

Novosti v klinični genetiki

Razumevanje in kritičnost do genetskih testov

Luca Lovrečič

Klinični Inštitut za Medicinsko genetiko
UKC Ljubljana

www.kimg.eu

lucalovrecic@gmail.com

Osrednje teme

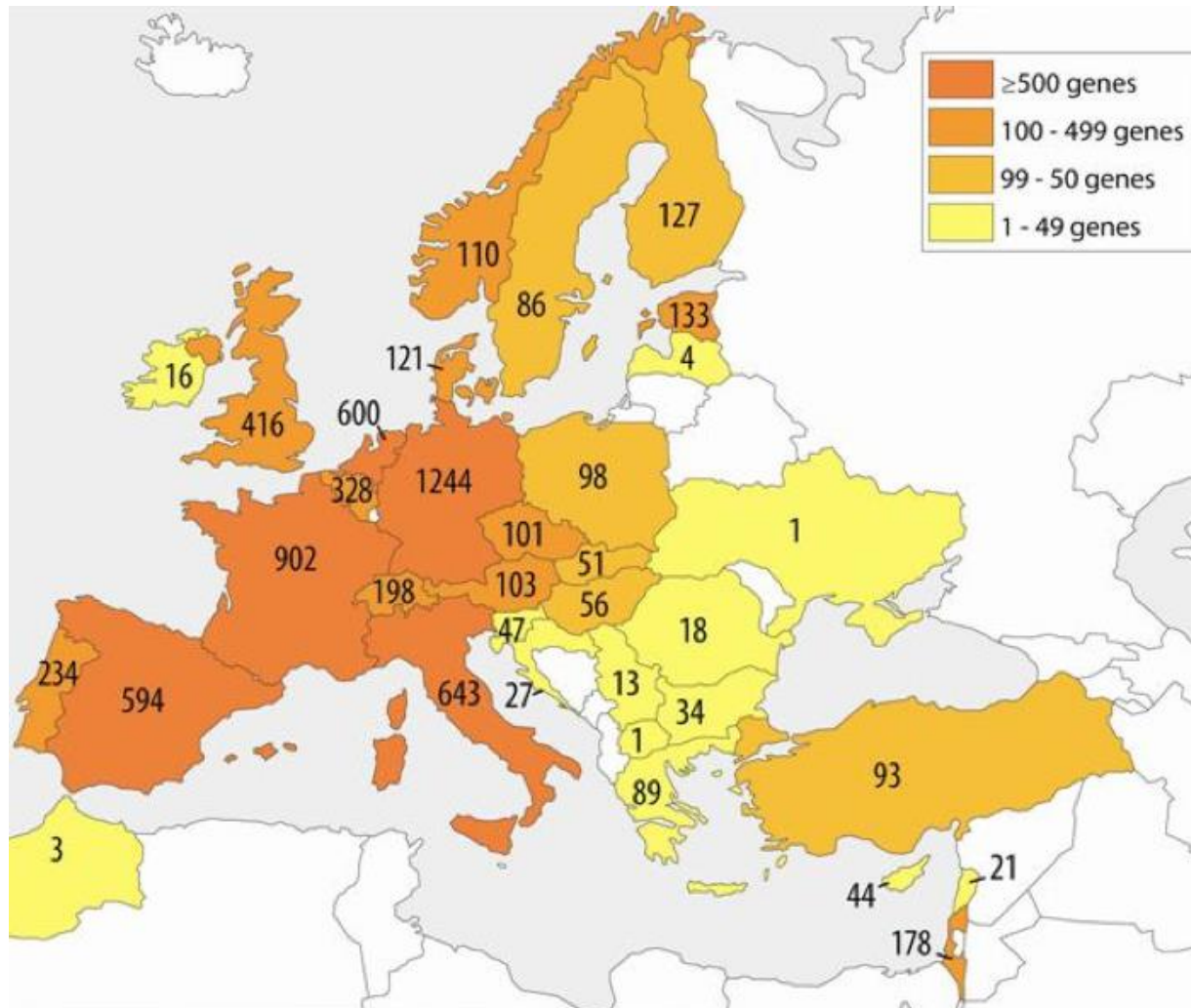
- ” Novi pristopi v diagnostiki genetskih bolezni
- ” Komercializacija in klini na uporabnost
- ” Eti ni vidiki genetskega testiranja
- ” Genetski test . zna ilnosti
- ” Genetsko testiranje . simptomatsko, predsimptomasko, presejanje

Genetske bolezni so **redke bolezni**

Eurodiscare2: 16 EU držav, 8 bolezni

- “ **25%** pacientov po prvih simptomih **akalo** na diagnozo **5-30 let**
- “ **40%** pacientov s prvotno **napa no diagnozo**
- “ **33%** pacientom informacija o diagnozi posredovana na **neustrezen na in**
- “ **25%** pacientom ni bila posredovana informacija o **genetski naravi bolezni**


Genetsko testiranje v Evropi



Aymé S., Rodwell C., eds., "2011 Report on the State of the Art of Rare Diseases of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases - Part I"

Pravice iz osnovnega zavarovanja:

- Zgodnje odkrivanje in preprečevanje bolezni...
- Zdravstvene storitve povezane z načrtovanjem nosečnosti..
- Zdravljenje in rehabilitacija v primeru rakavih bolezni, živčnomišičnih bolezni, hemofilije ...

univerzitetni klinični center ljubljana 
Ginekološka klinika
Slovenska 3, 1000 Ljubljana
Telefon: +386 (0)1 24 61 117
Faks: +386 (0)1 24 61 117
E-pošta: info@umcl.si
INŠTITUT ZA MEDICINSKO GENETIKO
Telefon: +386 (0)1 54 61 137, 43 20 024
Telefax: +386 (0)1 54 61 117
E-pošta: info@umcl.si
Spletna stran: info@umcl.si

Ljubljana, dne 9.11.2011

Gospa Nataša Gorjup
Zavod za zdravstveno zavarovanje RS
Miklošičeva 24
1000 Ljubljana

Zadeva: Prošnja za odobritev diagnostike v tujini - NUJNO


Pri gospe [redacted] je bila zaradi prebolelega retinoblastoma najdena mutacija v genu RB1 (Groningen, Nizozemska), ki vodi do pogostejšega pojavljanja retinoblastoma in drugih rakavih obolenj.


[redacted] oseča in se je odločila za prenatalno diagnostiko genske predispozicije za retinoblastom.

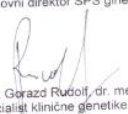
Genetsko testiranje gena RB1 v Sloveniji ni možno, zato bi DNA vzorec izoliran iz horionskih resic gospe [redacted] na analizo na Nizozemsko (University Medical Centre Groningen, Department of Genetics, DNA services, 9700 RB Groningen, The Netherlands).


Ker je gospa [redacted] tednu nosečnosti, vas prosimo za čimprejšnjo obravnavo prošnje.

S spoštovanjem in lep pozdrav,


Doc. dr. Adolf Lukanović, dr. med., svetnik
Strokovni direktor SPS ginekološke klinike


Prof. dr. Borut Peterlin, dr. med., svetnik
Predstojnik KIMG


Mag. Gorazd Rudolf, dr. med.
Specialist klinične genetike


Ana Biatnik, dr. med.
Specializantka klinične genetike

EU Net Skeletal dysplasias

EU Net DYSCERNE

UKC Ljubljana

Pediatri na klinika

Interna klinika

Nevrološka klinika

Center za mendelsko genomiko &
Center za nediagnosticirane redke bolezni

Dermatološka klinika

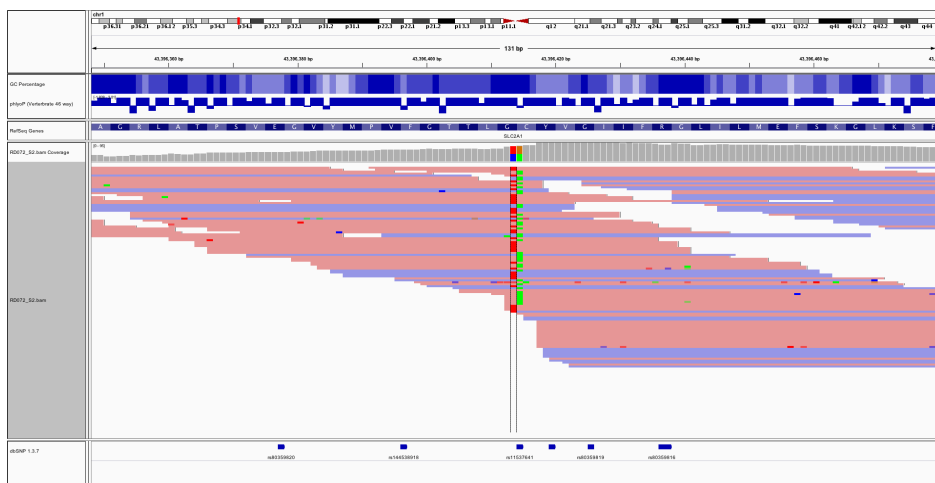
Druge klinike o ..

SIGN

EU Centers of excellence

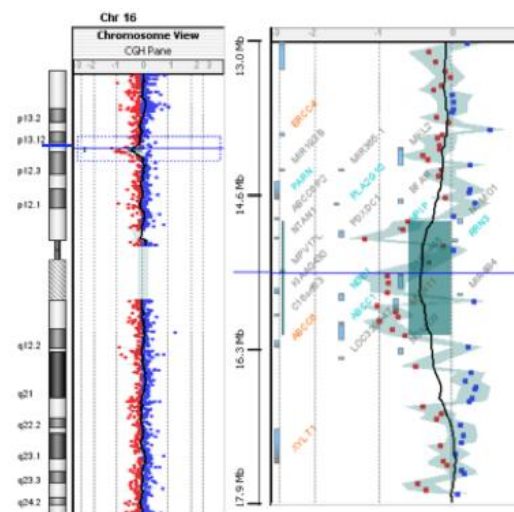
Nove genetske tehnologije izboljšujejo diagnostiko

Nova generacija/eksomsko sekvenciranje

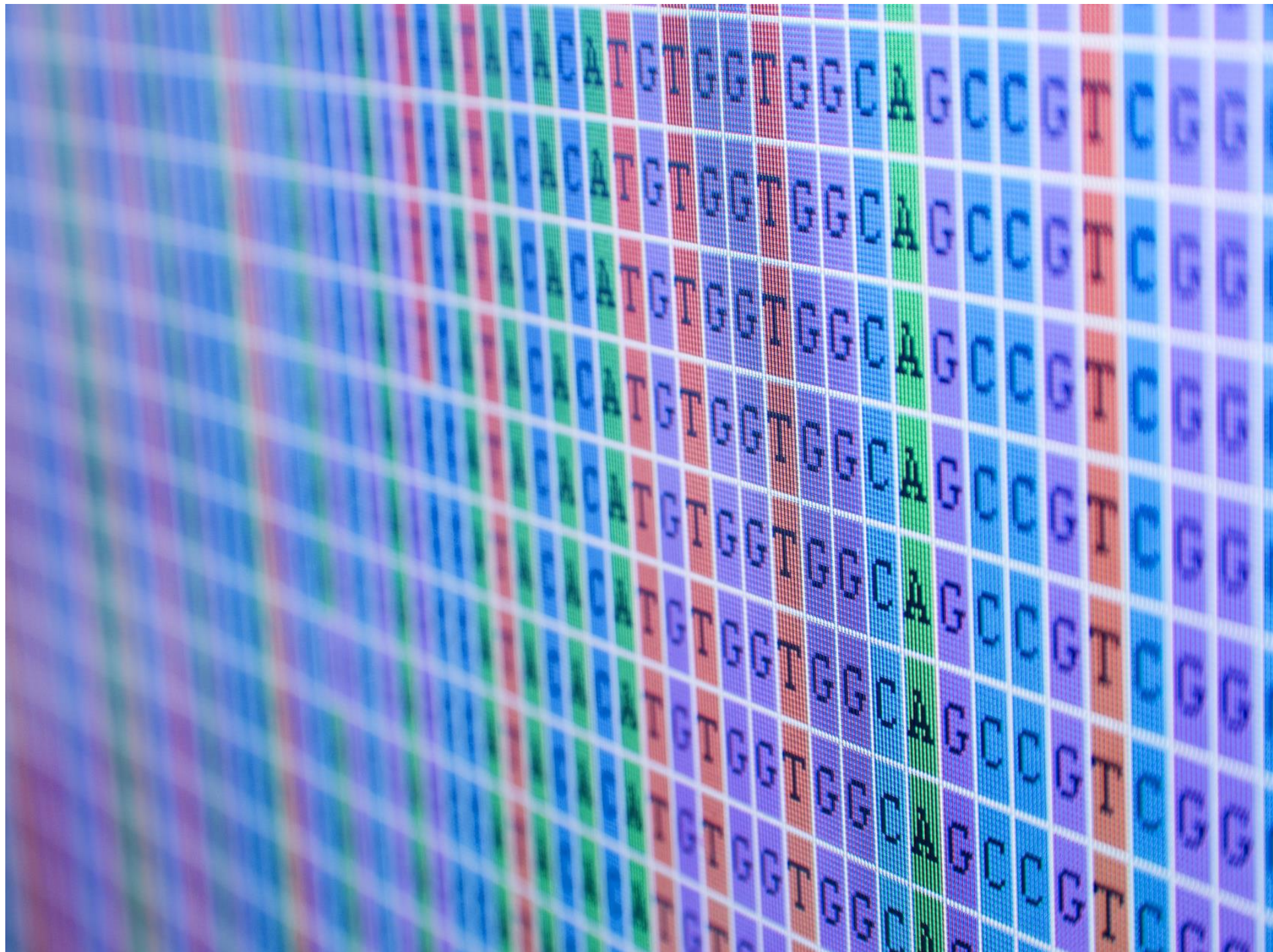


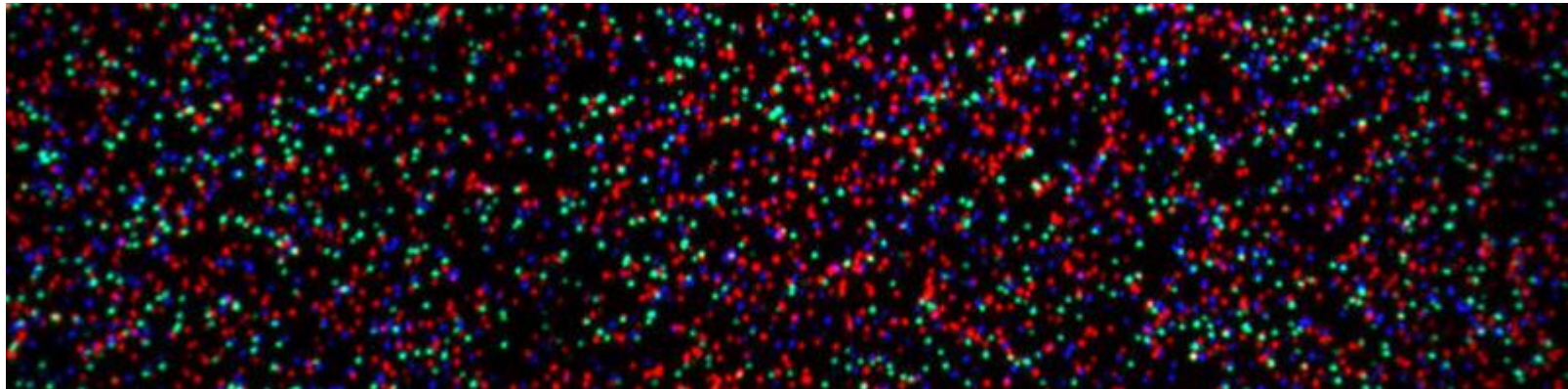
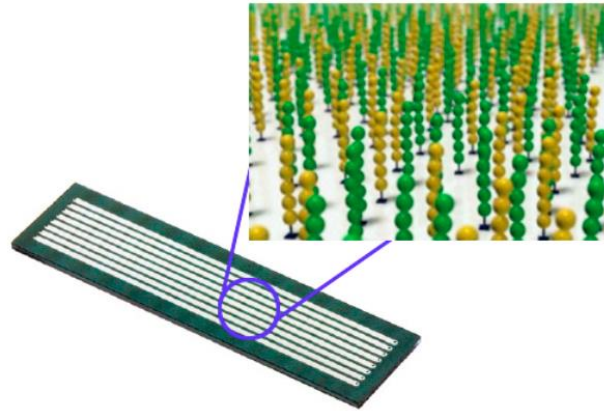
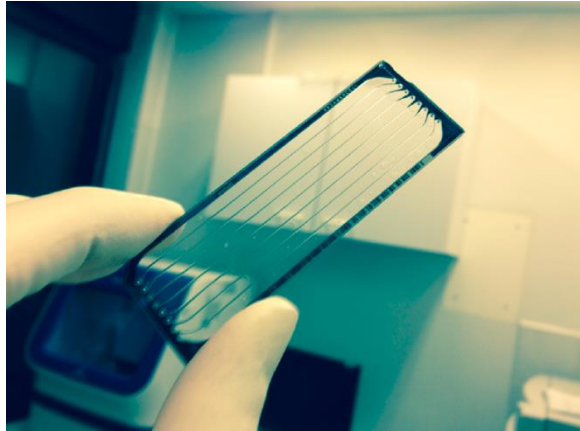
SLC2A1:NM_006516:exon4:c.G400A:p.G134S pri pacientu s paroksizmalno diskenezijo sproženo z naporom

