata.**
- Palju ebaselgeid leide
- Juhuleiud – leitakse ka seda, mida ei otsita (nt vähi riski tõstvad geenimuutused)

Igal isikul on 3-7% riski päriliku haiguse tekkeks/avaldumiseks

Kromosoomihaigused
0,9%

Monogeensed haigused
1-2%

Multifaktoriaalsed haigused
2-5%

Pärilike haiguste ravivõimalusi

- Umbes 200 pärilikulhaigusel on ravivõimalus.
- Ravi tulemus sõltub, kui kiiresti saab sellega alustatud.
- Hetkel kuuluvad ravitavate pärilike haiguste hulka peamiselt ainevahetushaigused. Seetõttu toimub ka vastsündinute sõeluuring 20 päriliku haiguse osas
- Ainevahetushaiguste ravi hõlmab
 - Dieetravi
 - Defitsiidi korvamine
 - Ensüümasendusravi

Konkreetsete geenimuutustega seotud ravimeid

- *Nusinersen* on spinaalse lihasatroofiaga lastel (SMA) raviks Hinnaks \$750 000 esimesel raviaastal ja \$375 000 igal järgmisel eluaastal.
- *Ivacaftor*, hind \$311 000 aastas, tsüstilise fibroosi raviks;
- *Eteplirsen*, hind \$300 000 aastas, 25-kg lapsele Duchenne lihasdüstroofiaga;
- *Asfotase alfa*, hind \$285 000 aastas, infantiilse ja juveniilise hüpofosfataasiaga lapsele

-
- Enamus juhtudel ei ole need ravimid tervendavad, vaid neid peab võtma terve elu
 - Osad annavad kliinilist paranemist – elulemuses ja elu kvaliteedis – kuid osad mitte.
 - Enamus neist ravimitest on meeletu hinnaga
 - Küsimus on kuidas tervishoiusüsteem hakkab neid rahastama või seab kasutamise piiranguid?

Täna

- o Kõiki kolleege!
- o Saalisviibijaid!
- o Patsiente!