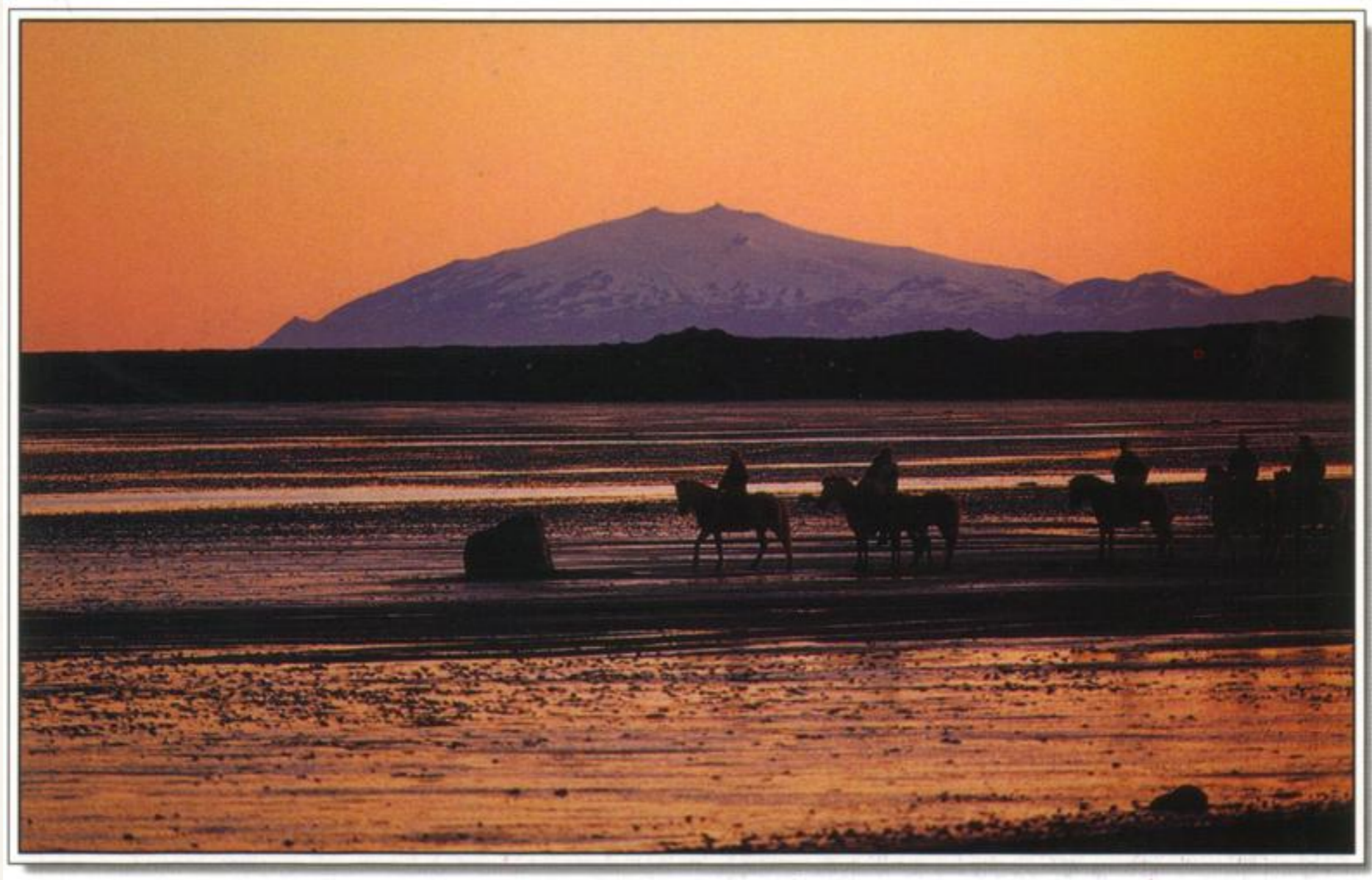


# Erfðafræði fatlana – nýjar víddir

---



Jón Jóhannes Jónsson

Vorráðstefna Greiningar- og ráðgjafarstöðvar ríkisins

12. og 13. maí 2016

# Erfða- og sameindalækni-fræðideild (ESD)

- Eina deildin sinnar tegundir á Íslandi
- Alhliða erfðaheilbrigðisþjónusta fyrir allt landið
  - Rannsóknarstofur og klínísk erfðafræði/erfðaráðgjöf
- Kennsla og rannsóknir
- Þjónusta byggir á alþjóðlegum stöðlum og ráðleggingum
- Vefur með fræðsluefni fyrir fagfólk og almenning
  - Orðalisti í erfðafræði
  - Bæklingar sem hægt er að prenta út
  - [Rannsóknarsvið/Erfða--og--sameindalaeknisfraedi](#)



# Ópreyjufull að fá nýjan spítala!

---



# Ástæður komu í klíníska erfðafræði og erfðaráðgjöf

---

- ❖ Fjölbreyttar
- ❖ Greining á mögulegu erfðavandamáli
- ❖ Leiðbeiningar um val og túlkun erfðaprófa
- ❖ Í kjölfar klínískrar greiningar erfðasjúkdóms
- ❖ Fjölskyldusaga
- ❖ Meðganga og fóstur
- ❖ Áhættumat – forspárpróf fyrir sjúkdóm sem gæti komið fram síðar
  