Molekularna citogenetika



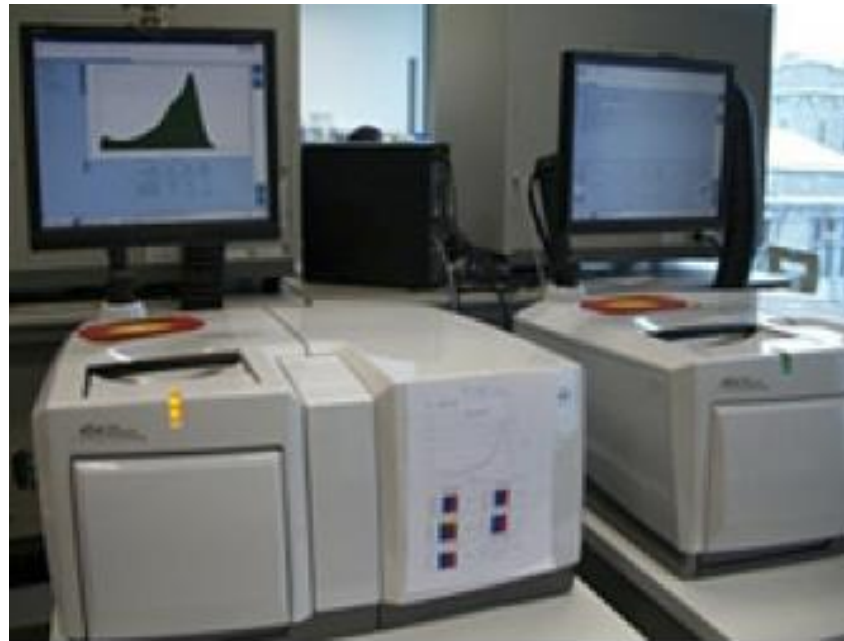
250 kb delekcija 16p13.11 pri otroku z epilepti no encefalopatijo in razvojnima zaostankom



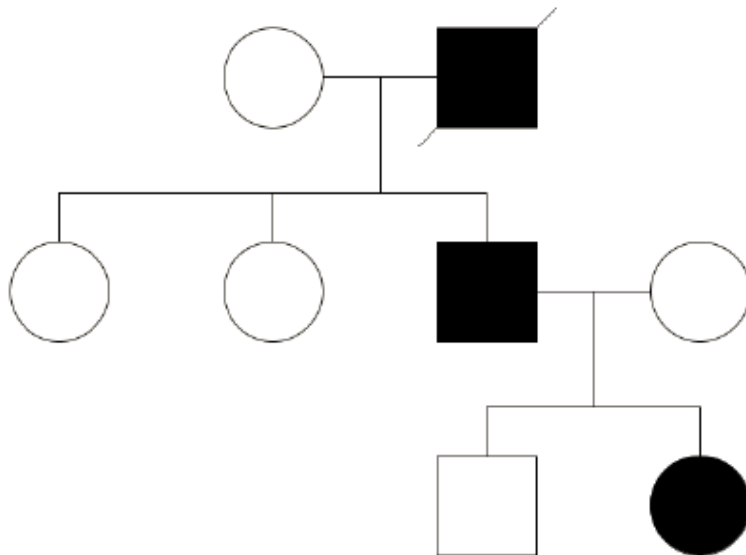


Pseudo-colour image of a section of an Illumina tile showing the clusters of DNA sequences. Obtained from:
<http://www.massey.ac.nz/massey/learning/departments/centres-research/genome/massey-genome-service-home.cfm>

Exomsko/Genomsko sekveniranje



Parkinsonova bolezen (družinski primer)



Začetek težav v starosti 30 let:
krči, rigidnost leve spodnje
okončine

Tremor D>L

Odgovarja na L-dopo

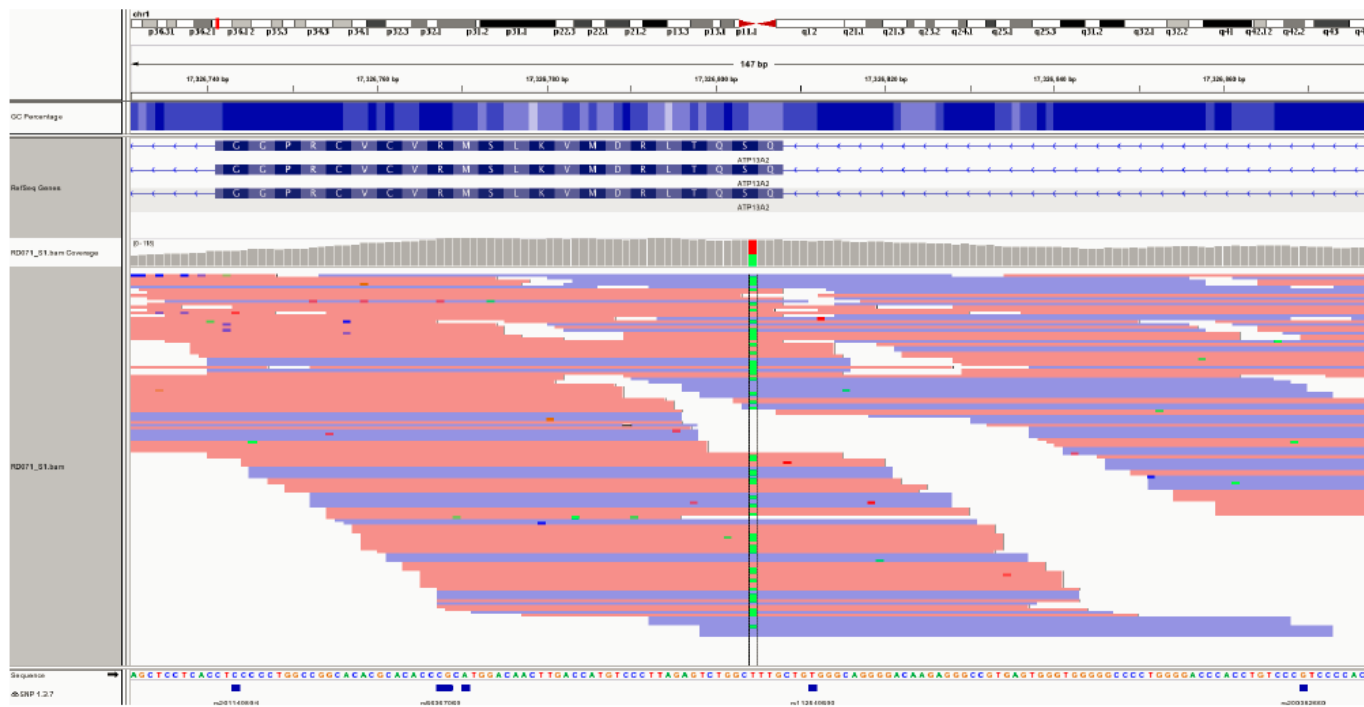
Panel za AD-PD (LRRK2, PARK2,
SNCA, PINK1, DJ1) ni pokazal
mutacije

Park-lokusi povezani z dednimi oblikami Parkinsonove bolezni

PARK-loci	Gene	Locus	Inheritance
<i>PARK1</i>	<i>SNCA</i>	4q21	AD
<i>PARK2</i>	<i>PRKN</i>	6q25	AR
PARK3	?	2p13	AD
<i>PARK4</i>	<i>SNCA</i>	4q21	AD
PARK5	UCHL1?	4p14	AD
<i>PARK6</i>	<i>PINK1</i>	1p35	AR
<i>PARK7</i>	<i>DJ-1</i>	1p36	AR
<i>PARK8</i>	<i>LRRK2</i>	12q21	AD
<i>PARK9</i>	<i>ATP13A2</i>	1p36	AR
PARK10	?	1p32	AD
PARK11	GIGYF2?	2q36	AD
PARK12	?	Xq	?
<i>PARK13</i>	<i>OMI/HTRA2</i>	2p13	AD
<i>PARK14</i>	<i>PLA2G6</i>	22q13.1	AR
<i>PARK15</i>	<i>FBX07</i>	22q12	AR
PARK16	?	1q32	SP
<i>PARK17</i>	<i>VPS35</i>		AD
<i>PARK18</i>	<i>EIF4G1</i>		AD

Park-lokusi povezani z dednimi oblikami Parkinsonove bolezni

PARK-loci	Gene	Locus	Inheritance
<i>PARK1</i>	<i>SNCA</i>	4q21	AD
<i>PARK2</i>	<i>PRKN</i>	6q25	AR
PARK3	?	2p13	AD
<i>PARK4</i>	<i>SNCA</i>	4q21	AD
PARK5	UCHL1?	4p14	AD
<i>PARK6</i>	<i>PINK1</i>	1p35	AR
<i>PARK7</i>	<i>DJ-1</i>	1p36	AR
<i>PARK8</i>	<i>LRRK2</i>	12q21	AD
<i>PARK9</i>	<i>ATP13A2</i>	1p36	AR
PARK10	?	1p32	AD
PARK11	GIGYF2?	2q36	AD
PARK12	?	Xq	?
<i>PARK13</i>	<i>OMI/HTRA2</i>	2p13	AD
<i>PARK14</i>	<i>PLA2G6</i>	22q13.1	AR
<i>PARK15</i>	<i>FBX07</i>	22q12	AR
PARK16	?	1q32	SP
<i>PARK17</i>	<i>VPS35</i>		AD
<i>PARK18</i>	<i>EIF4G1</i>		AD



ATP13A2:NM_022089:exon10:c.A844T:p.S282C, heterozigot

Variant not detected in general populations from 1000genomes or ESP6500 projects
 PhyloP conservation estimate: **Conserved**, MutationTaster prediction: **Damaging**

Eur J Paediatr Neurol. 2011 May;15(3):271-5. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.01.001. Epub 2011 Feb 12.

Juvenile parkinsonism associated with heterozygous frameshift ATP13A2 gene mutation.

Fong CY¹, Rolfs A, Schwarzbraun T, Klein C, O'Callaghan FJ.

Abstract

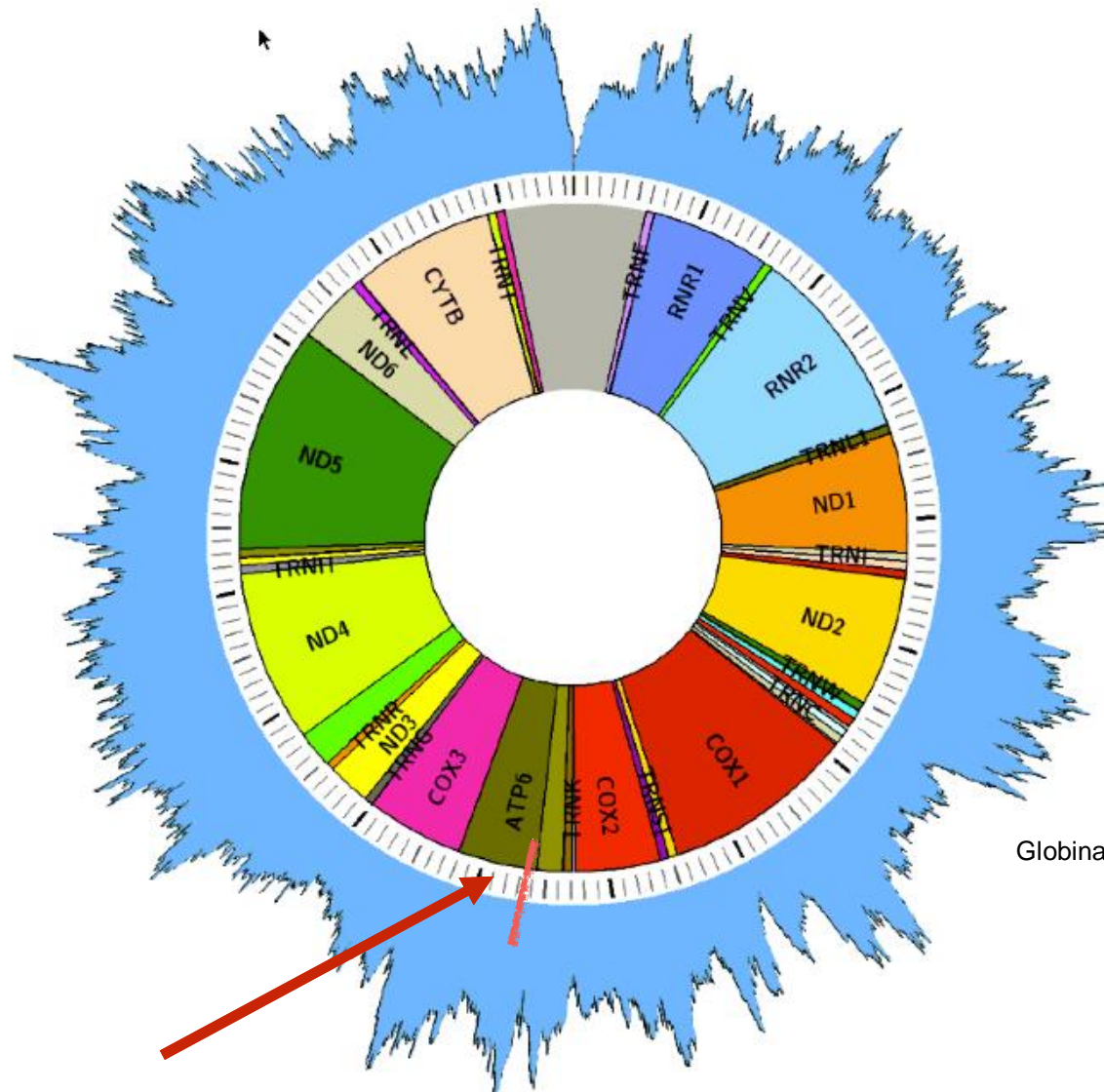
We report a case of levodopa-responsive juvenile parkinsonism (JP) associated with a heterozygous ATP13A2 gene frameshift mutation. The clinical phenotype of our case is more severe when compared with other published reports of symptomatic heterozygous ATP13A2 mutation carriers. To our knowledge, this is the youngest reported patient with JP associated with a heterozygous ATP13A2 mutation. Our findings expand the clinical phenotypic spectrum of JP associated with heterozygous ATP13A2 mutation.

Copyright © 2011 European Paediatric Neurology Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

PMID: 21316993 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Mutacije v mitohondrijskem genomu

- “Hipotonija ob rojstvu, pri 5 mesecih akutna dihalna stiska, metabolne krize
- “MRI glave in izvid mišične biopsije govorita v prid mitohondrijske bolezni
- “Biokemično presejanje (Nijmegen) ne pokažejo encimske motnje
- “Opravljen klinični eksom, ki ni pokazal jasne mutacije v jedrnem genomu....



