Znaczenie diagnostyki genetycznej w praktyce klinicznej

Diagnostyka genetyczna chorób dziedzicznych wykorzystuje wszystkie metody badań genetycznych, które potwierdziły swoją skuteczność. Są to zarówno znane od dawna i stosunkowo proste badania, jak ocena kariotypu metodami cytogenetyki klasycznej, czy testy molekularne oparte na PCR i sekwencjonowaniu metodą Sangera, jak również testy bardzo zaawansowane technologicznie, oparte na technologii mikromacierzy (aCGH) czy sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS). Zarówno aCGH, jak i NGS mają wysoką skuteczność diagnostyczną i całkowicie zmieniają strategię diagnostyki genetycznej oraz aktualne standardy diagnostyki genetycznej chorób dziedzicznych, w tym chorób rzadkich.

W procesie diagnostyki genetycznej bardzo ważna jest rola genetyka klinicznego i jego wiedza kliniczna (znajomość fenotypu) – zarówno na etapie doboru właściwych testów genetycznych, jak również na etapie interpretacji wyników tych testów (korelacja genotyp-fenotyp).

Ustalenie rozpoznania choroby genetycznej i znalezienie podłoża molekularnego obserwowanej patologii ma wymierne korzyści dla pacjenta i lekarzy prowadzących pacjenta:

- Umożliwia skrócenie ścieżki diagnostycznej prowadzącej do postawienia prawidłowej diagnozy, jednocześnie minimalizuje częstość hospitalizacji czy badań diagnostycznych – biochemicznych, obrazowych, a także badań inwazyjnych,
- Umożliwia zaplanowanie właściwej opieki medycznej (w zależności od choroby – nadzór onkologiczny chorego i członków rodziny, celowane badania profilaktyczne, np. echo serca i wielkich naczyń, wskazówki dotyczące sposobu znieczulania przy zabiegach i możliwych powikłań, sposobu prowadzenia ciąży i in.),
- Umożliwia wdrożenie skutecznej terapii i/lub właściwie dobranej rehabilitacji,
- Na podstawie znajomości przebiegu naturalnego choroby pozwala na określenie trybu życia i rodzaju pracy najodpowiedniejszych dla danego pacjenta oraz na uniknięcie grożących poważnych powikłań, czym przyczynia się do zmniejszenia stopnia niepełnosprawności,
- Umożliwia uzyskanie właściwej porady genetycznej dla pacjenta i jego rodziny i zaplanowanie znacznie skróconej ścieżki diagnostycznej w rodzinie pacjenta;

Podłoże genetyczne chorób dziedzicznych człowieka.

Określenie przyczyny choroby genetycznej stanowi pierwszy i niezbędny krok w kierunku optymalizacji leczenia pacjenta i poprawy jakości jego życia. Przyczynę chorób genetycznych człowieka stanowią

mutacje, będące zmianami rzadkimi i niekorzystnymi. Mutacje mogą dotyczyć sekwencji nukleotydów w cząsteczce DNA albo struktury i liczby chromosomów. W tym pierwszym przypadku mutacja skutkuje defektem pojedynczego genu (choroba jednogenowa), natomiast na poziomie chromosomowym dochodzi do powstania tzw. aberracji chromosomowej. Mutacja pojedynczego genu prowadzi do zmiany ilości i/lub funkcji produktu genu (RNA oraz białko), zaś efekt mutacji chromosomowej jest podobny, natomiast dotyczy najczęściej produktów kilku/wielu genów.

Mutacje jednogenowe lub chromosomowe powstają w mechanizmie de novo lub są dziedziczone od jednego/obojga rodziców. Mutacje de novo mogą dotyczyć wyłącznie komórek somatycznych (nie występują w komórkach płciowych) lub mogą być letalne (śmiertelne na wczesnych etapach rozwoju). W obu tych przypadkach nie są one przekazywane z pokolenia na pokolenie (dziedziczone). Mutacje, które są obecne również w komórkach płciowych (tzw. germinalne), mogą być dziedziczone i przekazywane z pokolenia na pokolenie.