- ❖ Best að fá tilvísun en sjálfsvísun nægir

# Erfðaráðgjöf

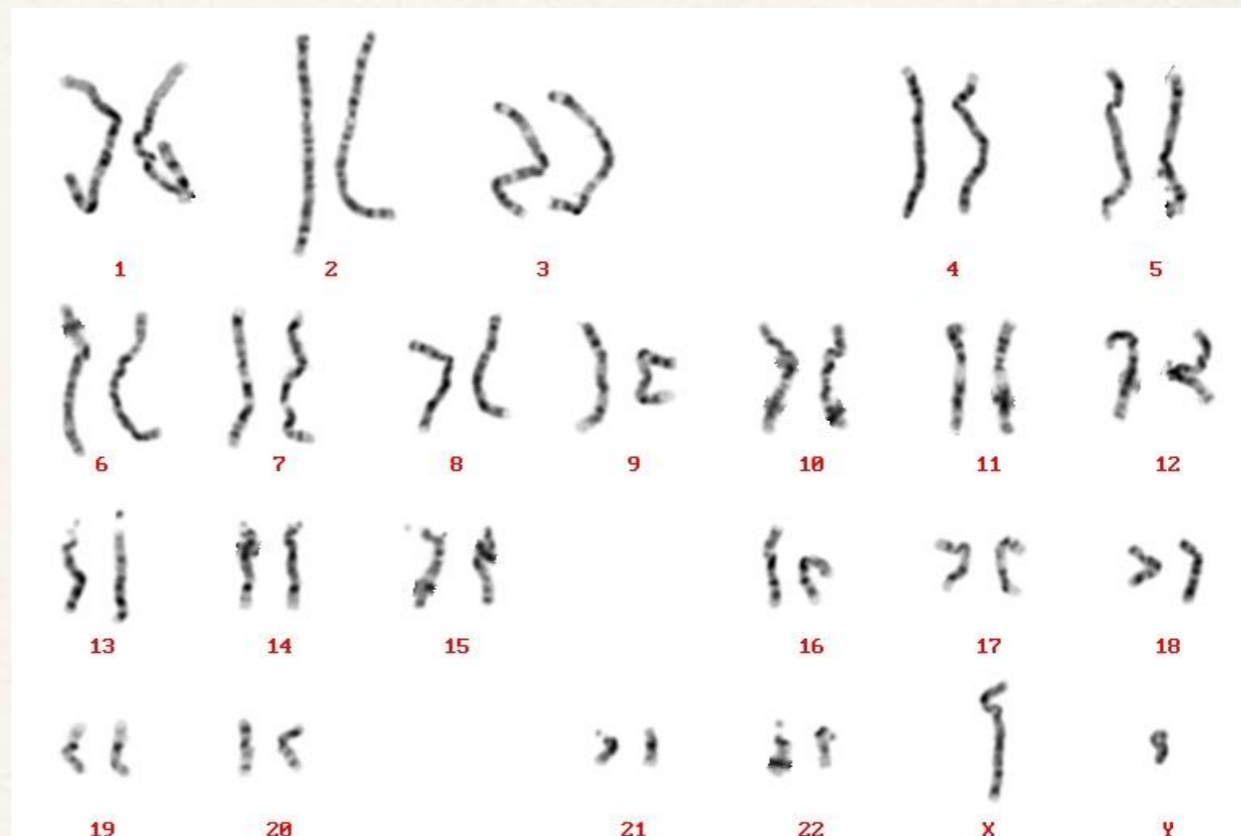
---

- ↳ Ekki leiðandi ef vandi er ekki fyrst og fremst læknisfræðilegur
- ↳ Upplýsingagjöf með samkennd
- ↳ Rétt áhætta sem ráðþegi skilur og setur í rétt samhengi:
  - ↳ 2-4% af börnum með meðfædd vandamál
  - ↳ 1 af 3 einstaklingum fær krabbamein
- ↳ Tilfinningar og reynsla á móti hlutlægum rökum
- ↳ Túlkun á alvarleika og líkum er huglæg og mismunandi:
  - ↳  $\geq 1$  at 10 er mikil áhætta
  - ↳  $\leq 1$  af 20 er lítil áhætta
- ↳ Sjúkdómsbyrði vegur meira en töluleg áhætta

# 11 ára drengur með þroskaröskun og hreyfiproskafrávik

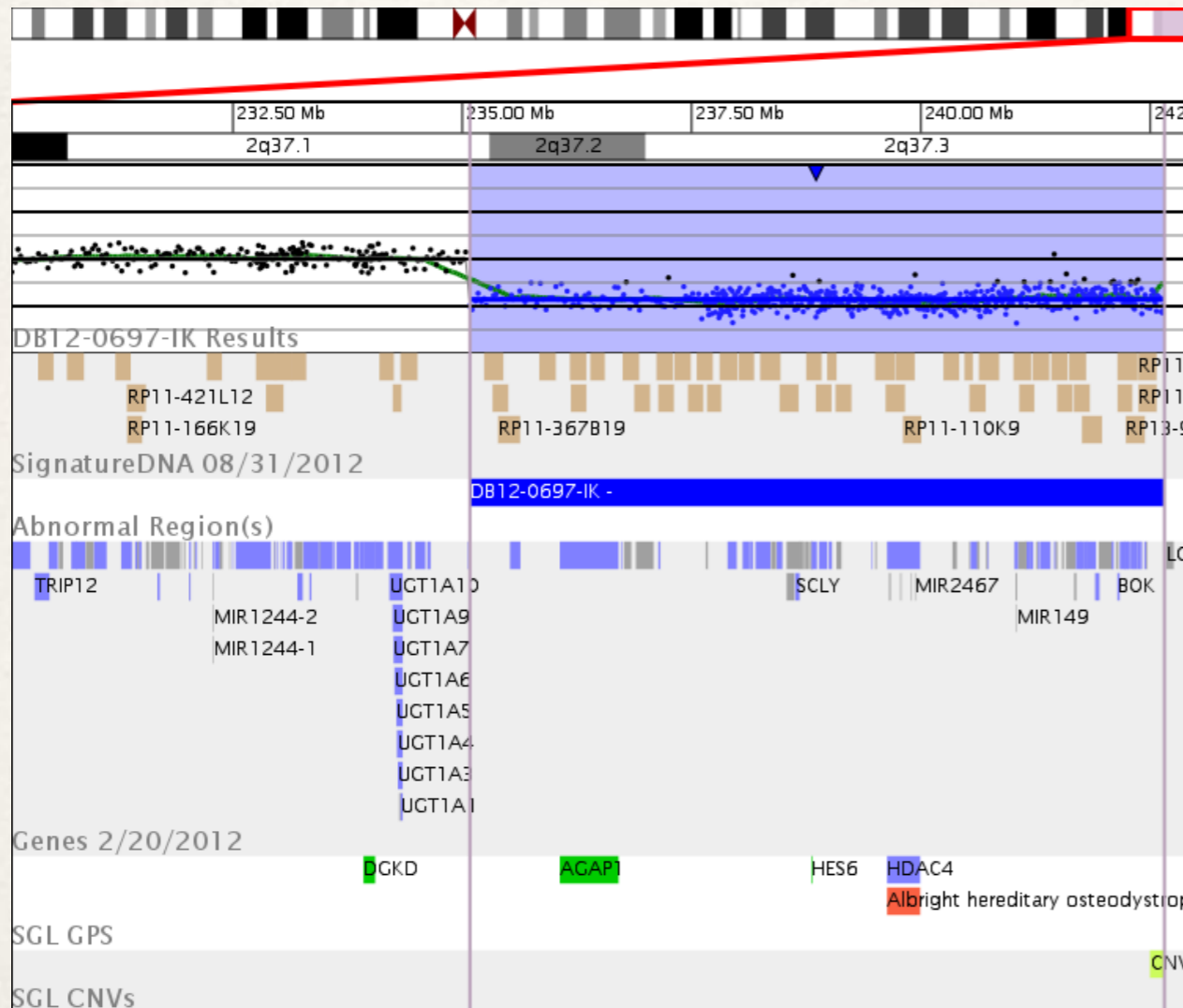
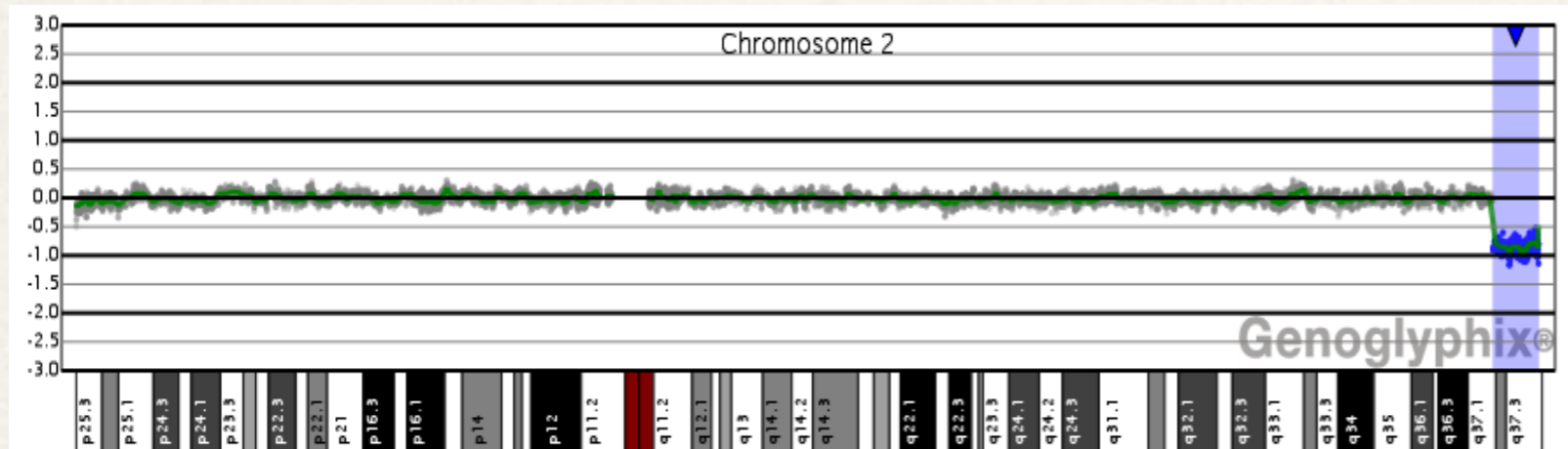
---