Globina sekvenciranja

chrM:8993T>G (mutacija v genu za ATPazo6, v popolni homoplaziji)

Box Pathway to diagnosis of Leigh syndrome

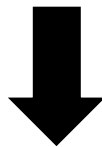
1. Medical history
 - ▶ Parental consanguinity, similar cases in the family, recurrent miscarriage
 - ▶ Disease onset/neurological deterioration after a period of metabolic stress (eg, infection, prolonged fasting, surgery, etc.)
 - ▶ Psychomotor regression/loss of acquired skills
 - ▶ Exclusion of differential diagnoses (perinatal asphyxia, kernicterus, carbon monoxide or methanol intoxication, thiamine deficiency, Wilson's disease, biotin-responsive basal ganglia disease, encephalitis, etc.)
2. Physical examination:
 - ▶ Symptoms suggestive of basal ganglia and/or brainstem dysfunction (dystonia, nystagmus, autonomic dysfunction, etc.)
 - ▶ Specific findings (sensorineural deafness, hypertrichosis, etc.)
3. Laboratory parameters:
 - ▶ Lactic acidosis/acidemia
 - ▶ Plasma amino acids (hyperalaninemia)
 - ▶ Urinary organic acids (pyruvate, lactate, citric acid cycle intermediates, 3-methylglutaconic acid, ethylmalonic acid)
 - ▶ Carnitine panel
 - ▶ General laboratory panel (liver/kidney parameters, creatinine kinase, ammonia level, etc.)
 - ▶ Metabolic parameters suggestive of other metabolic disorder?
4. MRI/magnetic resonance spectroscopy (MRS)
 - ▶ Symmetrical lesions suggestive of Leigh syndrome (basal ganglia, brain stem)
 - ▶ Lactate peak in MRS
 - ▶ Other/additional findings; indications for differential diagnoses?
5. Evaluation of findings and primary genetic analysis
 - ▶ If constellation of findings is suggestive of a specific genetic defect (ie, *SUCLA2*, *SERAC1*, *SURF1*)
6. Fibroblast culturing and/or muscle biopsy
 - ▶ Critical evaluation of symptoms and findings. Evidence strong enough for invasive procedure?
 - ▶ Proceeding with skin biopsy alone: infants below the age of 3 months, suspected pyruvate dehydrogenase complex deficiency, anaesthetic difficulties/critical clinical condition
 - ▶ Proceeding with skin biopsy and muscle biopsy: in unclear cases of patients ideally above the age of 3 months; suspected mitochondrial DNA mutations
7. Re-evaluation of findings and genetic diagnostics
 - ▶ Mitochondrial DNA screening if oxidative phosphorylation (OXPHOS) defect seems tissue specific; *POLG* gene mutations have to be taken into account
 - ▶ Screening of candidate nuclear genes if OXPHOS defect seems ubiquitous
 - ▶ Whole exome sequencing should be considered in unclear cases

Pacientka s sumom na Ehlers-Danlos sindrom tip IV (vaskularni tip)

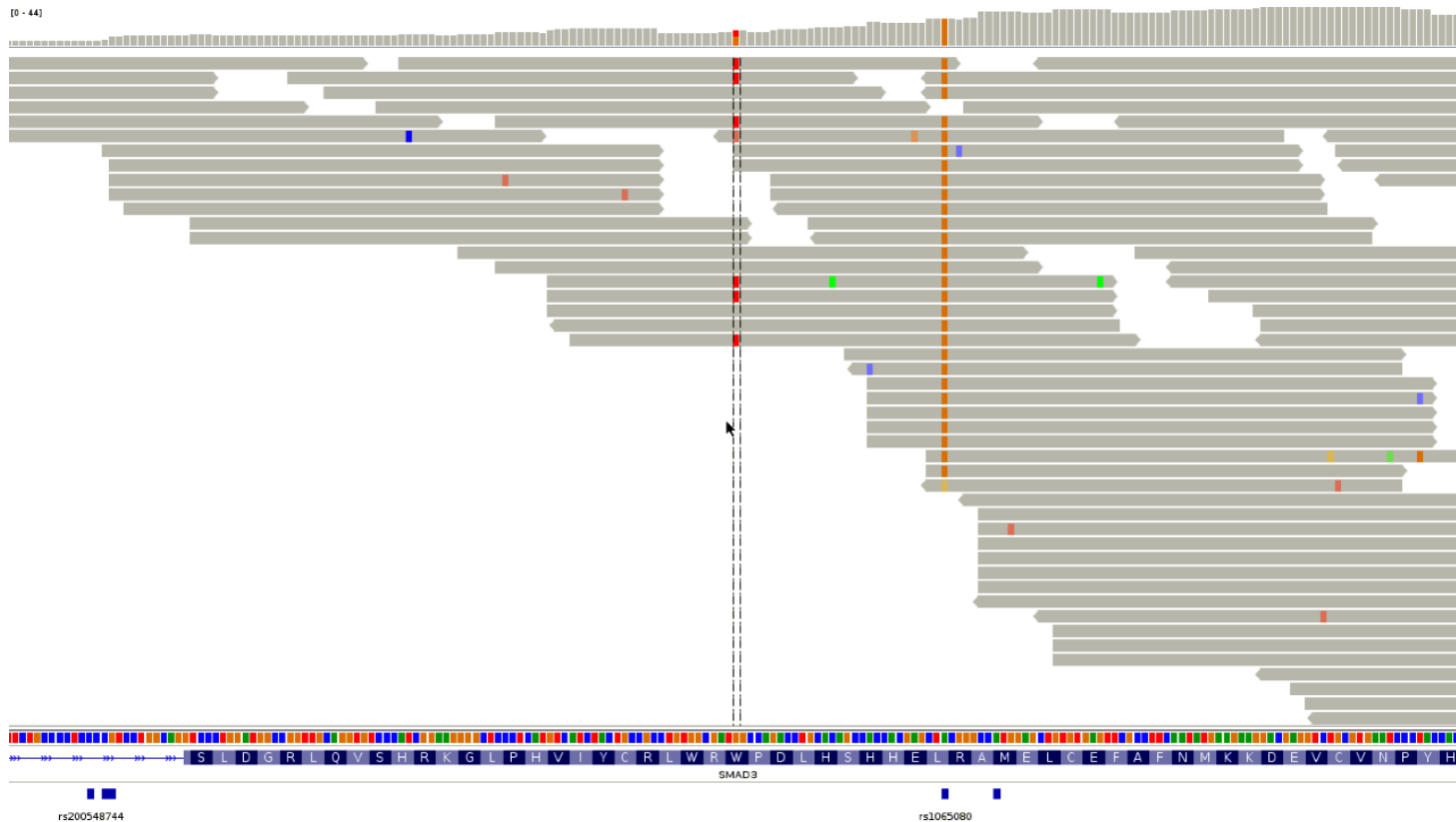
Klinična prezentacija:

Masivna krvavitev po porodu
Anevrizme ztevilnih arterij (vključno s a. carotis in a. iliaca)
Kožna biopsija ne potrjuje diagnostične hipoteze EDS

Nejasna diagnoza



Klinično eksomsko sekvenciranje (>4.500 genov)
Ni mutacije v COL3A1 genu (povezanem z EDS IV)



Heterozygous predicted pathogenic variant in the SMAD3 gene

Gene	Genome position (hg19)	dbSNP v138	mRNA change	Protein alteration	Mutation type	Zygoty
SMAD3	chr15:g.67457307G>T	Novel	NM_005902.3: c.281G>T	NP_005893.1: p.(Trp94Leu)	MISSENSE	Heterozygous

SMAD3 is associated with **Loeys-Dietz syndrome**

Loeys-Dietz syndrome

CATEGORY	SUBCATEGORY	FEATURES
Inheritance	-	Autosomal dominant
Head and Neck	Eyes	Hypertelorism [EoM image]
	Mouth	Abnormal uvula High-arched palate Cleft palate (rare)
	Teeth	Dental malocclusion
Cardiovascular	Heart	Mitral valve prolapse Mitral valve regurgitation Aortic insufficiency Left ventricular hypertrophy Atrial fibrillation Pulmonary valve stenosis (rare)
	Vascular	Aortic aneurysm Aortic dissection Arterial aneurysm Arterial tortuosity Persistent ductus arteriosus (rare) Varices Veins, spider

<http://www.omim.org/clinicalSynopsis/613795>

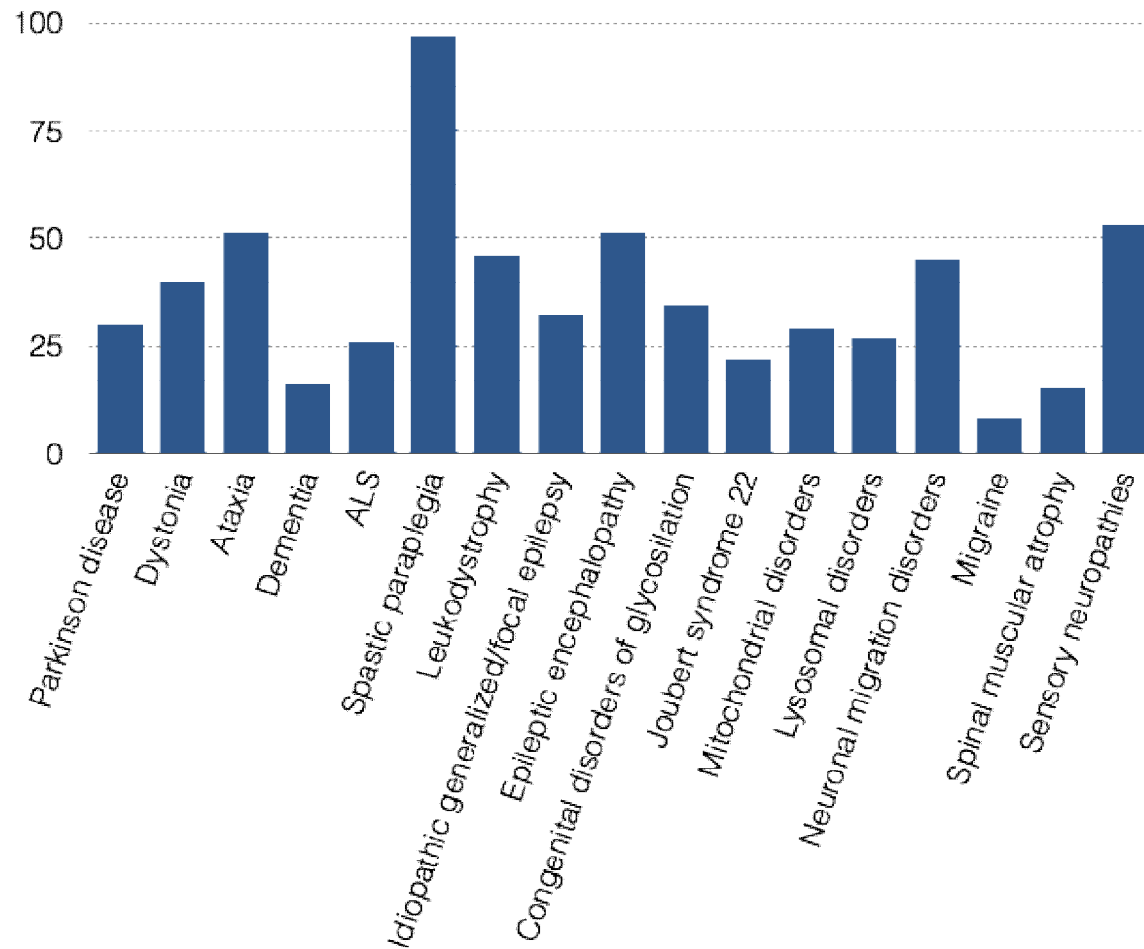
Eksomsko sekvencioniranje pri duševni prizadetosti (Nature Genetics 2010;42.1109)

Table 2 Overview of all *de novo* variants identified by exome sequencing in ten individuals with unexplained mental retardation

Gene	Trio	Sex ^a	NM number	cDNA level change	Protein level change	PhyloP score	Grantham score	Probability of being observed in dbSNP ^b	Probability of being observed in HGMD ^b	Gene function
<i>De novo</i> mutations										
<i>DYNC1H1</i>	1	M	NM_001376	c.11465A>C	p.His3822Pro	5.5	77	0.20	0.80	Retrograde axonal transporter; interacts with <i>PAFAH1B1</i> (mutation of which causes lissencephaly, a neurodevelopmental disorder)
<i>ZNF599</i>	1	M	NM_001007248	c.532C>T	p.Leu187Phe	-1.5	22	1.00	2.65×10^{-4}	Unknown
<i>RAB39B</i>	2	M	NM_171998	c.557G>A	p.Trp186X	4.8	-	-	-	Known X-linked mental retardation gene
<i>YY1</i>	3	M	NM_003403	c.1138G>T	p.Asp380Tyr	6.9	160	2.27×10^{-6}	1.00	Ubiquitously expressed transcription factor; mouse knockdown results in growth retardation, neurulation defects and brain abnormalities; interacts with <i>MECP2</i> , a known mental retardation gene
<i>BPIL3</i>	3	M	NM_174897	c.887G>A	p.Arg269His	0.5	29	0.97	0.03	Innate immune response
<i>PGA5</i>	4	F	NM_014224	c.1058T>C	p.Val353Ala	0.7	64	0.84	0.16	Precursor of pepsin
<i>DEAF1</i>	5	M	NM_021008	c.683T>G	p.Ile228Ser	4.9	142	0.01	0.99	Transcription factor; regulator of 5-HT1A receptor in the brain; mouse knockout causes neural tube defects
<i>CIC</i>	6	M	NM_015125	c.1474C>T	p.Arg492Trp	2.6	101	0.46	0.54	Granule cell development in central nervous system
<i>SYNGAP1</i>	8	F	NM_006772	c.998_999del	p.Val333AlafsX	3.3	-	-	-	Known autosomal dominant mental retardation gene
X-linked inherited mutations										
<i>JARID1C</i>	10	M	NM_001146702	c.1919G>A	p.Cys640Tyr	5.1	194	2.09×10^{-6}	1.00	Known X-linked mental retardation gene

^aSex of proband, with M for male and F for female. ^bVisual representation of probabilities are provided in **Supplementary Figure 5**. Grantham scores for nonsense (in *RAB39B*) and frameshift mutations (in *SYNGAP1*) could not be calculated.