Choroby jednogenowe niemal zawsze wynikają z mutacji, które powodują zmianę funkcji białka. Wpływ mutacji na funkcję białka może polegać na: jej utracie, nabyciu nowej funkcji lub uzyskaniu nowej właściwości przez zmienione białko. Należy zaznaczyć, że efekty działania mutacji ujawniają się dopiero wtedy, gdy zaistnieją warunki do ujawnienia się zmutowanego genu. Taką sytuację nazywamy obrazem klinicznym (fenotypem) choroby.
Ze względu na obecność mutacji w wielu/każdej komórce człowieka jej efektem jest zespół objawów (zespół genetyczny lub zespół aberracji chromosomowej). W innych przypadkach choroba dotyczy części organizmu i zajęty jest pojedynczy narząd lub okolica ciała, jak np. w izolowanych wadach rozwojowych.

Z rodzaju mutacji wynika charakter wykonywanego w ramach diagnostyki badania genetycznego. Mutacje pojedynczego genu wykrywane są przy użyciu technik analizujących tylko dany gen (sekwencjonowanie metodą Sangera, modyfikacje technik PCR) lub kilka/wiele genów naraz (techniki NGS). W odniesieniu do niektórych chorób (np. mukowiscydoza, hemofilia, zespół Marfana) stosowane są celowane badania, natomiast w większości przypadków, w związku ze skomplikowanym obrazem klinicznym, używa się technik NGS, takich jak panele NGS, WES oraz WGS. Panele NGS umożliwiają kompleksową ocenę kilku-kilkuset genów powodujących określoną grupę chorób (np. panel NGS w chorobach tkanki łącznej lub w padaczkach). Badanie WES służy ocenie wszystkich genów naraz, zaś badanie WGS umożliwia ocenę całego DNA w jednej analizie. Także badania chromosomów mogą być celowane (MLPA, FISH) lub dotyczyć wszystkich chromosomów w ramach jednej analizy (kariotyp, aCGH). Techniki MLPA/FISH umożliwiają ocenę delecji/duplikacji wybranych fragmentów chromosomów. Ocena kariotypu stosowana jest w celu identyfikacji znanych, dużych zmian chromosomowych (np. w zespole Downa lub Klinefeltera) lub w diagnostyce przyczyn zaburzeń prokreacji, natomiast badanie aCGH wykrywa także zmiany dużo mniejsze, których najczęściej nie rozpoznaje się na podstawie obrazu klinicznego.

Do większości analiz genetycznych wykorzystuje się materiał najłatwiej dostępny, tj. krew, ślinę lub wymaz z jamy ustnej. W przypadku krwi, zupełnie wystarczającą ilością jest 3-5ml, przy czym u

noworodków/niemowląt może to być nawet 0,5-1ml. Krew świeża powinna być optymalnie przechowywana co najwyżej przez kilku dni. Po tym okresie należy wyizolować z niej DNA, które wykorzystuje się do właściwych analiz. Okres przechowywania wyizolowanego DNA jest praktycznie nieograniczony. Taki materiał może być przesyłany na duże odległości, często bez konieczności utrzymywania w bardzo niskich temperaturach. W określonych przypadkach do badań genetycznych wykorzystuje się fragmenty trudniej dostępnych tkanek, jak skóra, cebulki włosów, mocz, nasienie. W tych przypadkach równie szybko należy wyizolować DNA z pobranego materiału. Czasem, w chorobach dziedzicznych człowieka ocenia się fragmenty narządów wewnętrznych, w tym te pobrane ze zmian patologicznych, np. guzów nowotworowych.

Dane genetyczne należą do danych wrażliwych. Każde pobranie materiału w celu wykorzystania go do badań genetycznych powinno być poprzedzone udzieleniem pacjentowi lub jego opiekunom szczegółowych informacji dotyczących charakteru planowanego badania, jego skutków oraz ryzyka z nim związanego. Przed pobraniem materiału do badania genetycznego i jego zleceniem powinno się uzyskać stosowną zgodę pacjenta lub jego opiekuna.

Źródło strony:
http://chorobyrzadkie.gov.pl/edukacja/znaczenie-diagnostyki-genetycznej-w-praktyce-klinicznej