Væg dysmorfísk einkenni  
Feitlaginn



Eðlilegir litningar

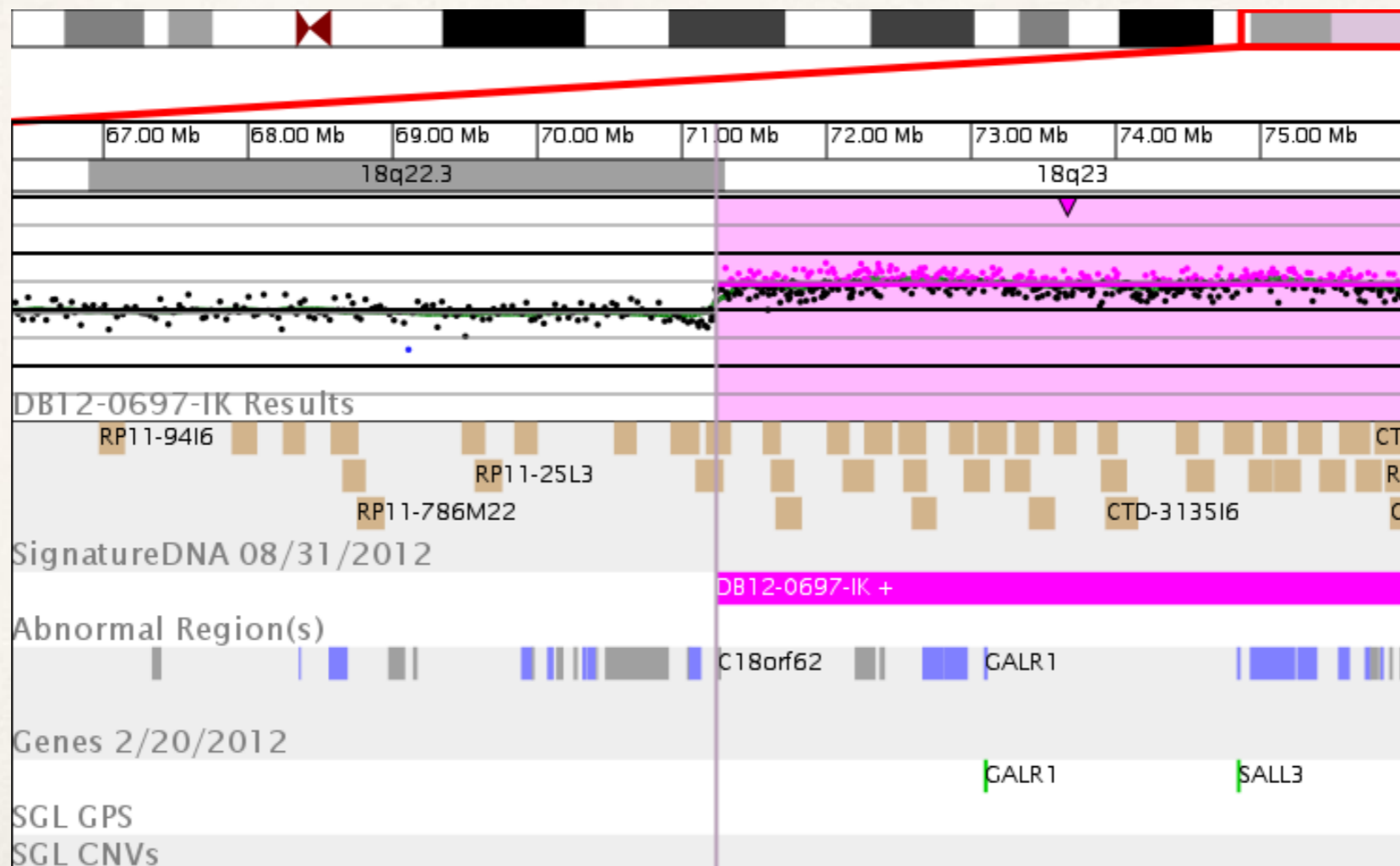
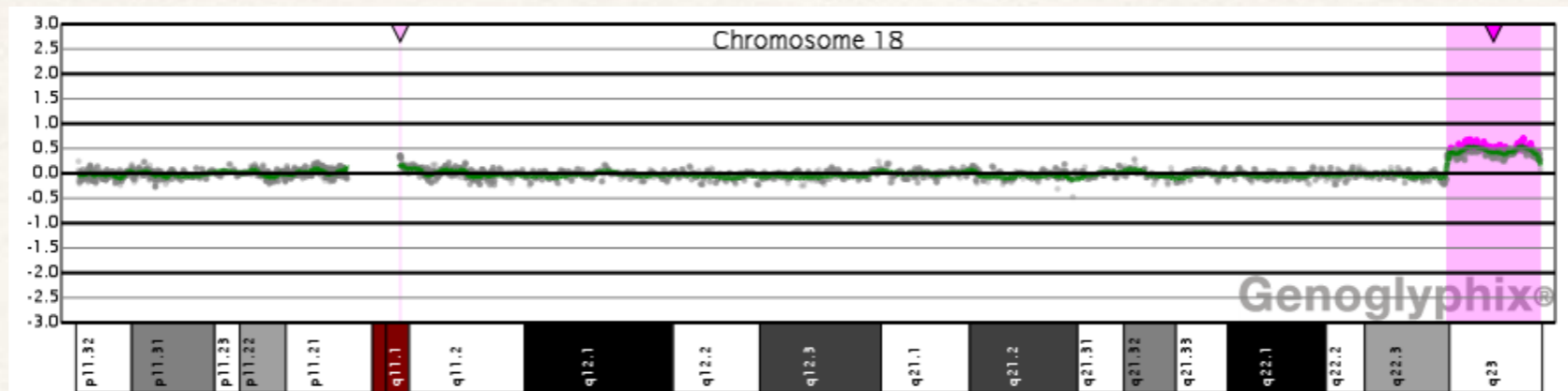
# Örflögugreining sýnir 7,57 Mb brottfall á enda 2q