Panelni testi za izbrane nevrolozke bolezni



Diagnoza pred NGS testiranjem

Nespecifična mentalna retardacija

Neopredeljena ataksija

Pospešeno staranje neznane etiologije

Sum na Ehlers-Danlos-ov sindrom

Neopredeljena ledvična bolezen

Kognitivno nazadovanje neznane etiologije

Multiple razvojne nepravilnosti: neopredeljene

Diagnoza po NGS testiranju

Coffin-Siris sindrom

Boucher-Neuhauser sindrom

Hutchinson-Gilford progerija

Loeys-Dietz sindrom

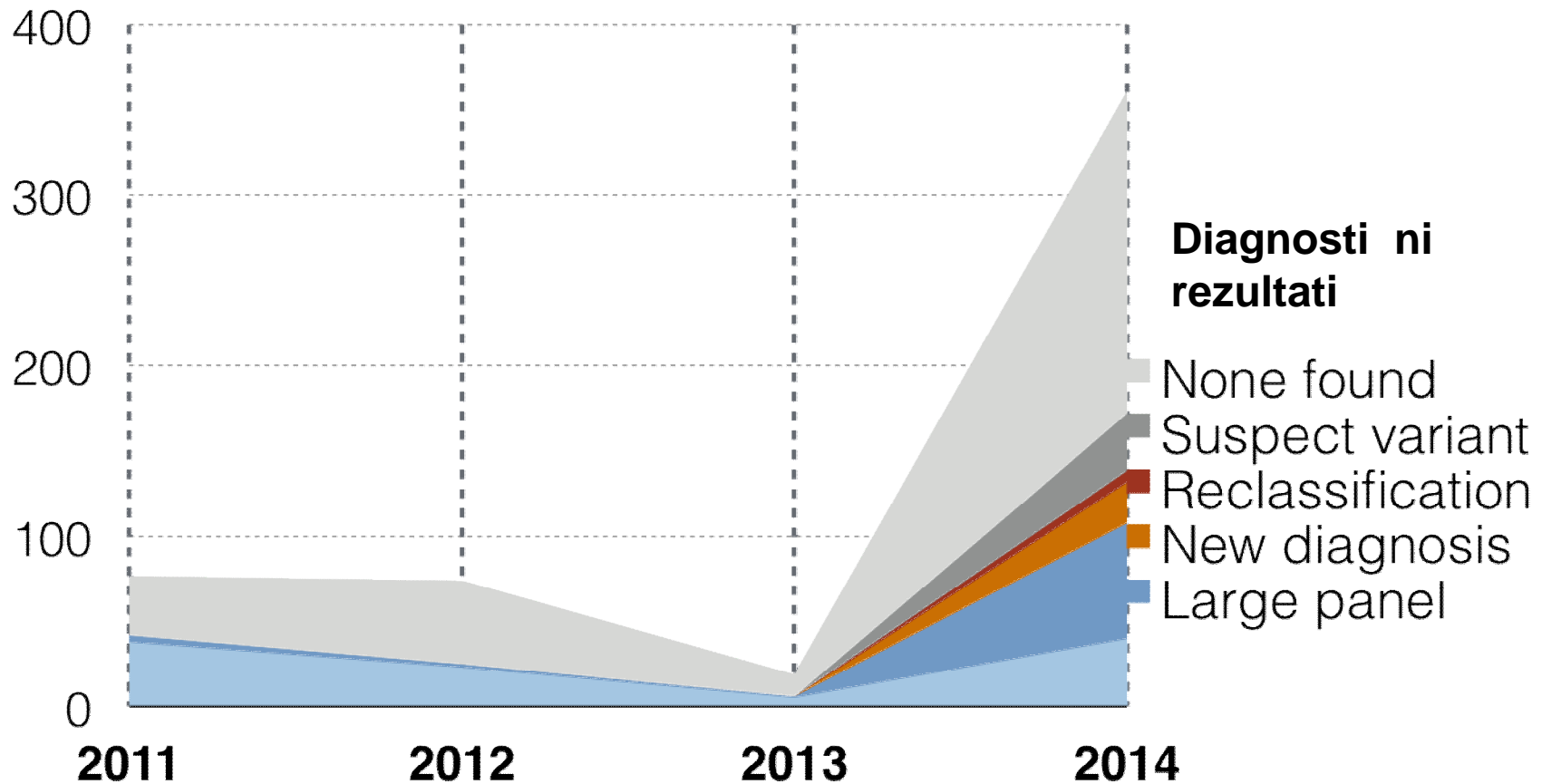
Schimke imunokostna displazija

Rettov sindrom

Sotos sindrom

Specific gene alterations

Diagnosti ni izplen NGS diagnostike



Diagnostika v tujini

KIMG diagnostika

Informirani pristanek

Informirani pristanek za preiskavo s sekvenciranjem nove generacije	
1. Preiskovanec	Zakoniti skrbnik
Ime in priimek	Ime in priimek
Datum rojstva	Datum rojstva
Nadov	Nadov
Mesto	Mesto
Država	Država
Telefonska številka	Telefonska številka
2. Izpolni preiskovanec ali zakoniti skrbnik:	
<p>1. Strinjam se, da se vzorec DNK, ki pripada meni / mojemu otroku / osebi pod mojim zakonitim skrbstvom, shrani in analizira z metodo sekvenciranja nove generacije za naslednjo bolezen:</p> <p>_____</p> <p>2. Zavedam se, da lahko izvid sekvenciranja nove generacije pojasni vzrok moje trenutne bolezni, oz. bolezni mojega otroka. Razumem, da preiskava vključuje tudi določanje zaporedja genov, ki niso neposredno povezani z mojo boleznijo. Zavedam se, da bodo v izvidu poročani le rezultati za gen oziroma gene, ki je oziroma so vzročno povezani z mojo boleznijo.</p> <p>3. Zavedam se, da medicinsko znanje o funkciji genov in njihovem vplivu na bolezen stalno napreduje. Razumem, da moj izvid temelji na podatkih, dostopnih v času testiranja in da se lahko v prihodnosti njegov pomen spremeni. Sprememba v genu je tako lahko opredeljena kot sprememba neznanega pomena, a se kasneje odkrije, da lahko pomeni vzrok za nastanek bolezni. V primeru nejasnih izvidov sekvenciranja nove generacije priporočamo, da dve leti po prejemu izvidov ponovno kontaktirate svojega zdravnika.</p> <p>4. Razumem, da bodo podatki pridobljeni z sekvenciranjem nove generacije pri vzorcu DNK shranjeni na Kliničnem inštitutu za medicinsko genetiko, UKC Ljubljana. Razumem, da je možno, da bodo informacije odkrite z eksomskim sekvenciranjem v anonimni obliki in omejenem obsegu lahko shranjene v bazi vzorcev na Kliničnem inštitutu za medicinsko genetiko in objavljene v mednarodni medicinski literaturi. V omenjenih objavah ne bo nobenih podatkov, ki bi lahko omogočili mojo identifikacijo ali identifikacijo mojega otroka.</p> <p>5. V primeru, da s preiskavo znanih genov, povezanih z mojo boleznijo, ni mogoče pojasniti vzroka bolezni, soglašam s preiskavo celotnega eksoma – eksomsko sekvenciranje.</p> <p style="text-align: center;">DA / NE</p> <p>Zavedam se, da lahko izvid eksomskega sekvenciranja vsebuje tudi podatke o drugih genih in boleznih, ki bi lahko imele jasen in takojšen medicinski pomen za moje zdravje ali zdravje moje družine ne glede na povezavo s sedanjimi zdravstvenimi težavami (naključne najdbe). Razumem, da bom v primeru morebitnih naključnih najdb, ki bodo ocenjene kot medicinsko pomembne, o tem obveščen.</p> <p>6. Razumem, da imam možnost, da to privolitve v kateremkoli trenutku umaknem, brez da bi to vplivalo na mojo medicinsko obravnavo ali obravnavo mojega otroka.</p> <p>7. Pri genetskem posvetu sem imel/a možnost vprašati dodatna vprašanja v zvezi s preiskavo in sem s pojasnili dobil/a zadovoljive informacije o preiskavi.</p>	
Podpis	Datum
3. Izpolni zdravnik	
<p>_____ sem informiral bolnika/starša/zakonnega zastopnika bolnika o rezultatih in omejitvah sekvenciranja nove generacije. Predstavil/a sem posledice in postopke povezane s testiranjem ter hranjenjem podatkov bolnika.</p>	
Podpis	Datum

- ~ Razjasnitev informacije, ki bo posredovana v rezultatu in možnost **nepriakovanih najdb**
- ~ Poročanje o genetskih variantah z **neznanim pomenom**
- ~ Shranjevanje podatkov

Naklju ne najdbe

Genet Med. 2013 July ; 15(7): 565–574. doi:10.1038/gim.2013.73.

ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing

Robert C. Green, MD, MPH^{1,2}, Jonathan S. Berg, MD, PhD³, Wayne W. Grody, MD, PhD^{4,5,6}, Sarah S. Kalia, ScM, CGC¹, Bruce R. Korf, MD, PhD⁷, Christa L. Martin, PhD, FACMG⁸, Amy McGuire, JD, PhD⁹, Robert L. Nussbaum, MD¹⁰, Julianne M. O'Daniel, MS, CGC¹¹, Kelly E. Ormond, MS, CGC¹², Heidi L. Rehm, PhD, FACMG^{2,13}, Michael S. Watson, MS, PhD, FACMG¹⁴, Marc S. Williams, MD, FACMG¹⁵, and Leslie G. Biesecker, MD¹⁶

TABLE

Phenotype	MIM - Disorder	PMID -GeneReviews Entry	Age of Onset	Gene	MIM - Gene	Inheritance*	Variants to Report [#]
Hereditary Breast and Ovarian Cancer	604370, 612555	20301425	Adult	<i>BRCA1</i>	113705	AD	KP & EP
				<i>BRCA2</i>	600185		
Li-Fraumeni Syndrome	151623	20301488	Child/adult	<i>TP53</i>	191170	AD	KP & EP
Peutz-Jeghers Syndrome	175200	20301443	Child/adult	<i>STK11</i>	602216	AD	KP & EP
Lynch Syndrome	120435	20301390	Adult	<i>MLH1</i>	120436	AD	KP & EP
				<i>MSH2</i>	609309		
				<i>MSH6</i>	600678		
				<i>PMS2</i>	600259		
Familial adenomatous polyposis	175100	20301519	Child	<i>APC</i>	611731	AD	KP & EP
MYH-Associated Polyposis; Adenomas, multiple colorectal, FAP type 2; Colorectal adenomatous polyposis, autosomal recessive, with pilomatricomas	608456, 132600	23035301	Adult	<i>MUTYH</i>	604933	AR**	KP & EP
Von Hippel Lindau syndrome	193300	20301636	Child/adult	<i>VHL</i>	608537	AD	KP & EP
Multiple Endocrine Neoplasia Type 1	131100	20301710	Child/adult	<i>MEN1</i>	613733	AD	KP & EP
Multiple Endocrine Neoplasia Type 2	171400, 162300	20301434	Child/adult	<i>RET</i>	164761	AD	KP
Familial Medullary Thyroid Cancer (FMTC)	1552401	20301434	Child/adult	<i>RET</i>	164761	AD	KP
				<i>NTRK1</i>	191315	Suspected AD	
PTEN Hamartoma Tumor Syndrome	153480	20301661	Child	<i>PTEN</i>	601728	AD	KP & EP
Retinoblastoma	180200	20301625	Child	<i>RB1</i>	614041	AD	KP & EP
Hereditary Paranglioma-Pheochromocytoma Syndrome	168000 (PGL1)	20301715	Child/adult	<i>SDHD</i>	602690	AD	KP & EP
	601650 (PGL2)			<i>SDHAF2</i>	613019		KP
	605373 (PGL3)			<i>SDHC</i>	602413		KP & EP
	115310 (PGL4)			<i>SDHB</i>	185470		
Tuberous Sclerosis Complex	191100, 613254	20301399	Child	<i>TSC1</i>	605284	AD	KP & EP
				<i>TSC2</i>	191092		
WT1-related Wilms tumor	194070	20301471	Child	<i>WT1</i>	607102	AD	KP & EP
Neurofibromatosis type 2	101100	20301380	Child/adult	<i>NF2</i>	607379	AD	KP & EP
EDS - vascular type	130050	20301667	Child/adult	<i>COL3A1</i>	120180	AD	KP & EP

Komercializacija genetskih testov – stanje v Sloveniji

Genetski testi direktno do potrošnika – DTC (direct to consumer genetic testing)

- Testi s klinično uporabnostjo:
 - NIPT
 - Monogenske dedne bolezni (BRCA 1 in BRCA 2)
- Testi, povezani z drugimi zdravstvenimi informacijami:
 - Kompleksne bolezni
 - Odgovor na terapijo s farmacevtskimi učinkovinami
- Drugi testi
 - nutrigenetski testi, testi sorodstvenih vezi, testi specifičnih osebnostnih potez,...

Potencialne bolezni



Celoten načrt našega organizma je zapisan v genih. Ti odločajo o zgradbi in delovanju našega telesa. Če smo podedovali pomembno napako v genetskem zapisu, bomo zboleli zaradi genetske bolezni. Odkrivanje takšnih napak je danes naloga zdravnikov. V genih pa so zapisana tudi naša nagnjenja za razvoj mnogih bolezni. Pri nastanku teh bolezni igrajo pomembno vlogo dejavniki okolja, zato lahko na njihov nastanek pogosto vplivamo sami. Naloga GenePlaneta je

iskanje pomembnih genetskih variant in ocena tveganja za razvoj posamezne bolezni. Z našo informacijo lahko spremenite način življenja in preprečite razvoj bolezni, ki ste jim najbolj izpostavljeni. Kadar pa to ni mogoče, lahko s pravočasnimi preventivnimi pregledi bolezni odkrijete še v času, ko je zdravljenje uspešno.

[Alzheimerjeva bolezen](#)
[Ankilozirajoči spondilitis](#)

[Asthma](#)

[Aterosklerotična bolezen koronarnih arterij](#)

[Atrijska fibrilacija](#)

[Bipolarna motnja](#)

[Celiakija](#)

[Crohnova bolezen](#)

[Depresija](#)

[Disleksija](#)

[Dolgi interval QT](#)

[Kožna luskavica ali psoriaza](#)

[Multipla skleroza](#)

[Periferna arterijska bolezen](#)

[Pljučni rak](#)

[Povišan krvni tlak](#)

[Rak dojke](#)

[Rak maternične sluznice](#)

[Rak prostate](#)

[Rvmatoidni artritis](#)

[Sindrom nemirnih nog](#)

[Sladkorna bolezen tipa 1](#)

[Sladkorna bolezen tipa 2](#)

[Starostna degeneracija rumene pege](#)

[Žolčni kamni](#)

◀ Potencialne bolezni

Reakcije na zdravila

Lastnosti in talenti

Predniki

Vas zanima ...

... [kako poteka analiza?](#)

... [kakšne so prednosti GenePlaneta?](#)

... [kakšne so naše vrednote?](#)

NAROČI DNK TEST



MOŠKI

Osebná genetská analýza z medicínským posvetom za moške



Paket moški vsebuje pregled preko 70 mest na vašem genomu ter vam razkriva vašo genetsko tveganje za 11 najpogostejših bolezní sodobnega časa.

- Alzheimerjeva bolezen
- Atrijska fibrilacija
- Kožni rak
- Hipertenzija
- Sladkorna bolezen tipa 1
- Sladkorna bolezen tipa 2
- Astma
- Crohnova bolezen
- Rak na pljučih
- Rak prostate
- Srčni infarkt
- Žolčni kamni

Poleg genetskih analiz za bolezni, ki so v paketu, lahko stranka izbere še DNK analizo za 3 bolezni po izbiri iz spodaj navedenih bolezni:

- Celiakija
- Levkemija
- Kronična odpoved ledvic
- Moždanska kap
- Multipla skleroza
- Periferna arterijska bolezen
- Revmatoidni artritis
- Rak debelega črevesa in danke
- Starostna degradacija rumene pege

www.dnk-analiza.si



ŽENSKA

Osebná genetská analýza z medicínským posvetom za ženske



Paket ženska vsebuje pregled preko 70 mest na vašem genomu ter vam razkriva vašo genetsko tveganje za 11 najpogostejših bolezní sodobnega časa.

- Alzheimerjeva bolezen
- Atrijska fibrilacija
- Kožni rak
- Hipertenzija
- Sladkorna bolezen tipa 1
- Sladkorna bolezen tipa 2
- Astma
- Kožna luskavica
- Multipla skleroza
- Starostna degradacija rumene pege
- Rak jajčnikov
- Rak dojke

Poleg genetskih analiz za bolezni, ki so v paketu, lahko stranka izbere še DNK analizo za 3 bolezni po izbiri iz spodaj navedenih bolezni:

- Celiakija
- Crohnova bolezen
- Hipertenzija
- Levkemija
- Kronična odpoved ledvic
- Moždanska kap
- Periferna arterijska bolezen
- Rak debelega črevesa in danke
- Revmatoidni artritis
- Srčni infarkt
- Žolčni kamni

www.dnk-analiza.si



MANAGER

Osebná genetská analýza z medicínským posvetom

Managerska DNK analýza vsebuje pregled skoraj 150 mest na vašem genomu, vključenih v 30 analiz. Sestavljena je iz dveh tematskih sklopov, v katerih boste izvedeli, kako se odzivite na določena zdravila in se seznanili z vašo genetsko obremenjenostjo za krvožilne, rakaste in druge bolezni.

Posamezne analýze vas bodo na pregleden in intuitiven način vodile od splošnih informacij, preko vaših osebnih rezultatov, do zdravstvenega nasveta in preventivnih ukrepov. Omogočile vam bodo, da zmanjšate tveganje za razvoj bolezni, oziroma da z zgodnjimi preventivnimi pregledi poskrbite za pravočasno odkrivanje in zgodnje zdravljenje bolezni.

- Alzheimerjeva bolezen
- Astma
- Atrijska fibrilacija
- Celiakija
- Crohnova bolezen
- Hipertenzija
- Kožni rak
- Levkemija
- Kronična odpoved ledvic
- Moždanska kap
- Multipla skleroza
- Periferna arterijska bolezen
- Revmatoidni artritis
- Rak debelega črevesa in danke
- Sladkorna bolezen tipa 1
- Sladkorna bolezen tipa 2
- Starostna degradacija rumene pege
- Žolčni kamni

- Srčni infarkt
 - Varfarin
 - Statini
 - ACE inhibitorji
 - Metformin
 - Omeprazol in klopidozel
 - Perindrolil
 - Fluoracil
 - Azatioprin
- Za žensko še:
- Rak dojk
 - Rak jajčnikov
- Za moškega še:
- Rak na pljučih
 - Rak prostate

www.dnk-analiza.si





ENOSTAVNO

Produkte podjetja GenePlanet naročite preko spletne strani ali nas pokličete na telefonsko številko 059 25 11 11. Za analizo je potreben zgolj vzorec vaše sline, ki jo povsem enostavno oddate v zbiralnik sline, ki vam ga pošljemo po pošti.



KVALITETNO

V analize so vključeni genetski označevalci, ki so se v raziskavah izkazali za dokazano zanesljive. Analizo DNK izvajamo v laboratoriju, ki deluje v skladu z ISO standardom 9001 in ima vse potrebne akreditacije, pri tem pa uporabljamo najsodobnejšo tehnologijo podjetja Illumina.



VARNO

GenePlanet zagotavlja popolno anonimnost in varnost strank, saj je biološki vzorec opremljen le z unikatno identifikacijsko kodo. Po zaključeni analizi biološki vzorec v določenem roku ustrezno uničimo.



STROKOVNO

Vsi produkti so zasnovani v skladu s sodobnimi smernicami in pravili priprave genetskih testov. Za njihovo kakovost in strokovno izvedbo skrbi izkušena ekipa strokovnjakov s področij biotehnologije, farmacije, biokemije, medicine, nutricionistike, informatike in drugih sorodnih področij.

Preprečite najpogostejša obolenja sodobnega časa: diabetes, srčno-žilna obolenja, infarkt in druga!

DNK analiza LifeGenetics Baby ponuja analizo **najpomembnejših genov, povezanih z vodilnimi vzroki smrtnosti na svetu**. Sodoben življenjski tempo zaposlenemu človeku namreč ne omogoča, da bi natančno prisluhnil otrokovemu telesu in ugotovil njegove potrebe. Odkrije jih lahko DNK analiza genskega zapisa ter temu ustrezna prilagoditev prehrane in življenjskega sloga. Na ta način lahko nekatera obolenja, kot so **srčno-žilne bolezni, diabetes tipa II, osteoporoza in druga, celo preprečimo**.

Izboljšanje prehrane in življenjskega sloga, kot ga zahtevajo otrokovi geni

Ljudje smo si različni!

V 99,9 % smo si vsi enaki. DNK analiza Baby **pa preučuje in interpretira del tistih 0,1 % genov, ki nas dela edinstvene**. Za zagotovitev kakovostne in celovite genetske slike telesa pri tem analiziramo kar 80 genskih variacij, s čimer se DNK analiza Baby uvršča med najboljše nutrigenomske DNK analize na svetu. **Vsaka DNK analiza je pripravljena in natisnjena le za posamezno testirano osebo in je zato povsem personalizirana**, saj splošna priporočila za zdravo življenje niso enako primerna za vse ljudi.

GENETSKA ANALIZA TRIGLAV DNK

Namen genetske analize Triglav DNK

Poznavanje lastnih genov in napotki zdravnika specialista posamezniku omogočajo, da z ustrezno spremembo življenjskega sloga morda prepreči nastanek bolezni oz. laže nadzoruje njen razvoj.