77 gen  
41 OMIM gen

2q37 örbrottfallsheilkenni

# Örflögugreining sýnir 4.88 Mb tvöföldun á enda 18q

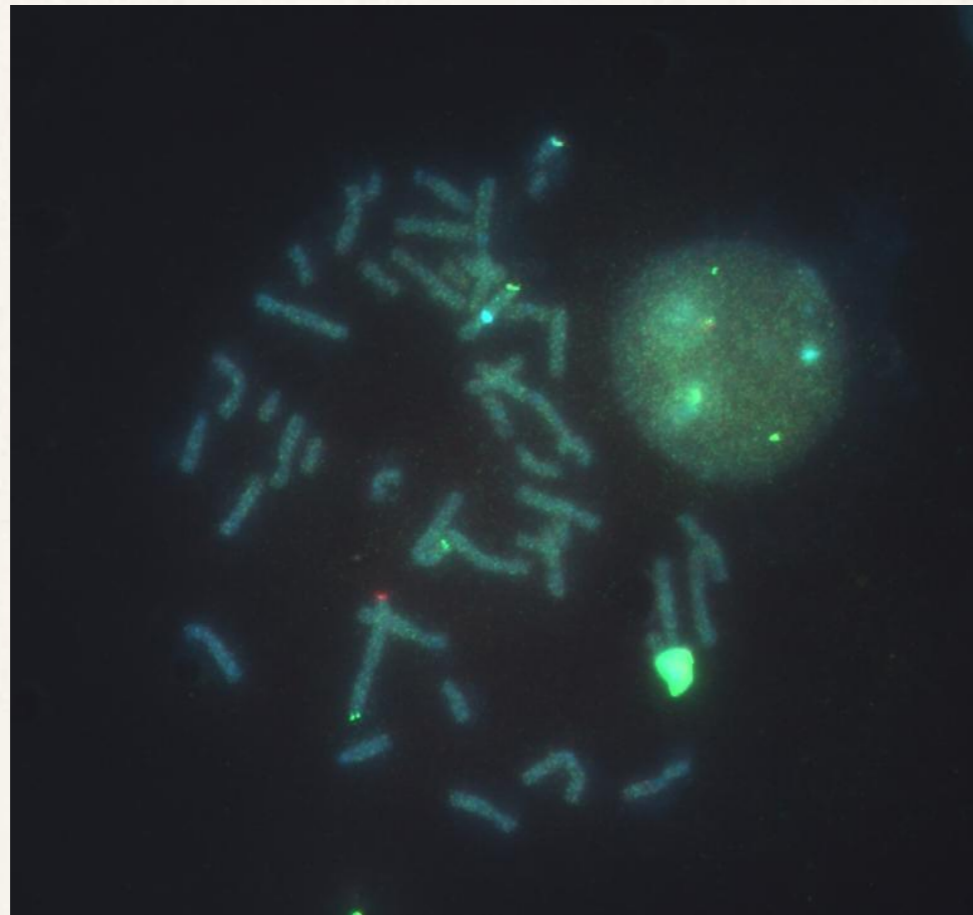


18 gen  
10 OMIM gen

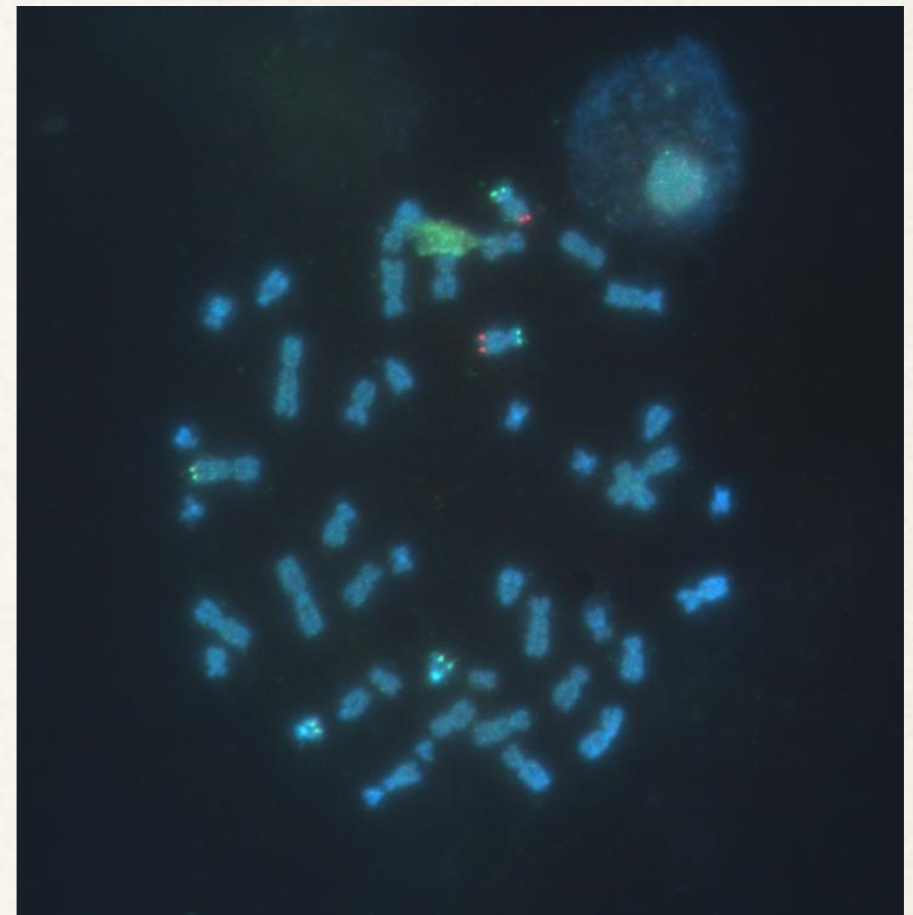


# Staðfesting með FISH rannsóknnum

---



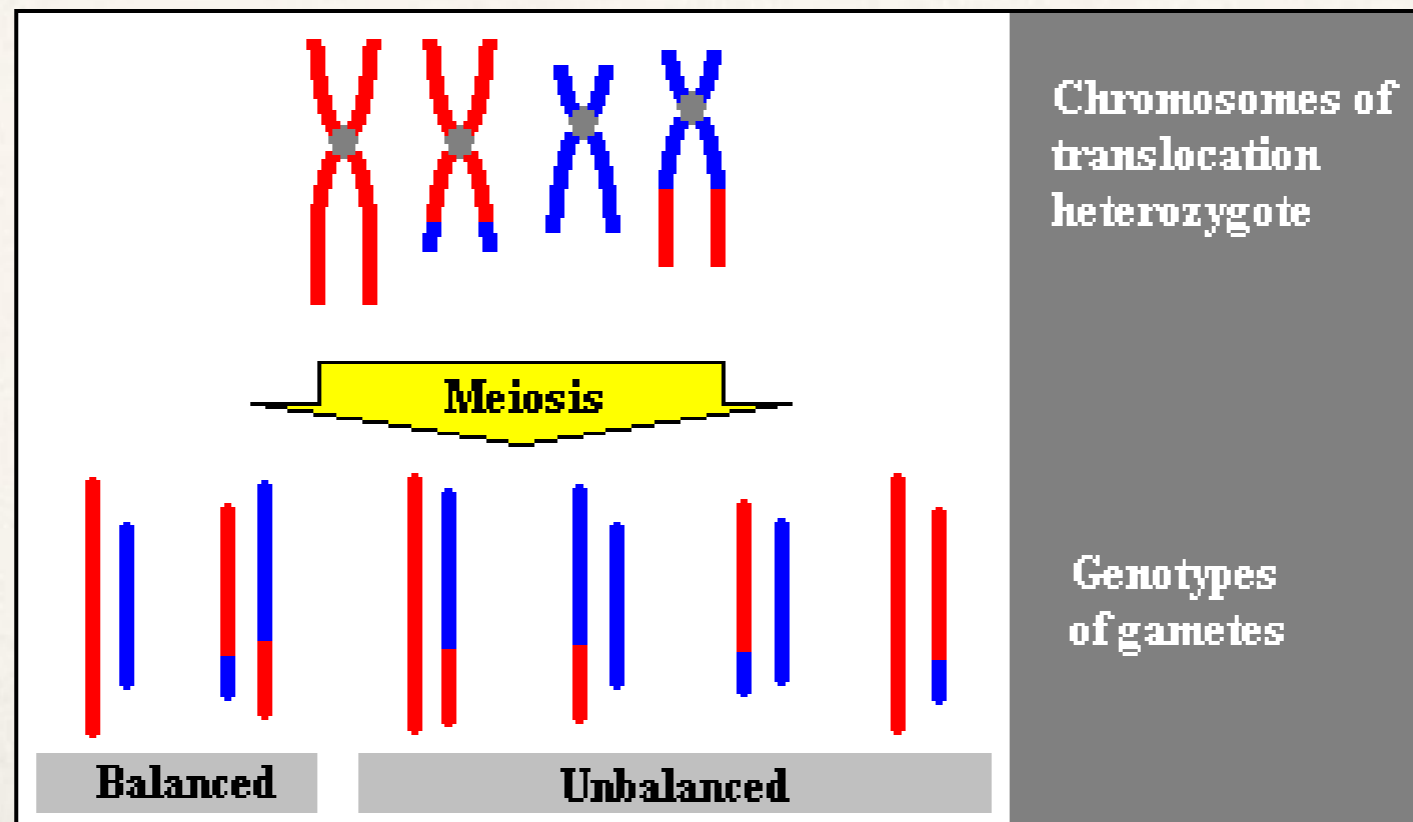
Vantar enda á 2q



Þrjár endar 18q þ.m.t. einn á 2q

# Hvernig er hægt að skýra brottföll og tvöföldun?

Jöfn yfirfærsla hjá foreldri



# En hvað með greiningu á genum?

---



# Erfðabrigði

---

- ↳ Erfðaefnið er texti. Fjórar sameindir (basar) ígildi bókstafa. Raða sér upp eins og perlur á perlufesti. Upplýsingar fólgnar í röðinni.
- ↳ Gen uppskrift af einum hluta líkmans
- ↳ Breytileg basaröð (stafabreytingar í texta)
- ↳ Breytingar í fjölda erfðaefnisraða (eðlilegt að vera með tvö eintök)
- ↳ Breytingar í byggingu erfðaefnis
- ↳ Þýðing:
  - ↳ Meinvaldandi
  - ↳ Líklega meinvaldandi
  - ↳ Óþekkt klínísk þýðing
  - ↳ Líklega meinlaus
  - ↳ Meinlaus

# Leit að erfðabrigðum í viðkomandi geni þegar eru margar mismunandi breytingar

---

- Næmi takmarkað.
- Greinir ekki öll erfðabrigði:
  - ↳ Leit nær ekki til alls gensins
  - ↳ Leit greinir ekki öll erfðabrigði á leitarsvæðinu
- ↳ Ef ekkert erfðabrigði finnst þá þarf það ekki að merkja að ekkert erfðabrigði sé til staðar
- ↳ Ef erfðabrigði finnst í DNA röð er oft óvíst hvort það hafi áhrif á virkni viðkomandi gens
  - ↳ Samband arfgerðar og svipgerðar er oft óljóst

# Dæmi þar sem erfitt að að túlka þýðingu erfðabrigðis

---

5 ára drengur með ýmis vandamál:

Smávaxinn

Klumbufætur og spastískur í ganglimum

Þroskahömlun

Einhverfueinkenni

Hækkun á CK

Ósértækar sjúklegar breytingar í vöðvasýni.

Erfðabrigðaleit í DMD (dystrofín) geni leiddi í ljósi áður óþekkt erfðabrigði í amínósýru p.V763D.

# Þýðing erfðabrigða

Meinvaldandi  
Líklega meinvaldandi  
Óviss þýðing  
Líklega meinlaus  
Meinlaus

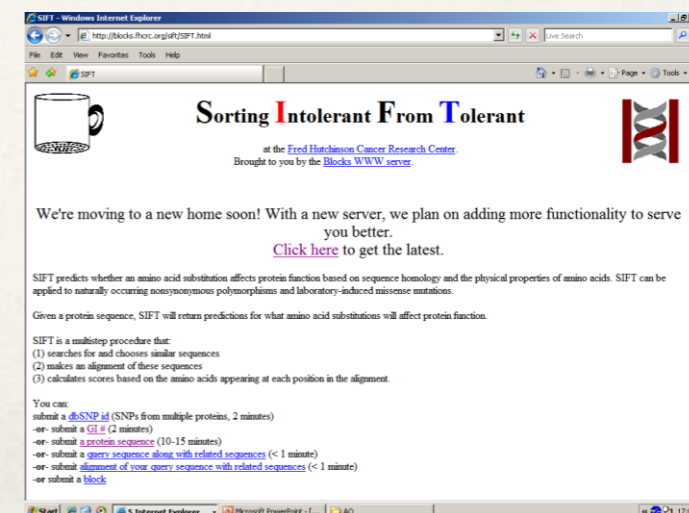
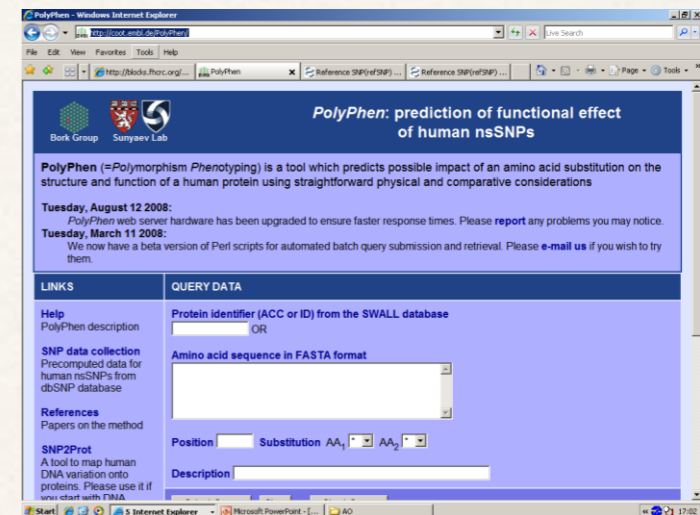
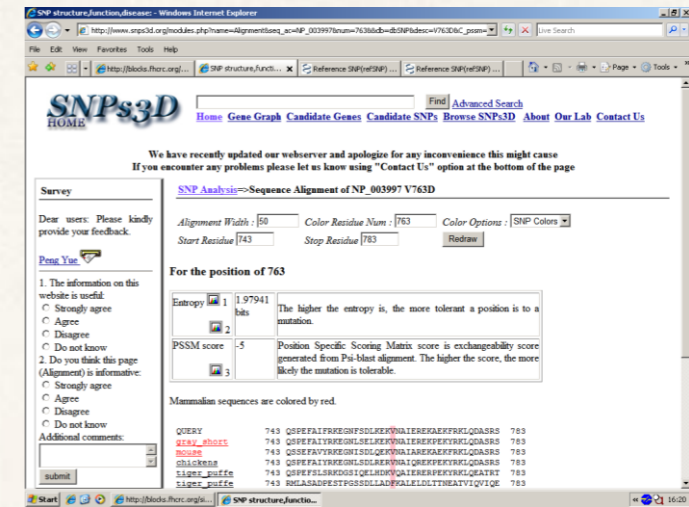
SNPS3D

Ýmis tölvuprógröm og  
gagnabankar hjálpa við túlkun.