Kaj je genetska analiza Triglav DNK in kaj vključuje

Genetska analiza Triglav DNK zajema:

- analizo DNK posameznika, na osnovi katere se ugotavlja njegova genetska nagnjenost k naslednjim boleznim:
 - 1 Alzheimerjeva bolezen,
 - 2 atrijska fibrilacija,
 - 3 dolg interval QT,
 - 4 hipertenzija,
 - 5 kožni rak,
 - 6 kronična limfocitna levkemija,
 - 7 ledvična odpoved,
 - 8 možganska kap,
 - 9 multipla skleroza,
 - 10 novotvorbe,
 - 11 Parkinsonova bolezen
 - 12 periferna atrijska bolezen,
 - 13 rak debelega črevesa,
 - 14 rak dojke (Ž),
 - 15 rak jajčnikov (Ž),
 - 16 rak mehurja,
 - 17 rak na pljučih,
 - 18 rak na prostati (M),
 - 19 rak želodca,
 - 20 srčni infarkt,
 - 21 srčno-žilne bolezni.
- izpis rezultatov z napotki o bolezenskih znakih ter preventivnih ukrepah; in
- genetsko svetovanje zdravnika specialista.

[Informativni izračuni](#) >[Sklenitev zavarovanja](#) >[Spletna poslovalnica i.triglav](#) >[Naročilo zastopnika](#) >[Prijava škode](#) >[Asistenčni center](#) >

AKTUALNO >



9. 5. 2013

[Pravila in pogoji nagradnih iger na Facebooku](#)

7. 5. 2013

[Spoznajte mlade upe, za katere bomo v prihodnosti držali pesti](#)

SVETUJEMO >

[Zavarovanje za škodo, ki jo povzroči toča](#)

GENETSKA ANALIZA TRIGLAV DNK V SKLOPU DODATNEGA ZAVAROVANJA HUJŠIH BOLEZNI IN POŠKODB

Genetsko analizo Triglav DNK za otroke si zagotovite s sklenitvijo razširjenega paketa Dodatnega zavarovanja hujših bolezni in poškodb, ki vključuje naslednja zavarovanja in kritja:

za zavarovane osebe

za otroke zavarovane osebe

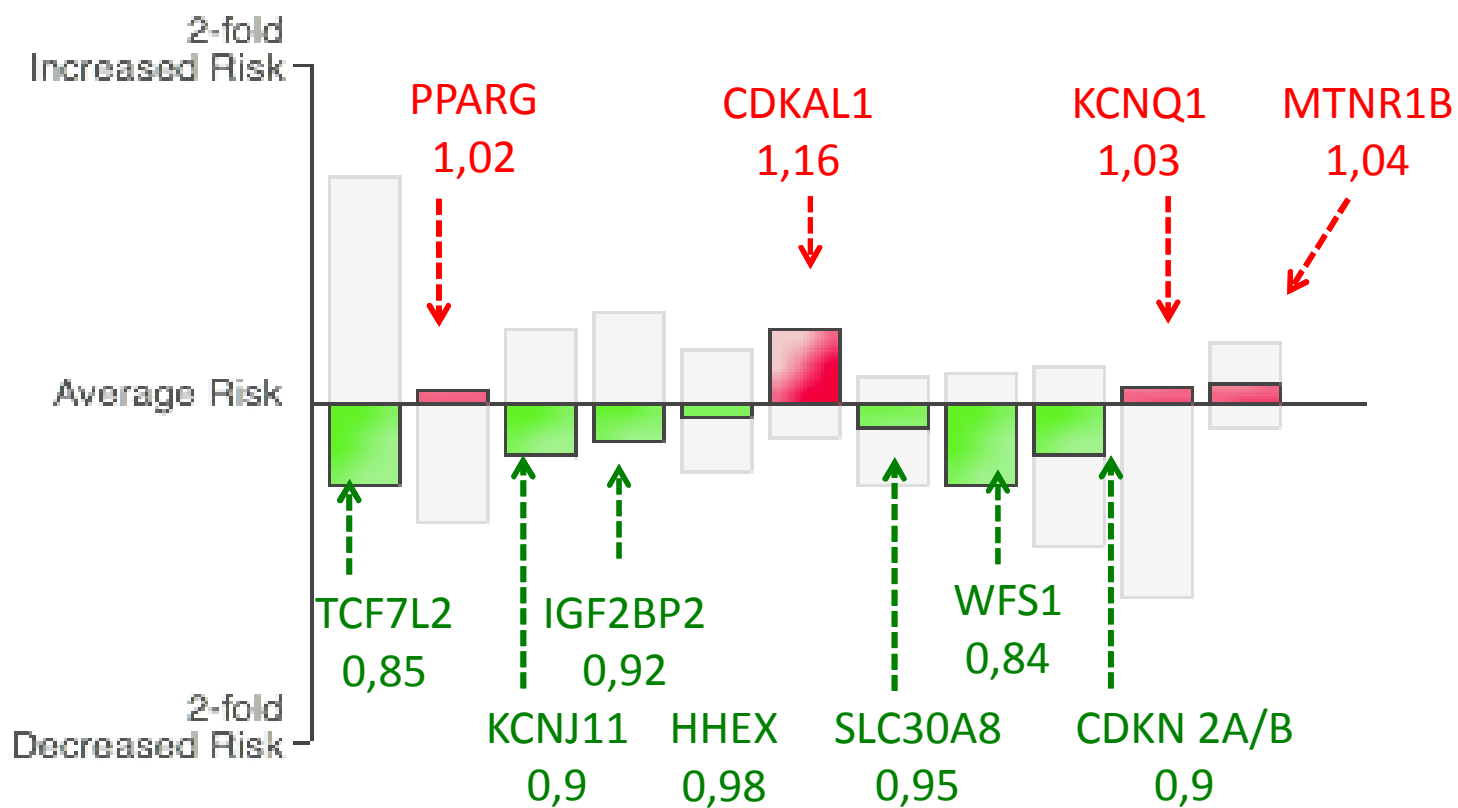
- a) zavarovanje za 23 hujših bolezni in poškodb, c) zavarovanje za 20 hujših bolezni in poškodb,
b) [Drugo zdravniško mnenje](#); d) genetska analiza Triglav DNK.
-

Če zavarovana oseba zboli za katero izmed 23 hujših bolezni in poškodb (z izjemo izplačila v primeru hujše poškodbe glave ali opeklin) in pride do izplačila zavarovalne vsote iz tega naslova, **so otroci zavarovane osebe** upravičeni do izdelave genetske analize Triglav DNK.

Kakšen je postopek

- Ob izplačilu (kot zgoraj navedeno) zavarovano osebo seznanimo z možnostjo izdelave genetske analize Triglav DNK za njene otroke in jo povabimo k predložitvi seznama otrok, ki želijo to pravico uveljaviti.
- Upravičencem do genetske analize Triglav DNK pošljemo pisno potrditev jamstva in nadaljnje napotke.
- Upravičenec se z dokazilom o jamstvu obrne na izvajalca genetske analize (Inštitut za DNK analize), s katerim podpiše soglasje in mu da vzorec za analizo.
- Ko je genetska analiza opravljena, upravičenec prejme vabilo na posvet pri zdravniku, ki ga seznanj z rezultati in mu preda pisno kopijo analize.

Tveganje za sladkorno bolezen tip 2



Mnenje Strokovnega sveta za medicinsko genetiko o genetskih preiskavah in komercializaciji genetskih preiskav v Sloveniji

Nataša Teran, Anamarija Brezigar, Nadja Kokalj Vokač, Borut Peterlin, Daniel Petrovič, Karin Writzl

Strokovno ozadje

Medicinska genetika je v zadnjih desetletjih ena najhitreje napredujočih vej medicine. Napredek je viden zlasti na področju genetskega diagnostičnega testiranja; genetski testi se v medicini ponujajo v podporo medicinski diagnostiki, v predrojstni diagnostiki v smislu primarnega preprečevanja bolezni in v predsimpltomatski diagnostiki v smislu sekundarnega preprečevanja bolezni. Ker gre pri genetski diagnostiki za posebej občutljivo področje medicinskega testiranja, so številne mednarodne strokovne in družbene organizacije (Svet Evrope, OECD) objavile smernice in priporočila glede izvajanja genetskih preiskav. Smernice in priporočila definirajo pogoje, ki zagotavljajo kakovostno izvajanje in interpretacijo genetskih testov ter posredovanje genetskih informacij pacientom.

Pregled pomembnih strokovnih podatkov

Genetski testi z visoko napovedno vrednostjo

V zadnjih dveh desetletjih je bilo odkritih veliko število genov, ki so vzrok ali predstavljajo tveganje za razvoj različnih bolezni. Z omenjenimi odkritji je povezan tudi razvoj molekularno-diagnostičnih testov z visoko napovedno vrednostjo za različne monogenskih bolezni (nj

ISIS 2014, avgust

dragocen medicinski dia; odkrivanje vzroka bolezni, hkrati pa omogočajo identifikacijo sorodnikov z visokim tveganjem za obolenje in pristop k preprečevanju bolezni v okviru načrtovanja nosečnosti.



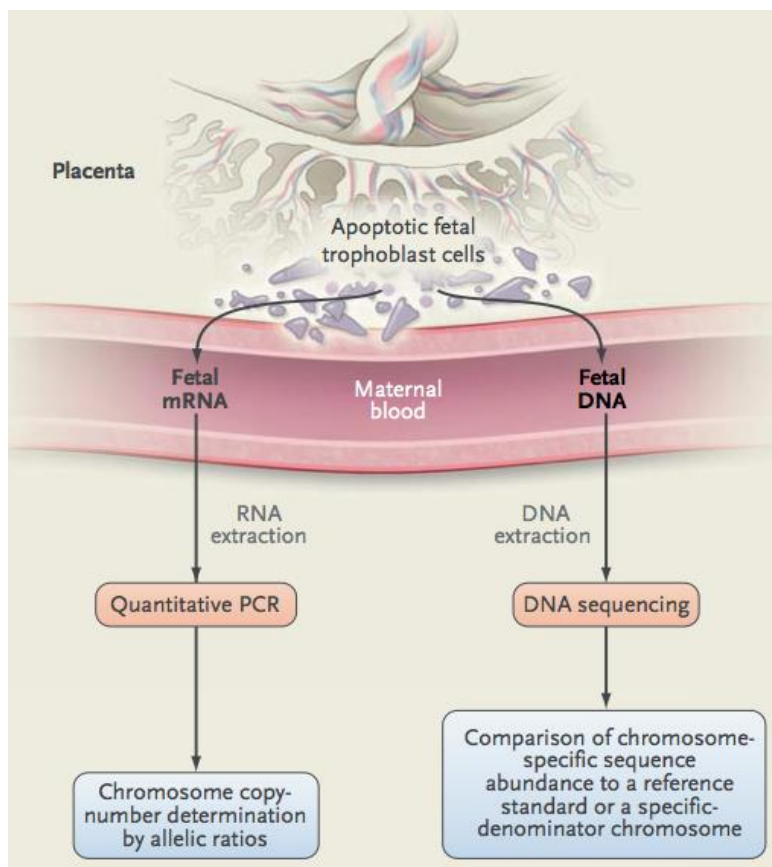
MNENJE O GENETSKIH PREISKAVAH IN KOMERCIALIZACIJI GENETSKIH PREISKAV V SLOVENIJI (RSK ZA MEDICINSKO GENETIKO)

- Genetske preiskave v zdravstvene namene se lahko ponujajo le, kadar obstaja medicinski razlog za genetsko testiranje (in ne primarno v tržne namene) pod sledečimi pogoji:
 - izvajalec ima dovoljenje Ministrstva za zdravje za dejavnost na področju laboratorijske medicinske genetike in ima zagotovljen notranji in zunanji nadzor kontrole kvalitete,
 - izvajalec ima zaposlene ustrezne strokovnjake na področju medicinske genetike (specialist laboratorijske medicinske genetike oz. v prehodnem obdobju ustrezno usposobljeni strokovnjaki, zaposleni v okviru genetskih ustanov, ki so pod nadzorom Ministrstva za zdravje),
 - slednja pogoja veljata tudi v primeru, ko se genetska diagnostika ne izvaja v ustanovi izvajalca in se biološki vzorec pošilja v diagnostiko v drug slovenski ali mednarodni laboratorij.

MNENJE O GENETSKIH PREISKAVAH IN KOMERCIALIZACIJI GENETSKIH PREISKAV V SLOVENIJI (RSK ZA MEDICINSKO GENETIKO)

- Genetski testi, ki se izvajajo v namen predispozicijskega, predsimptomatskega in predrojstnega genetskega testiranja, se lahko ponudijo le v okviru genetskega svetovanja (izvajalec je specialist klinične genetike) pod pogoji, ki jih določajo domače in mednarodne smernice za tovrstno testiranje.
- Genetski testi, ki temeljijo na določanju tveganih polimorfizmov za kompleksne bolezni in nimajo dokazane klinične uporabne vrednosti, so medicinsko neuporabni, za potencialne uporabnike zavajajoči ter škodljivi, njihovo trženje pa je strokovno nesprejemljivo.
- Zavajajoče reklamiranje in trženje genetskih testov ni sprejemljivo s stališča spoštovanja in varovanja pravic pacientov.
- Potrebno je, da se v Sloveniji čim prej sprejme ustrezno zakonodajo na področju genetskega testiranja, v vmesnem obdobju pa se upošteva določila Dodatnega protokola h konvenciji za človekove pravice in biomedicino Sveta Evrope.
- Potrebne so aktivnosti za edukacijo medicinskega osebja in aktivno osveščanje laične javnosti na področju genetskega testiranja kar vključuje tudi Načrt dela na področju redkih bolezni v Republiki Sloveniji.

Neinvazivna prenatalna diagnostika



BMJ

RESEARCH

Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study

Rossa W K Chiu, professor,¹ Ranjit Akolekar, clinical research fellow,¹ Yama W L Zheng, student,¹ Tak Y Leung, professor,² Hao Sun, assistant professor,³ K C Allen Chan, associate professor,¹ Fiona M F Lun, postdoctoral fellow,¹ Attie T J I Go, professor,⁴ Elizabeth T Lau, department manager and honorary assistant professor,⁵ William W K To, consultant,⁶ Wing C Leung, consultant,⁷ Rebecca Y K Tang, consultant,⁸ Sidney K C Au-Yeung, consultant,⁹ Helena Lam, consultant,¹⁰ Yu Y Kung, obstetrician,¹¹ Xiuqing Zhang, manager,^{12,13} John M G van Vugt, professor,¹⁴ Ryoko Minekawa, postdoctoral fellow,¹⁵ Mary H Y Tang, consultant and honorary clinical associate professor,¹⁶ Jun Wang, professor,¹⁷ associate director,¹⁸ Cees B M Oudejans, associate professor,¹⁹ Tze K Lau, professor,²⁰ Kypros H Nicolaides, professor,²¹ Y M Dennis Lo, professor.^{22,23}

¹Centre for Research into Circulating Fetal Nucleic Acids, U Ka Shing Institute of Health Sciences, Department of Chemical Pathology, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China

²Department of Obstetrics and Gynaecology, The Chinese University of Hong Kong

³Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London SE5 3PS, UK

⁴VU University Medical Center, 10081 HV Amsterdam, Netherlands

⁵Tsun Yuk Hospital, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Hong Kong, Hong Kong

⁶United Christian Hospital, Hospital Authority, Hong Kong

⁷Kwong Wah Hospital, Hospital Authority, Hong Kong

⁸Palma Youde Nethersole Eastern Hospital, Hospital Authority, Hong Kong

⁹Tuen Mun Hospital, Hospital Authority, Hong Kong

¹⁰Princess Margaret Hospital, Hospital Authority, Hong Kong

¹¹WY Kung Medical Centre, Hong Kong

¹²Joint Chinese University of Hong Kong-Beijing Genomics Institute Genome Research Centre, Hong Kong

¹³Beijing Genomics Institute at Shenzhen, Shenzhen, China

Correspondence to: Y M Dennis Lo, loym@cuhk.edu.hk

Cite this as: *BMJ* 2011;342:c7401 doi:10.1136/bmj.c7401

ABSTRACT

Objectives To validate the clinical efficacy and practical feasibility of massively parallel maternal plasma DNA sequencing to screen for fetal trisomy 21 among high risk pregnancies clinically indicated for amniocentesis or chorionic villus sampling.

Design Diagnostic accuracy validated against full karyotyping, using prospectively collected or archived maternal plasma samples.

Setting Prenatal diagnostic units in Hong Kong, United Kingdom, and the Netherlands.

Participants 753 pregnant women at high risk for fetal trisomy 21 who underwent definitive diagnosis by full karyotyping, of whom 86 had a fetus with trisomy 21.

Intervention Multiplexed massively parallel sequencing of DNA molecules in maternal plasma according to two protocols with different levels of sample throughput: 2-plex and 8-plex sequencing.

Main outcome measures Proportion of DNA molecules that originated from chromosome 21. A trisomy 21 fetus was diagnosed when the z score for the proportion of chromosome 21 DNA molecules was ≥ 3 .

Diagnostic sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were calculated for trisomy 21 detection.

Results Results were available from 753 pregnancies with the 8-plex sequencing protocol and from 314 pregnancies with the 2-plex protocol. The performance of the 2-plex protocol was superior to that of the 8-plex protocol. With the 2-plex protocol, trisomy 21 fetuses were detected at 100% sensitivity and 97.9% specificity, which resulted in a positive predictive value of 96.6% and negative predictive value of 100%. The 8-plex protocol detected 79.1% of the trisomy 21 fetuses and 98.9% specificity, giving a positive predictive value of 91.9% and negative predictive value of 96.9%.

Conclusion

Multiplexed maternal plasma DNA sequencing analysis could be used to rule out fetal trisomy 21 among high risk pregnancies. If referrals for amniocentesis or chorionic villus sampling were based on the sequencing test results, about 98% of the invasive diagnostic procedures could be avoided.

INTRODUCTION

Trisomy 21, Down's syndrome, occurs in 1 in 800 live births.¹ Prenatal diagnosis of trisomy 21 requires invasive sampling of fetal genetic material through amniocentesis or chorionic villus sampling. However, these tests carry a risk of miscarriage of about 1%,² and they are therefore reserved for pregnancies considered to be at high risk of fetal trisomy 21. The traditional method of identifying the high risk group has been increased maternal age, but screening by this method would require invasive testing in about 3% of pregnant women and identify only 30% of affected fetuses.³ In the past 20 years maternal age has been combined with ultrasonographic examination of the fetus and biochemical measurement of various proteins or hormones in the maternal circulation to improve identification of high risk pregnancies. This combined approach of screening can now identify more than 90% of affected fetuses, but there is still a need for invasive testing in 3–5% of the population.^{4–6}

Cell-free DNA from the fetus has been found in the plasma of pregnant women, and this has been used successfully for non-invasive determination of the fetal sex and fetal RHD genotype in RhD negative women.^{7,8} The basis of these tests is the detection of fetal-specific DNA sequences in maternal plasma.⁹ The same approach of searching for fetal-specific nucleic acids, such as DNA methylation and mRNA

Mnenje RSK za medicinsko genetiko o Neinvazivni predrojstni diagnostiki (NIPD)

RSK za medicinsko genetiko podpira NIPD za trisomijo 21 kot opcijo za pare, ki imajo zvišano tveganje za rojstvo otroka s trisomijo 21.

Izvajanje NIPD je sprejemljivo le v okviru genetskega svetovanja, ki ga izvajajo ustrezno izobraženi specialisti (specialisti klinične genetike). Pre in po-testno svetovanje mora vključevati nedirektivno, razumljivo in sodobno informacijo o značilnostih testa, možnih rezultatih in možnostih nadaljnega ukrepanja kakor tudi informirano soglasje testiranih oseb. Izvajanje ali organizacija testiranja je sprejemljiva, če poteka v okviru institucij, ki so vključene v javno zdravstveno mrežo in so za delo na področju laboratorijske diagnostike pod nadzorom Ministrstva za zdravje RS.

Testirane osebe, pri katerih je rezultat NIPD patološki, morajo imeti možnost, da se odločijo za potrditev diagnoze z ustaljenimi diagnostičnimi testi. RSK za medicinsko genetiko priporoča sprotno strokovno analizo učinkovitosti izvajanja NIPD.

Vloga družinskega zdravnika

Identificirati genetsko nagnjenost

Informiranje o genetski bolezni na razumljiv način, ki bo omogočil nadaljnje odločitve pacienta

Sodelovanje pri organizaciji medicinske obravnave in ostale pomoči za lažje obvlajevanje z boleznijo

Sodelovanje z medicinskimi genetiki

Zakaj je prepoznavanje genetske etiologije bolezni pomembno?

- Diagnostika
- Prognoza
- Zdravljenje
- Preprečevanje bolezni

Vloga družinskega zdravnika

“Identificirati genetsko nagnjenost

“Informiranje o genetski bolezni na razumljiv način, ki bo omogočil nadaljnje odločitve pacienta

“Sodelovanje pri organizaciji medicinske obravnave in ostale pomoči za lažje obvlajevanje z boleznijo

“Sodelovanje z medicinskimi genetiki

Kako do informacij?



The portal for rare diseases and orphan drugs

Languages : [Français](#) | [English](#) | [Español](#) | [Deutsch](#) | [Italiano](#)

[Homepage](#)
[Help](#)
[Contact us](#)

Rare diseases

Orphan drugs

Expert centres

Diagnostic tests

Research and trials

Patient organisations

Directory of resources

Other information

SIMPLE SEARCH

 → OK
[> Alphabetical list of rare diseases](#)

OTHER SEARCH OPTION(S)

- [> Orphan drugs](#)
- [> Research and trials](#)
- [> Diagnostic tests](#)
- [> Patient organisations](#)
- [> Expert centres](#)
- [> Directory of resources](#)

ORPHANET DATA

Diseases : 5954
Expert centres : 4942
Laboratories : 5424
Professionals : 15019
Daily visitors : 12810

RARE DISEASES

- [> Information about a disease](#)
- [> Alphabetical list](#)
- [> Search by clinical sign](#)
- [> Search by gene](#)
- [> Emergency guidelines](#)
- [> Encyclopaedia for patients](#)
- [> Encyclopaedia for professionals](#)
- [> Classifications](#)
- [> About Rare Diseases](#)
- [> Prevalence of Rare Diseases](#)

Improve the quality of medical care for Rare Diseases.

Provide adapted services for the rare disease community

[About Orphanet](#) | [Quality charter](#)
[Register your activity](#)

Languages : [Français](#) | [English](#) | [Español](#) | [Deutsch](#) | [Italiano](#)



RESOURCES DIRECTORY

- [> Expert centres](#)
- [> Diagnostic tests](#)
- [> Research projects](#)
- [> Registries / databases](#)
- [> Professionals](#)
- [> Patient organisations](#)
- [> Register your activity](#)

Services for professionals

- [> Encyclopaedia for professionals](#)
- [> Search by clinical sign](#)
- [> Emergency guidelines](#)
- [> Register your activity](#)
- [> Orphanet Journal of Rare Diseases \[↗\]](#)

Services for patients

- [> Information about a disease](#)
- [> Encyclopaedia for patients](#)
- [> Patient organisations](#)
- [> Expert centres](#)
- [> Contact other patients / families](#)
- [> Register your organisation](#)
- [> Website creation and hosting assistance](#)

NEWS

- [Clinical Utility Gene Cards now available on Orphanet](#)
- [New Orphanet Report: Research and Clinical networks in Europe](#)
- [Recommendations and proposed measures for the Belgian Plan for Rare Diseases \(pdf\) \[↗\]](#)
- [EUCERD members' official appointment \(pdf\) \[↗\]](#)
- [2009 Report on Initiatives and Incentives in the Field of RD \(pdf\) \[↗\]](#)

ORPHAN DRUGS

- [> Find an Orphan Drug](#)
- [> Clinical trials](#)
- [> Register your clinical trial](#)
- [> About Orphan Drugs](#)
- [> Lists of Orphan Drugs](#)

Services for researchers

- [> Research projects](#)
- [> Registries & biobanks](#)
- [> Technology & Know-How](#)
- [> Clinical trials](#)
- [> Classifications of Rare Diseases](#)
- [> Register your activity](#)

Services for industry

- [> Orphan Drugs](#)
- [> Clinical trials](#)
- [> Register your activity](#)
- [> Licencing offers](#)
- [> Sponsor Orphanet \(pdf\) \[↗\]](#)

ORPHANET REPORTS



- [> Prevalence of Rare Diseases](#)
- [> European research projects & clinical networks](#)

NEWSLETTER

- [Read the latest newsletter](#)
- [Read previous issues](#)

Kako do informacij?


Home Page	About GeneTests	GeneReviews	Laboratory Directory	Clinic Directory	Educational Materials
---------------------------	---------------------------------	-----------------------------	--------------------------------------	----------------------------------	---------------------------------------



Welcome to GeneTests at NCBI
The GeneTests database and Web site are now hosted at NCBI.
We'd like your [feedback!](#)

04/16/2010

- 510** [GeneReviews](#)
- 1194** Clinics
- 582** Laboratories testing for
- 2011** Diseases
 - 1748** Clinical
 - 263** Research

 [Laboratory Directory Growth Chart](#)

[Administrative Use](#)
(To update Clinic / Laboratory Directory listings)

Welcome to GeneTests

Welcome to the GeneTests Web site, a publicly funded medical genetics information resource developed for physicians, other healthcare providers, and researchers, available at no cost to all interested persons. Use of this Web site assumes acceptance of the [terms of use](#).

At This Site

- [GeneReviews](#)
Expert-authored peer-reviewed disease descriptions
- [Laboratory Directory](#)
International directory of genetic testing laboratories
- [Clinic Directory](#)
International directory of genetics and prenatal diagnosis clinics
- [Educational Materials](#)
Illustrated glossary, information on genetic services, PowerPoint® presentations, annotated Internet resources

What's New?

[New Features](#)

- ▶ [Changes to the Management of Laboratory and Clinic Information Online](#)
- ▶ [GeneReviews Indexed in PubMed](#)

[New in GeneReviews](#)

[New Clinical Test Listings](#)
▶ **76 new listings**

Looking for [Genetic Tools](#) curriculum materials?



GeneReviews[®] [Internet].

< Prev Next >

PubReader format:
click here to try

[Show details](#)

GeneReviews by Title

Search GeneReviews

[GeneReviews Advanced Search](#) [Help](#)

Marfan Syndrome

Harry C Dietz, MD
Victor A McKusick Professor, Pediatrics, Medicine, and Molecular Biology & Genetics
Institute of Genetic Medicine
Director, Smilow Center for Marfan Syndrome Research
Investigator, Howard Hughes Medical Institute
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
hdietz@jhmi.edu

Initial Posting: April 18, 2001; Last Update: June 12, 2014.

Summary

Go to:

Clinical characteristics. Marfan syndrome is a systemic disorder of connective tissue with a high degree of clinical variability. Cardinal manifestations involve the ocular, skeletal, and cardiovascular systems. *FBN1* pathogenic variants associate with a broad phenotypic continuum, ranging from [isolated](#) features of Marfan syndrome to neonatal presentation of severe and rapidly progressive disease in multiple organ systems. Myopia is the most common ocular feature; displacement of the lens from the center of the pupil, seen in approximately 60% of [affected](#) individuals, is a hallmark feature. People with Marfan syndrome are at increased risk for retinal detachment, glaucoma, and early cataract formation. The skeletal system involvement is characterized by bone overgrowth and joint laxity. The extremities are disproportionately long for the size of the trunk (dolichostenomelia). Overgrowth of the ribs can push the sternum in (pectus excavatum) or out (pectus carinatum). Scoliosis is common and can be mild or severe and progressive. The major sources of morbidity and early mortality in the Marfan syndrome relate to the cardiovascular system. Cardiovascular manifestations include dilatation of the aorta at the level of the sinuses of Valsalva, a predisposition for aortic tear and rupture, mitral valve prolapse with or without regurgitation, tricuspid valve prolapse, and enlargement of the proximal pulmonary artery. With proper management, the life expectancy of someone with Marfan syndrome approximates that of the general population.

Diagnosis/testing. Marfan syndrome is a clinical diagnosis based on [family history](#) and the observation of

Views

[PubReader](#)

[Print View](#)

[Cite this Page](#)

[Disable Glossary Links](#)

In this GeneReview

[Summary](#)

[Diagnosis](#)

[Clinical Characteristics](#)

[Differential Diagnosis](#)

[Management](#)

[Genetic Counseling](#)

[Resources](#)

[Molecular Genetics](#)

[References](#)

[Chapter Notes](#)

GeneReviews Links

[GeneReviews Advanced Search](#)

[Illustrated Glossary](#)

[Author List](#)

[New in GeneReviews](#)

[For Prospective Authors](#)

[GeneReviews Personnel](#)

[Help Us Make GeneReviews](#)

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure PMC OMIM

Search OMIM for cleft palate and heart [Save Search](#)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Titles Show 20 Send to

All: 202 OMIM UniSTS: 50 OMIM dbSNP: 25

Items 1 - 20 of 202

Page 1 of 11 Next

- [1: 244300](#) Links
 KAPUR-TORIELLO SYNDROME
- [2: 601165](#) Links
 CLEFT LIP/PALATE WITH CHARACTERISTIC FACIES, INTESTINAL MALROTATION, AND LETHAL CONGENITAL HEART DISEASE
- [3: #268300](#) GeneTests, Links
 ROBERTS SYNDROME; RBS
Gene map locus [8p21.1](#)
- [4: #147950](#) GeneTests, Links
 KALLMANN SYNDROME 2; KAL2
 KALLMANN SYNDROME 2 WITH CLEFT LIP OR PALATE, INCLUDED
Gene map locus [8p11.2-p11.1](#)
- [5: #106260](#) GeneTests, Links
 ANKYLOBLEPHARON-ECTODERMAL DEFECTS-CLEFT LIP/PALATE
Gene map locus [3q27](#)
- [6: 600460](#) Links
 CLEFT PALATE, CARDIAC DEFECT, GENITAL ANOMALIES, AND ECTRODACTYLY
- [7: %242840](#) Links
 IMMUNODEFICIENCY WITH CLEFT LIP/PALATE, CATARACT, HYPOPIGMENTATION, AND ABSENT CORPUS CALLOSUM
- [8: %277170](#) GeneTests, Links
 OROFACIODIGITAL SYNDROME VI; OFD6
- [9: 600987](#) Links
 CARDIAC MALFORMATION, CLEFT LIP-PALATE, MICROCEPHALY AND DIGITAL ANOMALIES
- [10: %606049](#) Links
 ACROMEGALOID FEATURES, OVERGROWTH, CLEFT PALATE, AND HERNIA
Gene map locus [Chr.11](#)
- [11: 604916](#) Links
 HYDRONEPHROSIS, CONGENITAL, WITH CLEFT PALATE, CHARACTERISTIC FACIES, HYPOTONIA, AND MENTAL RETARDATION


Recent activity

[Turn Off](#) [Clear](#)

Q [cleft palate and heart](#) (202) OMIM


» See more...

Kako do informacij?




HARMONIZING GENETIC TESTING ACROSS EUROPE

[Home](#) | [Genetic Laboratories](#) | [Health Professionals](#) | **[Patients, Public & Policy](#)** | [Particip](#)




PATIENTS, PUBLIC AND POLICY

Patients, Public and Policy



On these pages you can find general information on genetic testing and genetic services for patients, their family and for the general public. Because it is important that new guidelines and recommendations find their way into European standards and regulations, EuroGentest is also actively involved in policy work.

Patient leaflets




EuroGentest has developed a series of 15 leaflets to provide general information for patients and families about genetics and genetic testing.

The leaflets can either be downloaded and printed out, or you can look at the information online by choosing the HTML version.

Select your language (more than 30 languages are available!):

English	Polski	български
Slovak	українець	Türkçe
Nederlands (nl)	Hrvatski	русский
Română	Eesti	Nederlands (be)

Policy



EuroGentest is concerned with the coordination of policy work and surveys 'hot' topics in laboratory and community genetics.

This is done in concordance with the professional societies and in dialogue with the European and national organizations and policy makers.

- Intellectual property: [Survey Patent Licensing in Medical Biotechnology in Europe](#)
- Regulation of genetic testing: [In-vitro-diagnostic medical devices \(IVD\) Directive](#)
- The European Commission: [The International Rare Diseases Research Consortium \(IRDiRC\)](#)¹
- European Society of Human Genetics: [The Public and Professional](#)

Patients, Public & Policy[Database of genetic testing laboratories](#)[DTC](#)[European Ethical-Legal](#)[Papers](#)[Patent Licensing in Medical](#)[Biotechnology in Europe](#)[Patient leaflets](#)[The IVD directive](#)[Useful links](#)

INFORMACIJE ZA PACIENTE IN NJIHOVE DRUŽINE



Nekateri PDF dokumenti so veliki (1MB), zato je za prenos dokumenta potrebno malo počakati.

Če imate težave pri odpiranju dokumenta, kliknite z desno tipko miške in izberite možnost "shrani kot" ter shranite dokument na računalnik, odkoder ga lahko nato odprete.

Leaflets	Download als:
Amniocenteza	PDF HTML
Biopsija horionskih resic	PDF HTML
Dominantno dedovanje	PDF HTML
Genetski slovar	PDF HTML
Kaj je genetska preiskava?	PDF HTML
Kaj se zgodi v genetskem laboratoriju	PDF HTML
Kromosomske spremembe	PDF HTML
Kromosomske translokacije	PDF HTML
Na kromosom X vezano dedovanje	PDF HTML
Nekaj informacij o genetskem posvetu	PDF HTML
Pogosto postavljena vprašanja o genetskih preiskavah	PDF HTML
Predsimptomatska genetska preiskava	PDF HTML
Predsimptomatske genetske preiskave za dedne oblike raka	PDF HTML
Recesivno dedovanje	PDF HTML
Ugotavljanje prenašalstva	PDF HTML

Not all the leaflets are available in every language.

Vloga družinskega zdravnika

“Identificirati genetsko nagnjenost

“Informiranje o genetski bolezni na razumljiv način, ki bo omogočil nadaljnje odločitve pacienta

“Sodelovanje pri organizaciji medicinske obravnave in ostale pomoči za lažje življenje z boleznijo

“Sodelovanje z medicinskimi genetiki

Genetests . Marfan syndrome

Prevention of Primary Manifestations

Medications that reduce hemodynamic stress on the aortic wall, such as beta-blockers, are routinely prescribed. This therapy should be managed by a cardiologist or geneticist familiar with its use. Therapy is generally initiated at the time of diagnosis with Marfan syndrome at any age or upon appreciation of progressive aortic root dilatation even in the absence of a definitive diagnosis. The dose needs to be titrated to effect, keeping heart rate after submaximal exercise or agitation less than 110 in young children or less than 100 in older children or adults.