Polyphen

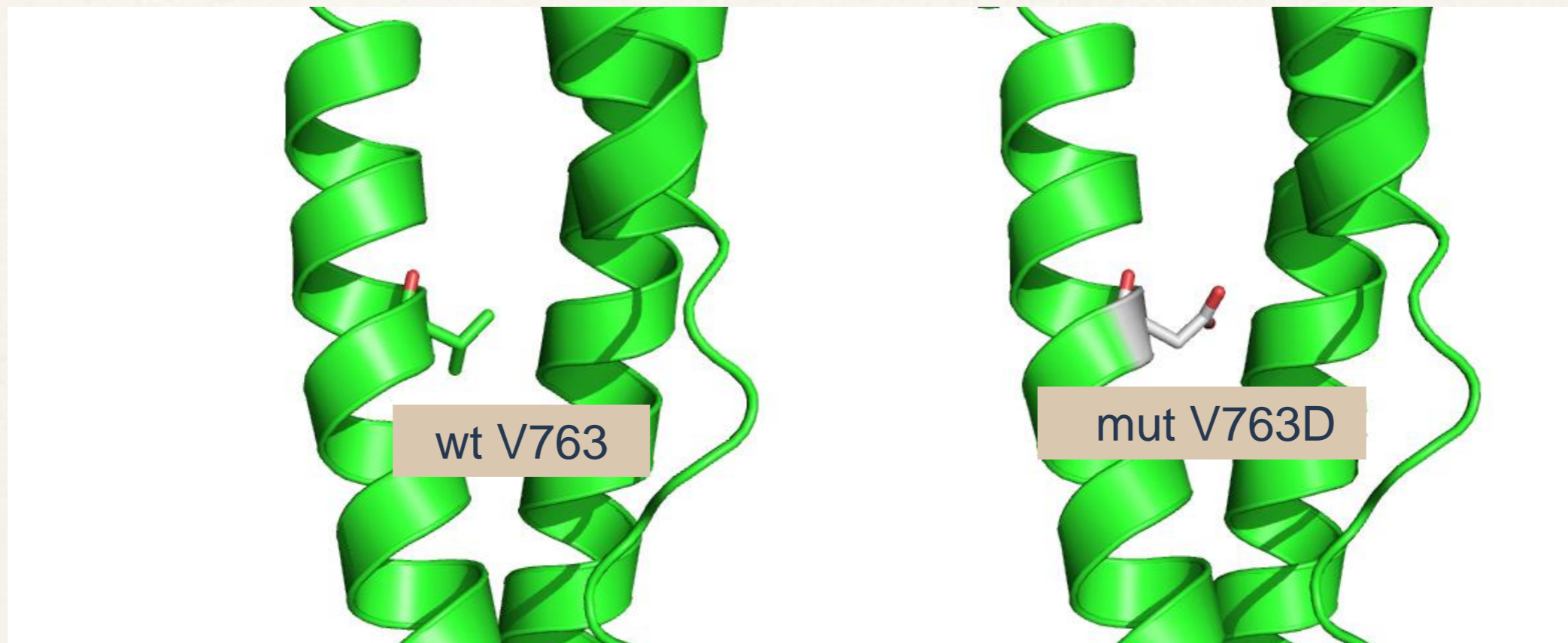
Í þessu tilviki voru  
tölvuprógrömin ekki sammála  
um þýðingu breytingarinnar.

SIFT



# Spár um byggingu próteins sýndu staðsetningu amínósýrubreytingar

---



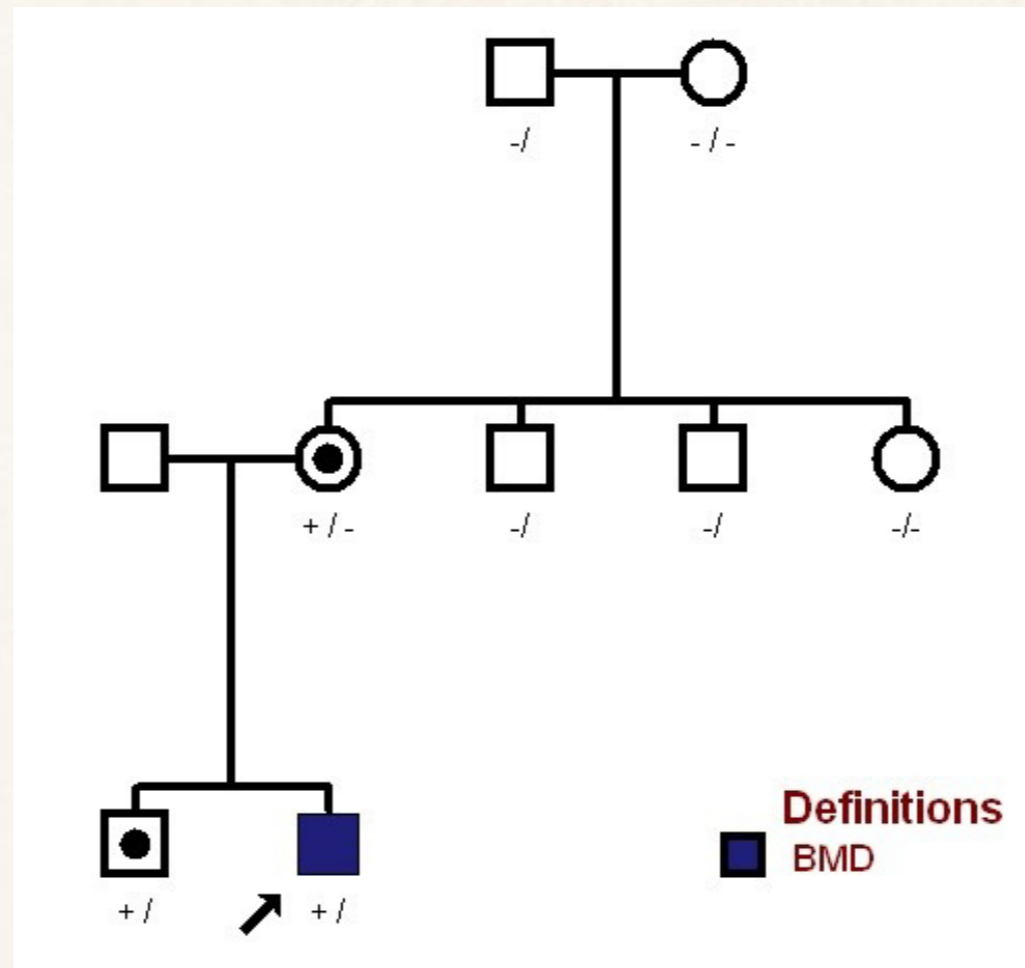
Breytingin í vafnsfælinni glufu.

Nýja amínósýran er hlaðin og vatnssækin

Spáir því að erfðabrigði sé meinvaldandi



# Fjölskyldurannsókn



+ p.V763D

- Ný stökkbreyting
- Fylgist erfðabrigði og sjúkdómur að?
- Óþekkt þýðing

# Háafkastaraðgreining

---

- ❖ Raðgreining á mörgum genum
  - ❖ Fjölgenarannsókn, “panel rannsókn”
- Heildrænar raðgreiningar
  - ❖ Raðgreining á útröðum (útraðagreining)
  - ❖ Raðgreining alls erfðaefnisins

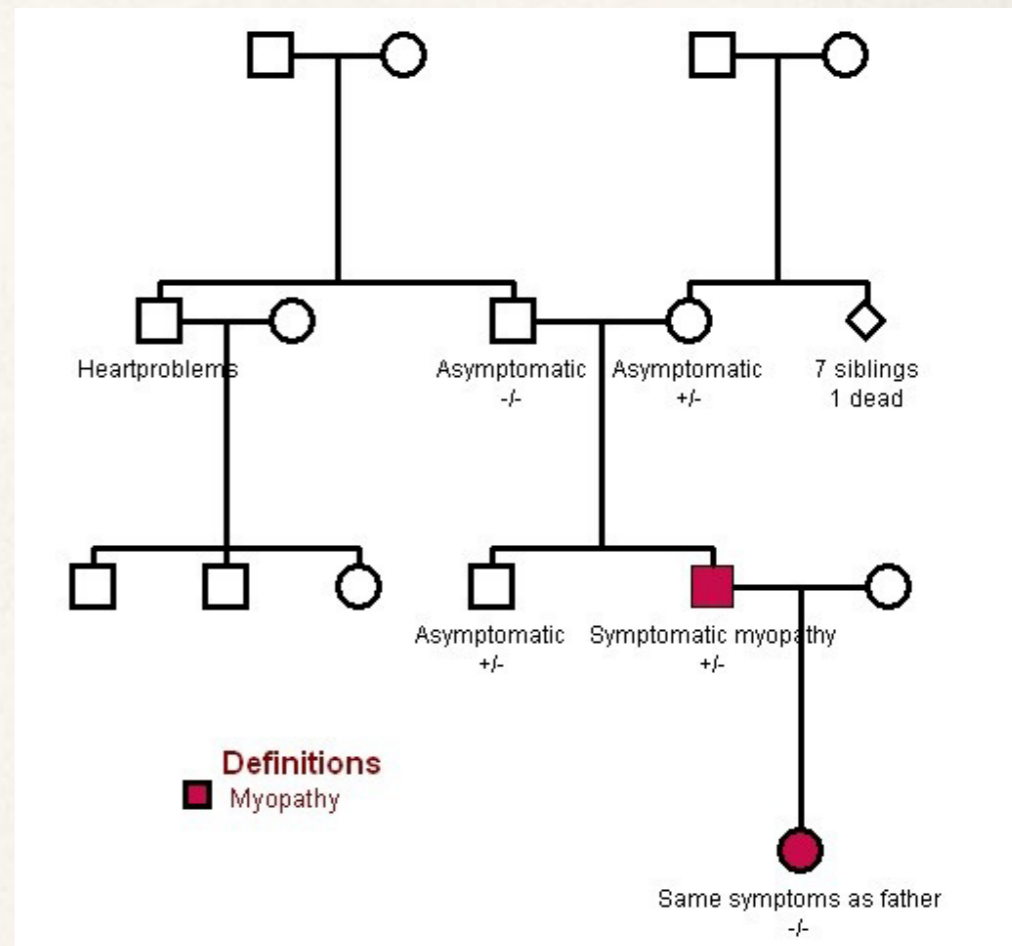
Erfðaefnisröð eins einstaklings  
prentuð út.



- Grunur um eingena sjúkdóm þar sem mjög mörg meingen geta valdið sjúkdómi
- Grunur um eingena sjúkdóm þar sem erfðarannsóknir hafa ekki leitt greiningar
- Allir?

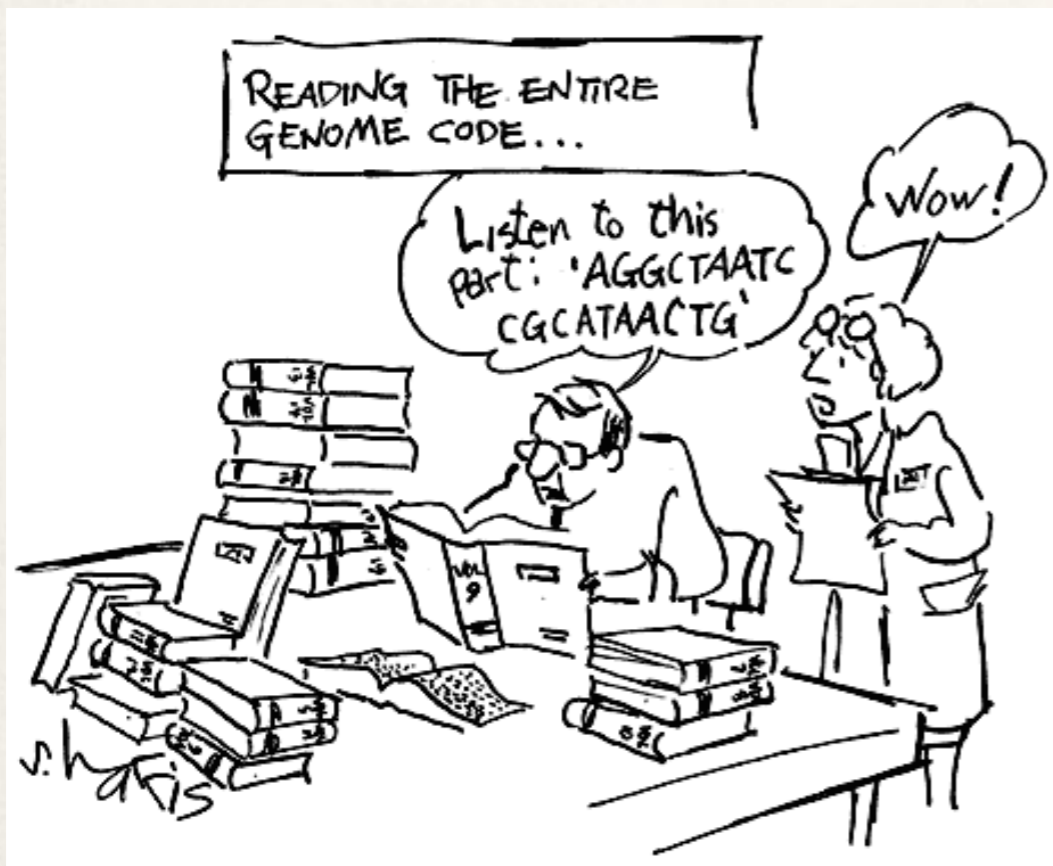
# Flokkun á erfðabrigðum er vandasöm

- Faðir og barn með vöðvasjúkdóm
- “Þekkt” meinvaldandi erfðabrigði
- Fylgir ekki sjúkdómi
- Útraðagreining sýndi breytingu í öðru geni



# Viðtækar raðgreiningar öflugar en vandasamar

- ❖ Geta leitt til greiningar sjúkdóms
- ❖ Túlkun erfðabrigða vandasöm



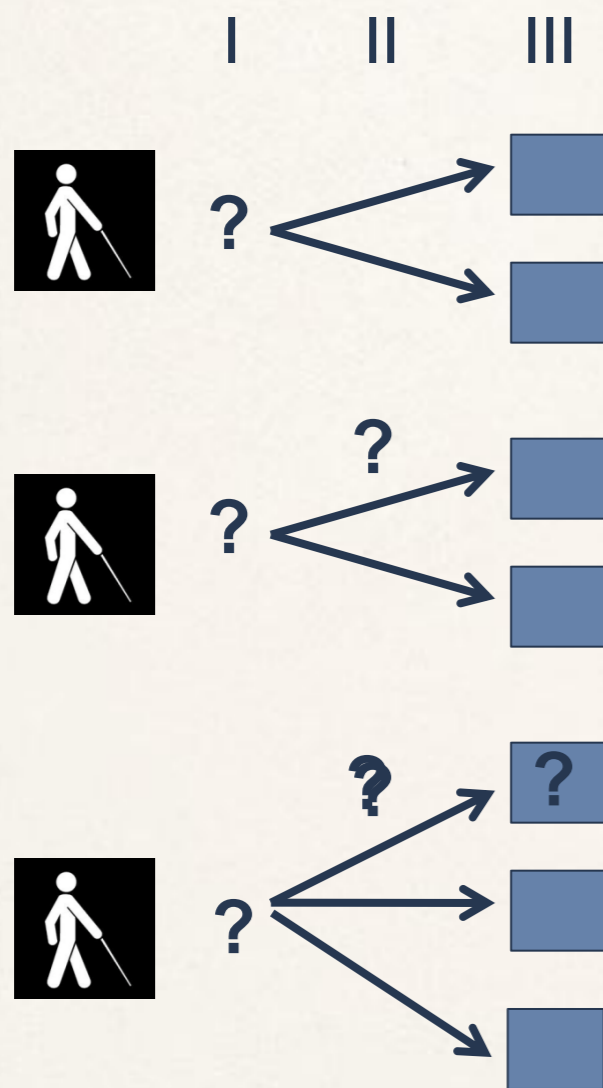
# Tilfallandi niðurstöður - Aðrar niðurstöður