- Verapamil is commonly used if beta-blockers cannot be used (e.g., in individuals with asthma) or are not tolerated (e.g., prolonged lethargy, depression).
- [Yetman et al \[2005\]](#) suggested that use of ACE inhibitors may be more beneficial than beta-blockers. Of note, the treatments were not randomized and the dose of beta-blocker was not titrated to effect. ACE inhibitors have been used for decades in Marfan syndrome to manage volume overload resulting from valve dysfunction, and (unlike beta-blockers) have not previously been reported to provide notable protection from progressive aortic enlargement.
- There is at least some theoretical concern that reducing afterload without a concomitant reduction in inotropy (as provided by a beta-blocker) could increase hemodynamic stress in the ascending aorta. Currently, afterload-reducing agents are only commonly used in conjunction with a beta-blocker to manage volume overload in the setting of valve dysfunction.

Prevention of Secondary Complications

Judicious use of subacute bacterial endocarditis (SBE) prophylaxis is indicated for dental work or other procedures expected to contaminate the bloodstream with bacteria.

Surveillance

Eye. An annual ophthalmologic examination should include a specific assessment for glaucoma and cataracts.

Skeletal. Individuals with severe or progressive scoliosis should be followed by an orthopedist.

Cardiovascular. Echocardiography at frequent intervals to monitor the status of the ascending aorta:

- Yearly examinations when the aortic dimension is relatively small and the rate of aortic dilation is relatively slow
- More frequent examinations when the aortic root diameter exceeds approximately 4.5 centimeters in adults, the rate of aortic dilation exceeds approximately 0.5 cm per year, and significant aortic regurgitation is present

More frequent evaluations by a cardiologist are indicated with severe or progressive valve or ventricular dysfunction or with documented or suspected arrhythmia.

All individuals with Marfan syndrome should begin intermittent surveillance of the entire aorta with CT or MRA scans in young adulthood. Such imaging should be performed at least annually in anyone with a history of aortic root replacement or dissection.

Vloga družinskega zdravnika

“Identificirati genetsko nagnjenost

“Informiranje o genetski bolezni na razumljiv način, ki bo omogočil nadaljnje odločitve pacienta

“Sodelovanje pri organizaciji medicinske obravnave in ostale pomoči za lažje obvlajevanje z boleznijo

“**Sodelovanje z medicinskimi genetiki**



kimg.eu/klinicna-genetika-genetsko-svetovanje

Klinična genetika in genetsko svetovanje

Splošne informacije

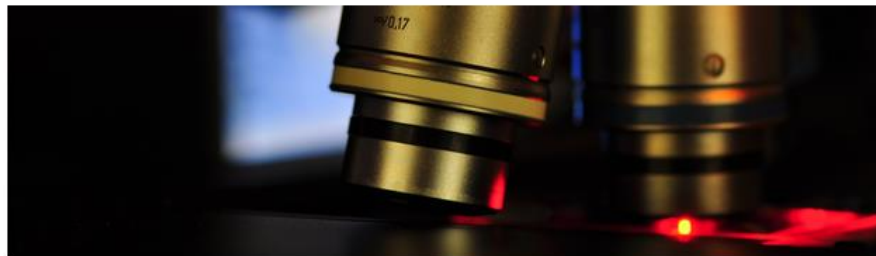
Zdravila in nevarne snovi v nosečnosti

Redke bolezni

Naročanje

Ambulanta Kliničnega inštituta za medicinsko genetiko se nahaja v 4. nad. **nove Porodnišnice v Ljubliani**

Klinična genetika / genetsko svetovanje



Na KIMG nudimo klinične genetske obravnave in genetsko svetovanje za vse pomembne dedne bolezni, ki se lahko pojavljajo že pri plodu v nosečnosti, v otroštvu ali pa v odraslem obdobju. Za delo s pacienti

www.kimg.eu

Genomska medicina= **prepre** **evanje** + zdravljenje

Primarna prevencija

Genotip

Npr. BRCA1

Predkonceptijsko presejanje
Reproduktivne odločitve
Predrojstna diagnostika
• Prekinitev nosečnosti
• PGD

Sekundarna prevencija

Bolezen

Rak dojke

Neonatalno/populacijsko
presejanje
Predsimptomatska dg.
Ocena tveganja–biooznačevalci
Farmakogenetika
Zdravljenje na podlagi genetskega
testa

Terciarna prevencija

Komplikacije

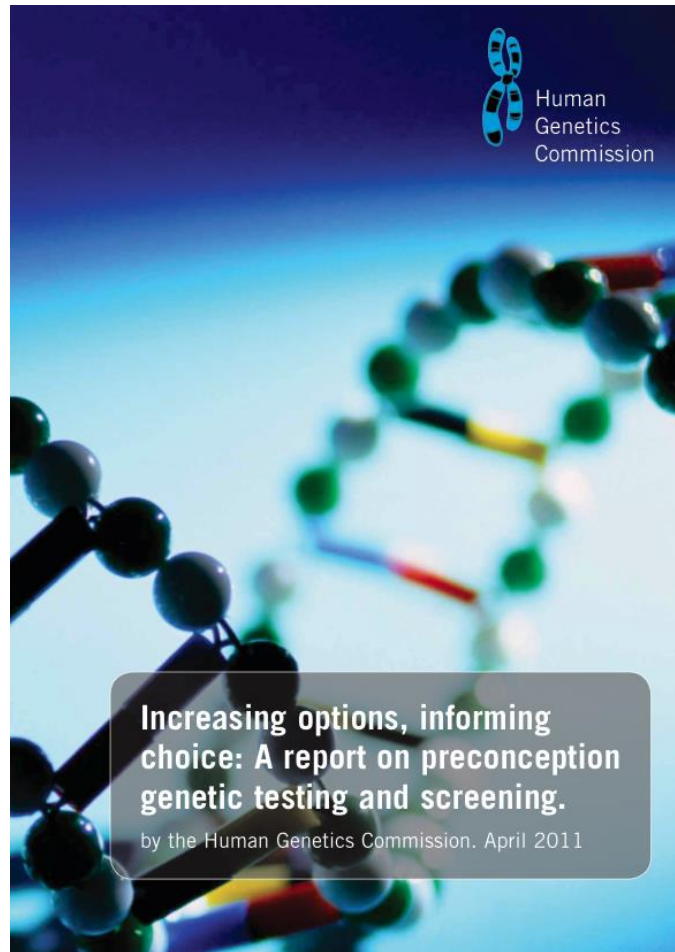
Metastaze

Proгноza – biooznač.
Farmakogenetika
Zdravljenje na podlagi
genetskega testa

Predkonceptijsko genetsko testiranje

- Presejanje za **tarčne bolezni**
 - **Specifične populacije**
 - Ciper: talasemija
 - Aškenazi židje: mukolipidoza IV, Niemann-Pick tip A, Fanconijeva anemija C, Bloomov sindrom, Gaucherjeva bolezen
 - **Splošna populacija**
 - Cistična fibroza; prevalenca heterozigotov 1:25 (ACOG)
 - Spinalna mišična atrofija; 1:40 (ACMG)
 - Fragilni X sindrom; prevalenca prenašalk 1:154
- **Genomsko presejanje**

Predkonceptijsko genetsko testiranje



Ni eti nih, legalnih ali socialnih zadr0kov, da bi bilo predkonceptijsko genetsko testiranje v okviru populacijskega presejanja nesprejemljivo!



Thinking about starting a family?



Doctors across the nation now offer testing to couples planning a pregnancy. [Find out why.](#)

"Every adult of reproductive age should consider the Counsyl test before pregnancy."

—Professor Pasquale Patrizio, MD
Director, Yale Fertility Center

THE WALL STREET JOURNAL
INNOVATION AWARD WINNER

The New York Times

Newsweek W I R E D

abc NEWS AP Associated Press

Based on peer-reviewed research by scientists from Stanford. [Learn more.](#)

BRING the genome to your practice.

The Universal Genetic Test is a drop-in replacement for 100+ expensive single gene tests, covered by insurance and adopted by MDs nationwide. Switch now to help your patients and your practice.

[Offer the Test](#) [Learn More](#)

For MDs

For Patients

Our Values

We believe that genetic testing is a human right, not a luxury.

We believe children deserve healthy lives, free from genetic disease.

And we believe in universal access, especially for those most in need.

[About Us](#)

Presejanje za genetske bolezni z za etkom v odrasli dobi

Ob genetskem testiranju (NGS) za druge bolezni

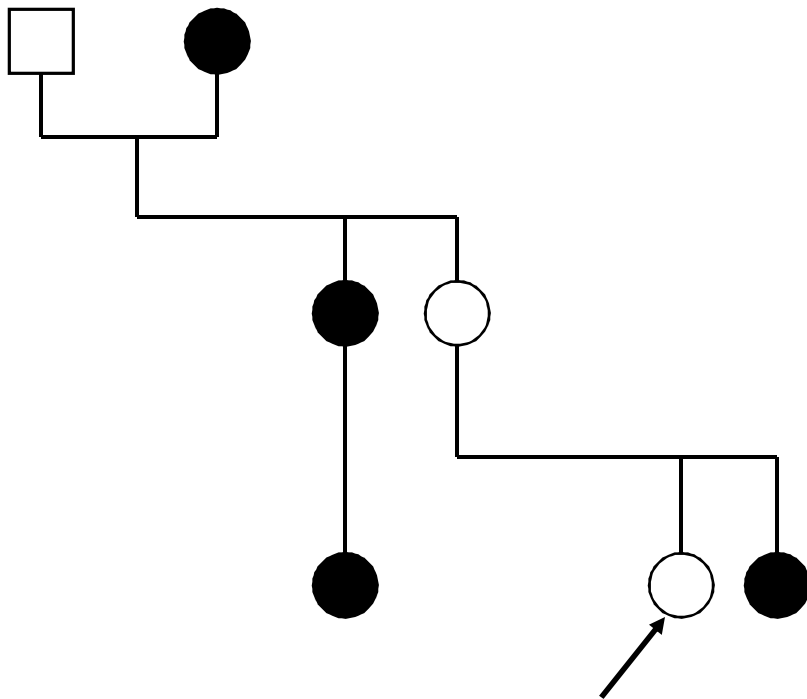
Presejanje kot cilj genetskega testiranja

Ob genetskem testiranju (NGS) za druge bolezni

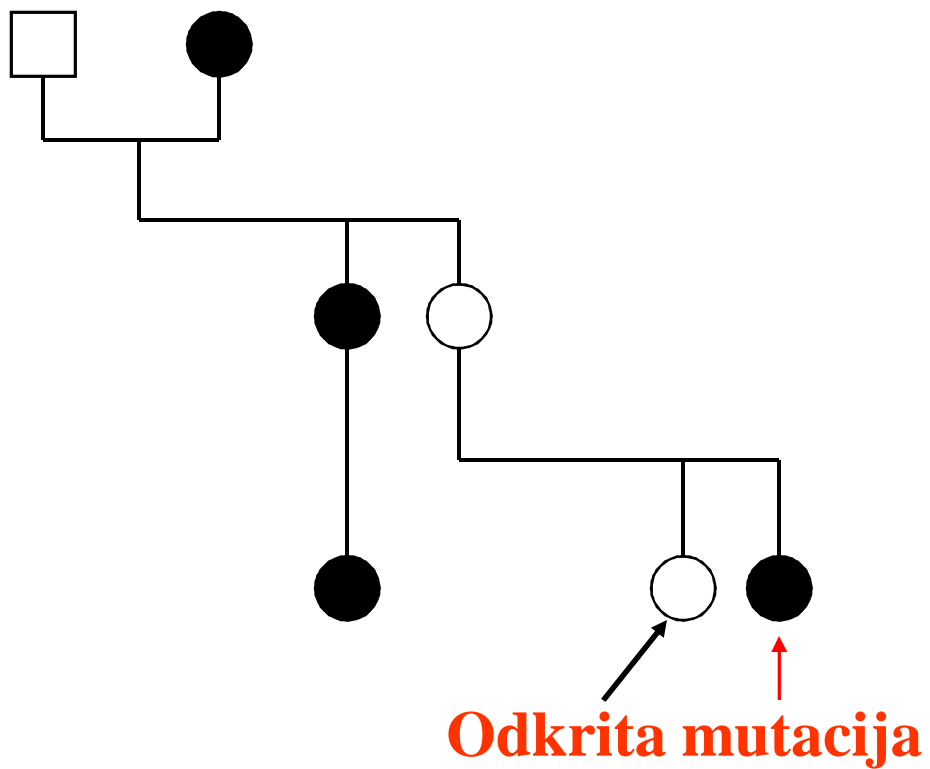
Phenotype	MIM - Disorder	PMID - GeneReviews Entry	Age of Onset	Gene	MIM - Gene	Inheritance*	Variants to Report [#]
Hereditary Breast and Ovarian Cancer	604370, 612555	20301425	Adult	<i>BRCA1</i>	113705	AD	KP & EP
				<i>BRCA2</i>	600185		
Li-Fraumeni Syndrome	151623	20301488	Child/adult	<i>TP53</i>	191170	AD	KP & EP
Peutz-Jeghers Syndrome	175200	20301443	Child/adult	<i>STK11</i>	602216	AD	KP & EP
Lynch Syndrome	120435	20301390	Adult	<i>MLH1</i>	120436	AD	KP & EP
				<i>MSH2</i>	609309		
				<i>MSH6</i>	600678		
				<i>PMS2</i>	600259		
Familial adenomatous polyposis	175100	20301519	Child	<i>APC</i>	611731	AD	KP & EP
MYH-Associated Polyposis; Adenomas, multiple colorectal, FAP type 2; Colorectal adenomatous polyposis, autosomal recessive, with pilomatricomas	608456, 132600	23035301	Adult	<i>MUTYH</i>	604933	AR**	KP & EP
Von Hippel Lindau syndrome	193300	20301636	Child/adult	<i>VHL</i>	608537	AD	KP & EP

Pristop k predsimptomatski diagnostiki

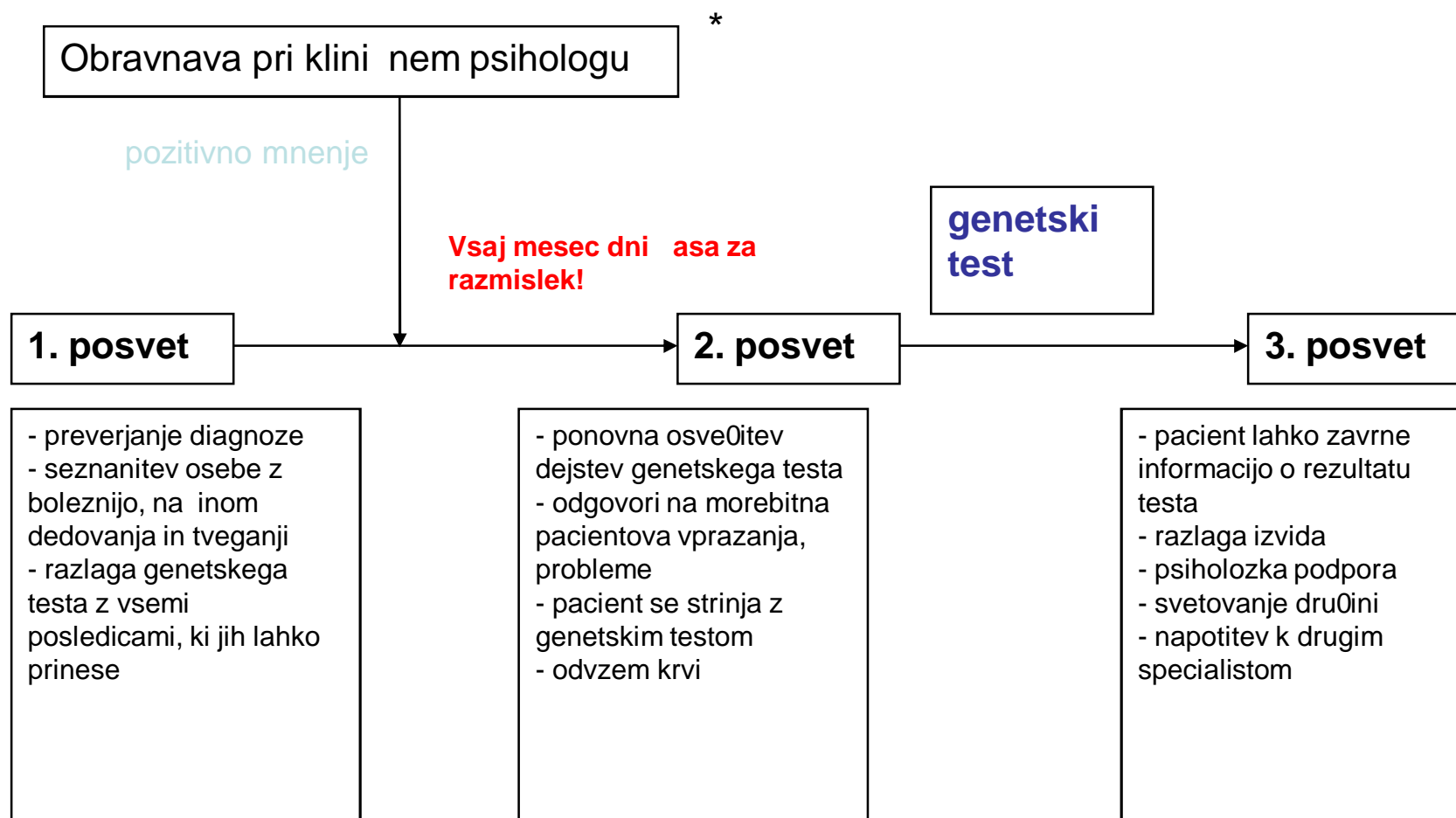
Rak dojke



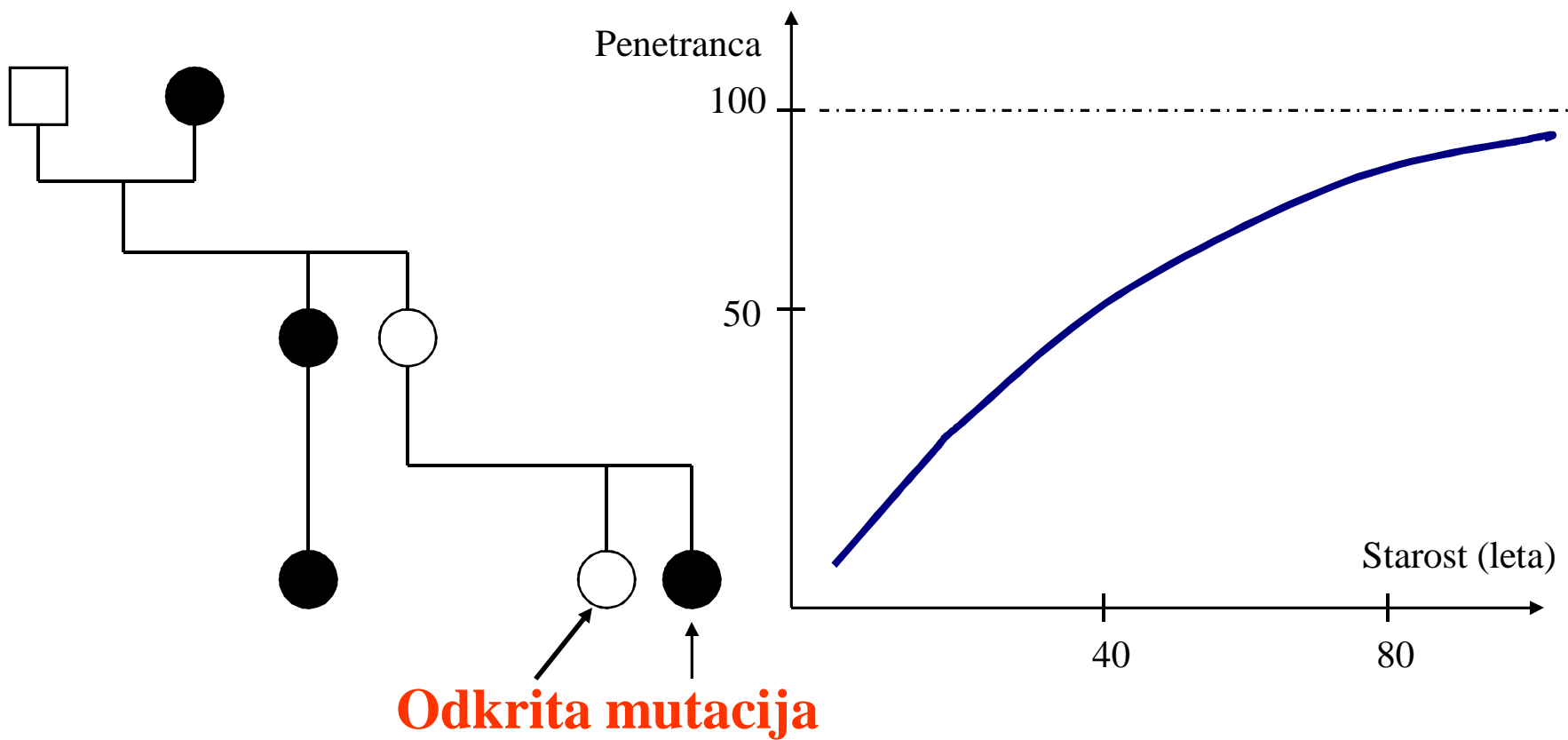
Rak dojke



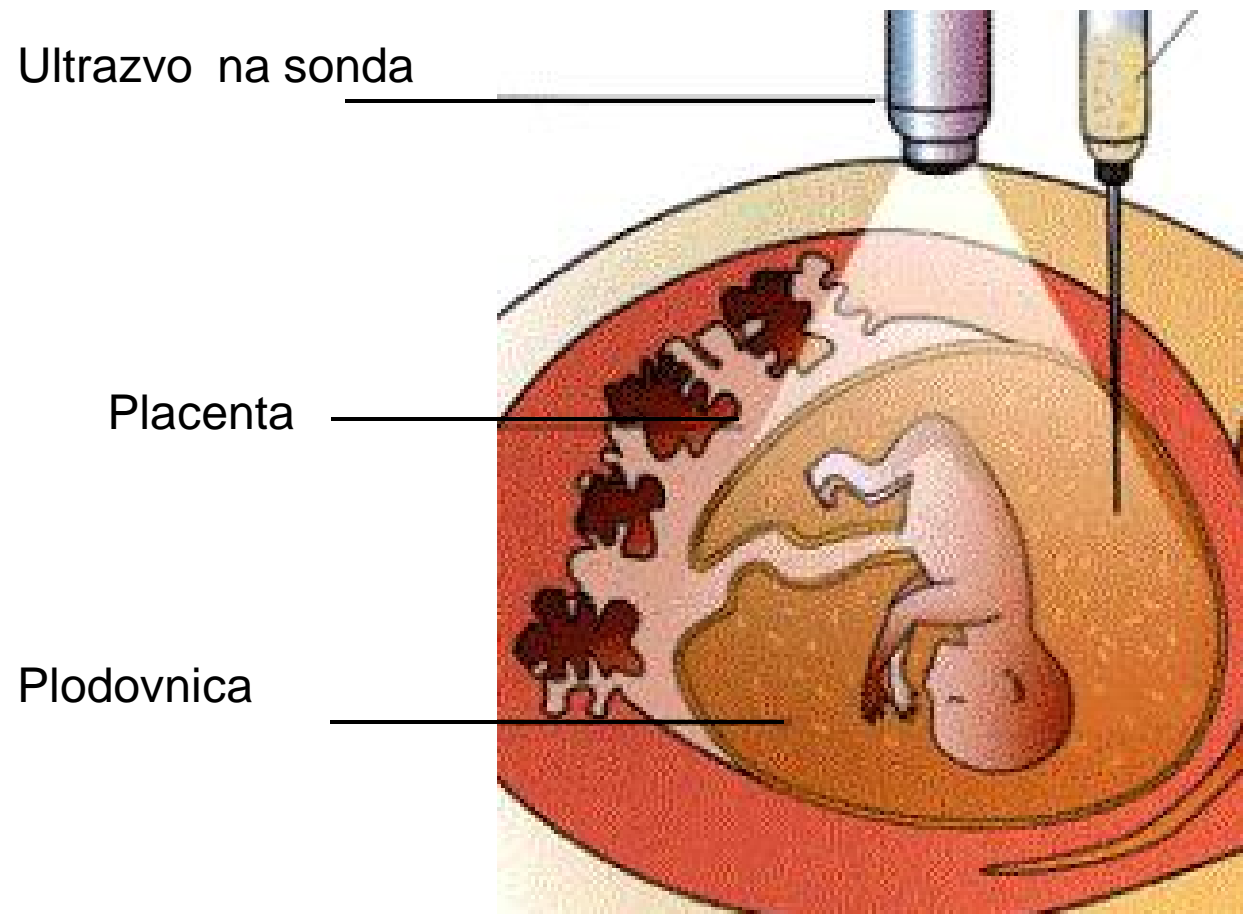
DNA testiranje - predsimptomatsko



Rak dojke



Amniocenteza



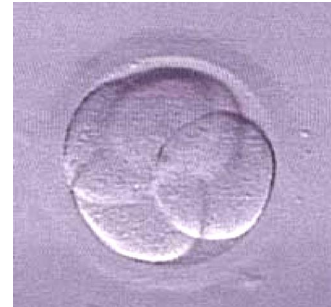
Predimplantacijska genetska diagnostika



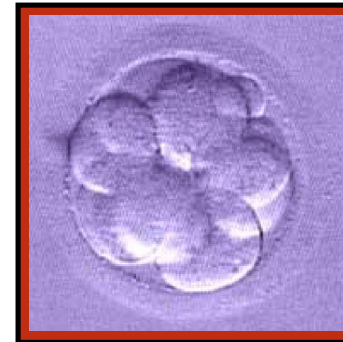
dan 1



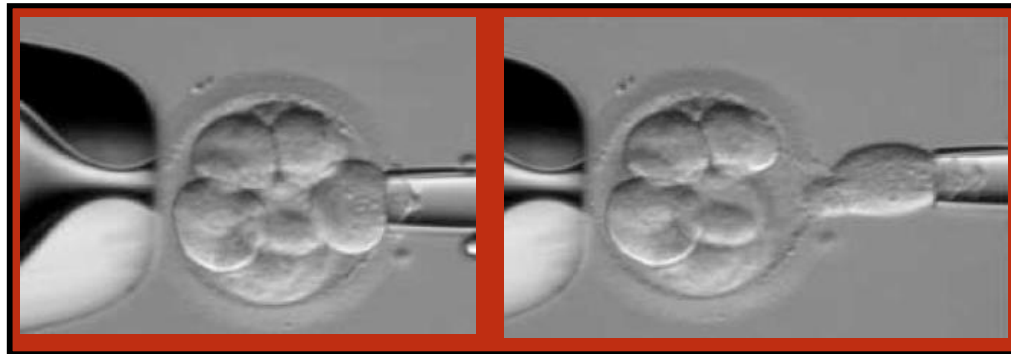
dan 1-2



dan 2



dan 3



dan 4



dan 7

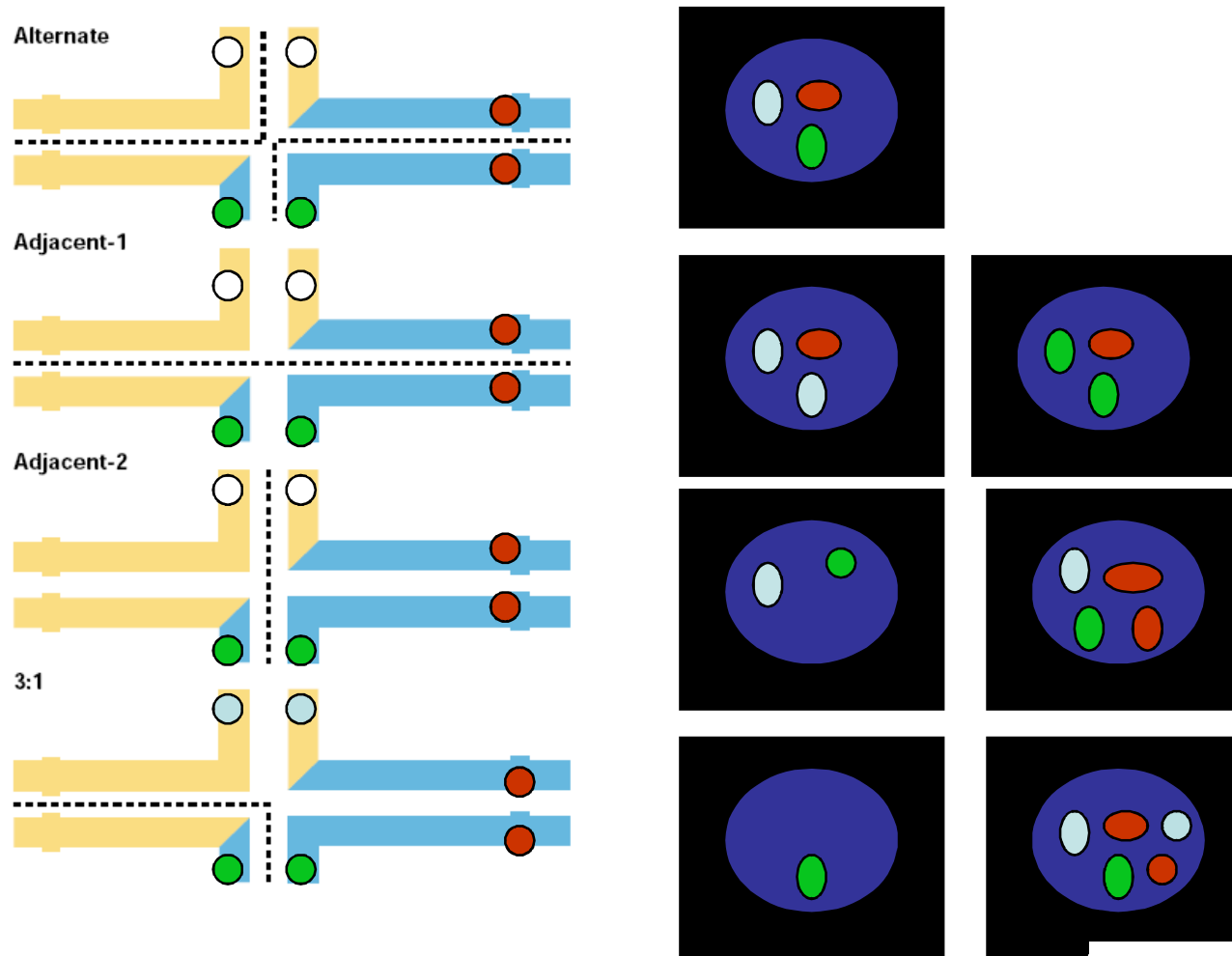


dan 6



dan 5

FISH diagnostika translokacij

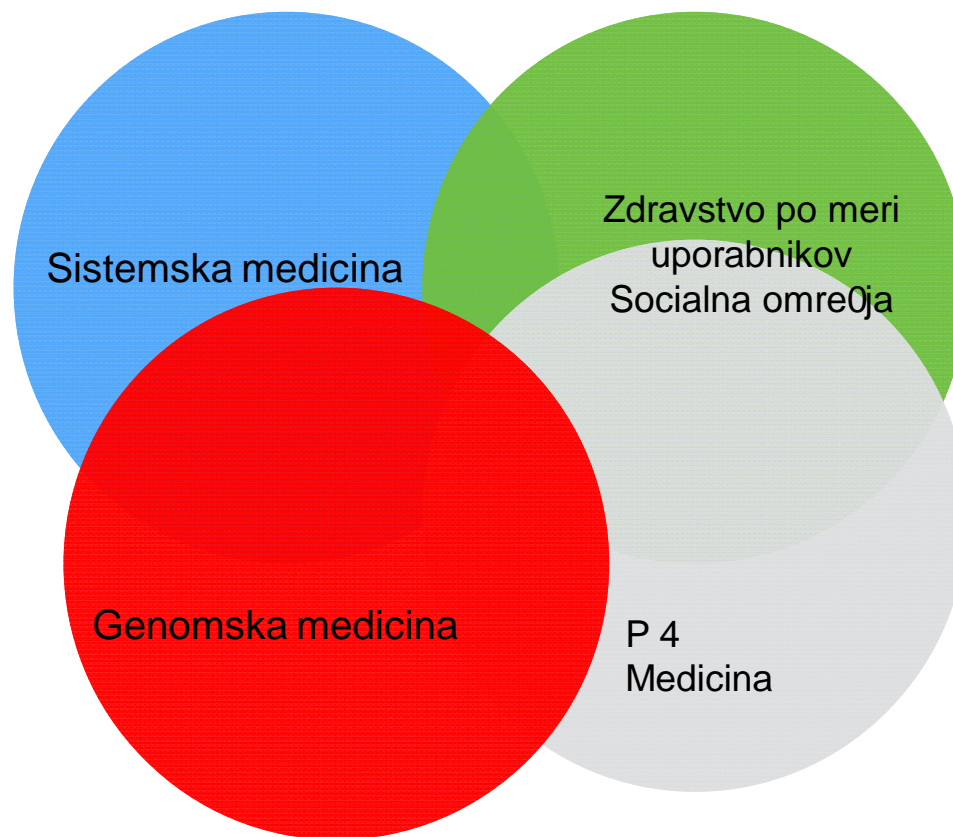


Dodatni protokol konvenciji o človeških pravicah in biomedicini na področju genetskega testiranja v zdravstvene namene



- Zagotoviti individualno medicinsko obravnavo
- Zagotoviti kvaliteto genetskih servisov
- Zagotoviti informacije: namen, karakteristike in implikacije testa
- Informirano soglasje
- Ko osebe ne morejo dati soglasja (otroci, mrtvi)
- Informiranje o pomenu testa za družinske člane
- Genetsko presejanje

Medicina bodo nosti



Genomska medicina

Uporaba genomskih informacij (DNA, RNA, beljakovine, metaboliti) za sprejemanje odloitev v medicini.

Medicina bodo nosti