- .. Niðurstöður um einstakling sem hafa mögulega þýðingu fyrir heilsu viðkomandi eða barna og fundust við rannsókn á ótengdu vandamáli
- Aukin áhætta á sjúkdómum
- Arfberi fyrir arfgengan vísjandi sjúkdóm
- Rangt faðerni

Kermit kom til læknis vegna særinda í hálsi



# Þrjú stig óvissu



☞ Afleiðingar hvers kosts eru skýrar en einstaklingur óviss um hvaða leið hentar best

☞ Afleiðingar hvers kosts eru skýrar en einstaklingur ræður ekki útkomu

☞ Einstaklingur ræður ekki útkomu og afleiðingar hvers kosts óskýrar

# Fólk er mismunandi

Second derivative with respect to X

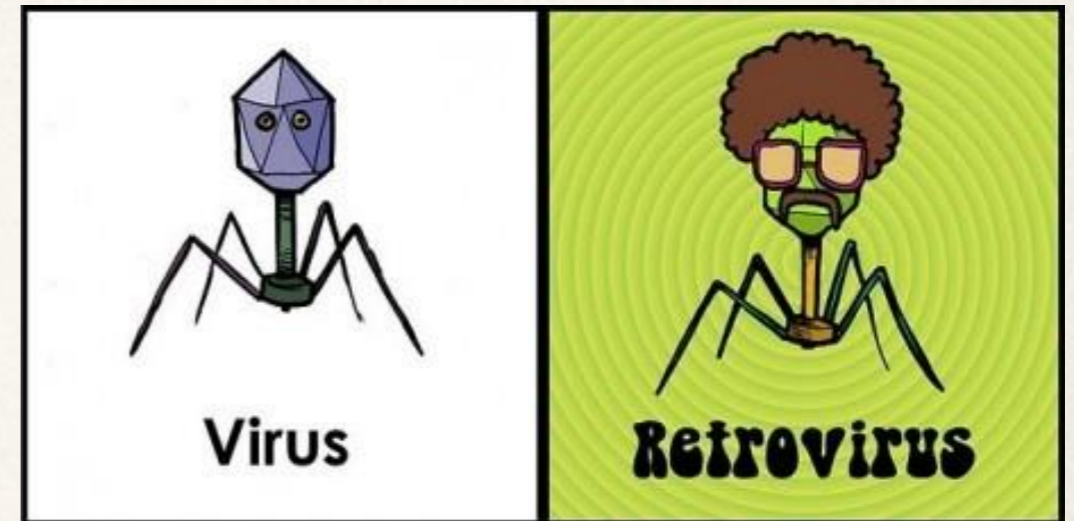
Shrodinger Wave Function

$$\frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2} + \frac{8\pi^2 m}{h^2} (E - V)\psi = 0$$

Position

Energy

Potential Energy



You should've gone to 9GAG.COM

- ❖ Skilningur á læknisfræði og vísindum
- ❖ Gildi
- ❖ Reynsla
- ❖ Markmið
- ❖ Internet

# Töfrahugsun

---

## Dæmi



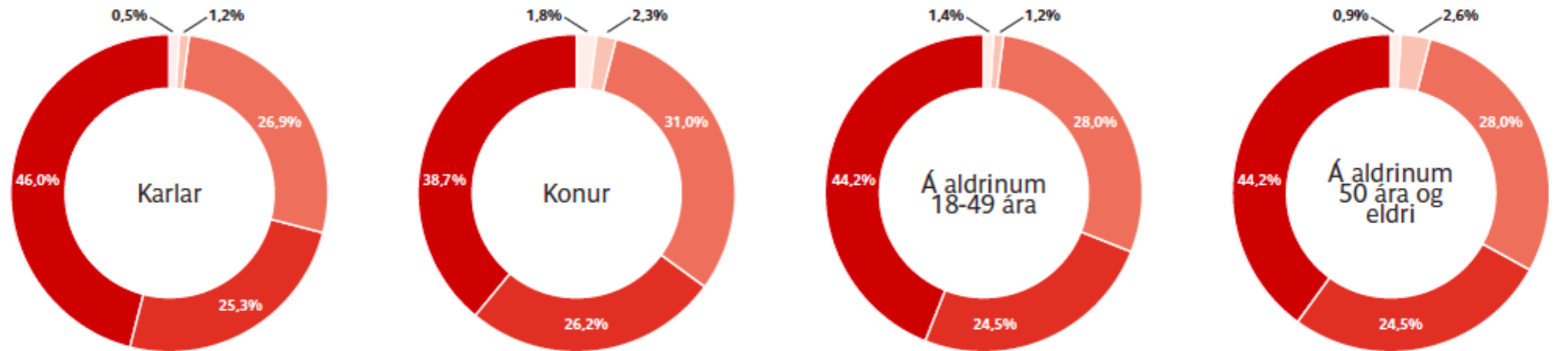
☞ “Trúir þú á að gæfa fylgi skeifum?”

☞ Að sjálfsögðu ekki. .... “En mér er sagt að þær geti gefið gæfu jafnvel þó þú trúir ekki á það.”



# Hvað ertu góður bílstjóri?

## → Eftir kyni og aldri



# Upplýst samþykki – áður en rannsókn fer fram

---

## ↳ Vandmeðfarnar upplýsingar:

- ↳ Varanleg niðurstaða – arfgerð breytist ekki
- ↳ Innsti kjarni einstaklingsins
- ↳ Forspárgildi um horfur og áhættu einstaklings og fjölskyldumeðlima

## ↳ Útskýra fyrir viðkomandi tilgang rannsókna og mögulegar niðurstöður:

- ↳ Hvers konar stökkbreytingar geta fundist og valda þær sjúkdómi?
- ↳ Óvissa með þýðingu
- ↳ Hvað ef engin stökkbreyting finnst?
- ↳ Þýðing fyrir sjúkling/einstakling og aðra fjölskyldumeðlimi
- ↳ Tilfallandi niðurstöður - aðrar findings ef viðtæk rannsókn

# Erfðarannsóknir á börnum

---

- ↳ Notaðar til sjúkdómsgreininga eins og hjá fullorðnum
- ↳ Almennt ekki ráðlagt að prófa einkennalaus börn fyrir sjúkdómum sem koma fram á fullorðinsaldri og engin fyrirbyggjandi meðferð þekkt
- ↳ Betra að prófa þau þegar þau hafa aldur til að taka þátt sem þroskaðir fullorðinir einstaklingar 18 ára eða eldri
- ↳ En hvað með tilfallandi niðurstöður úr heilðrænni rannsókn?

# Nýjungar í meðferð

---

- ↳ Lyf sem draga úr afleiðingum ákveðinna erfðabrigða
- ↳ Ensím og próteinmeðferð
- ↳ Genalækningar
- ↳ Genaviðgerðir

# Þakkir fyrir áheyrn

---

