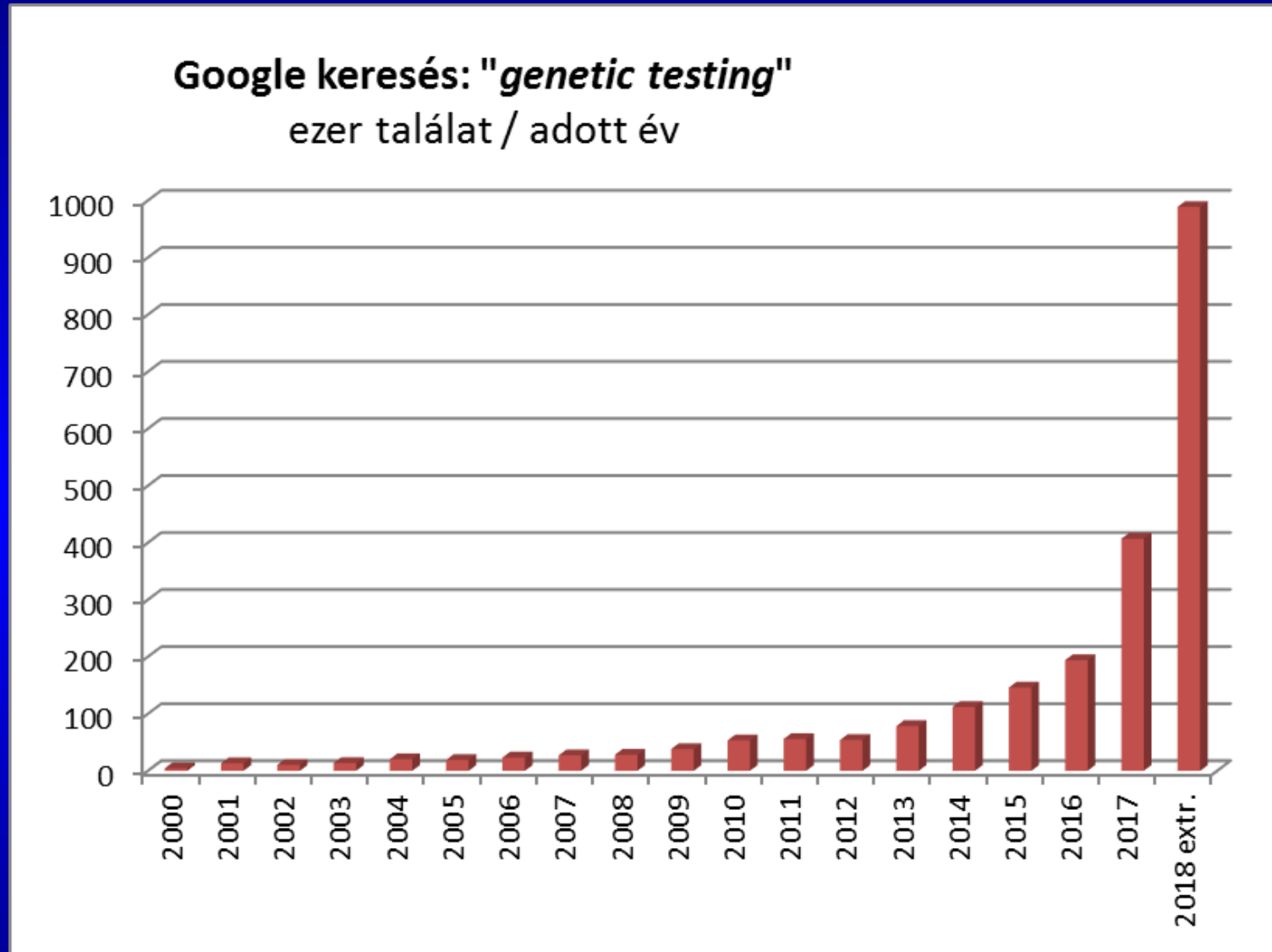


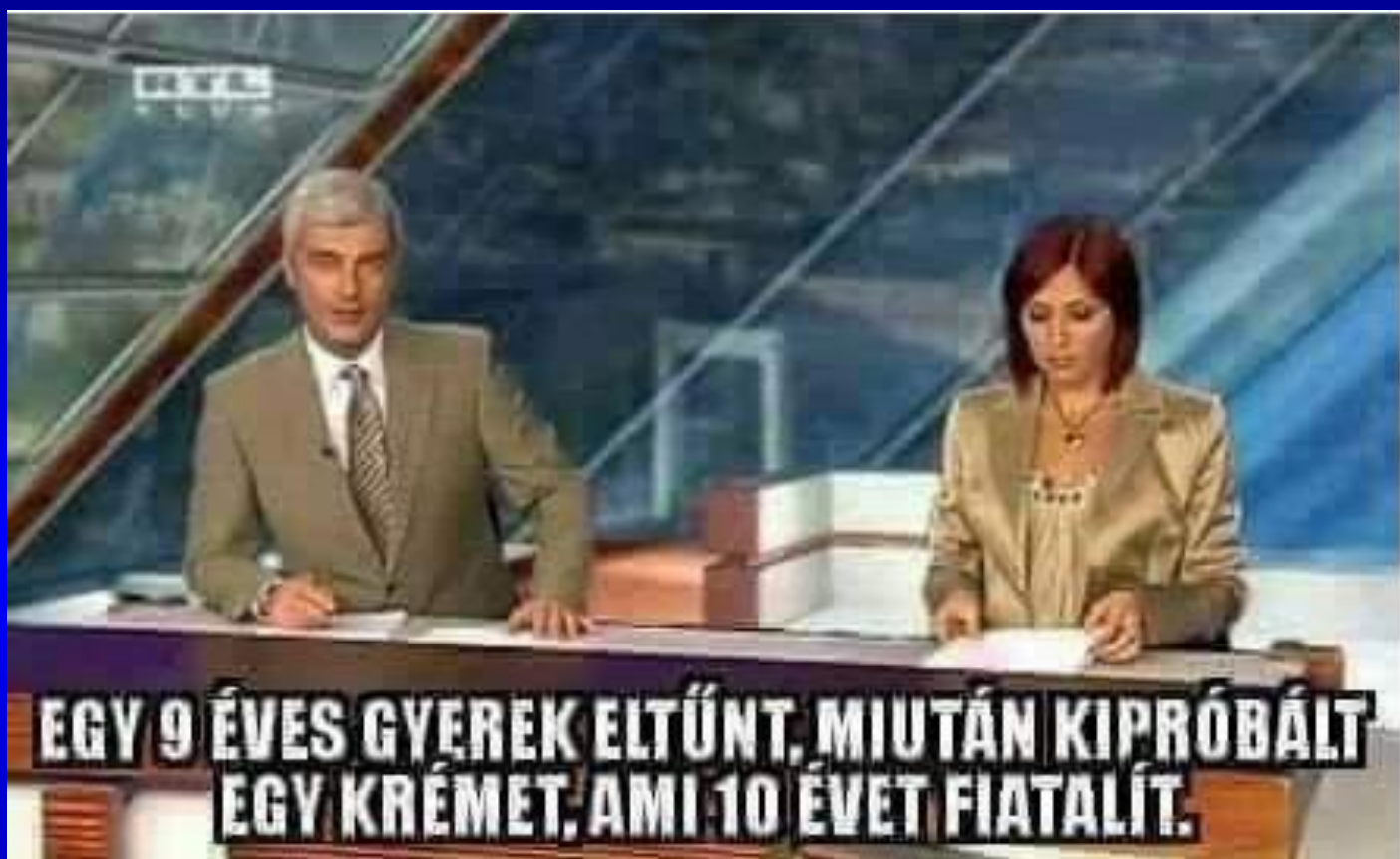
Genetika és prevenció

Lakatos Péter



A genetikai tesztek számának növekedése





**EGY 9 ÉVES GYEREK ELTÚNT, MIUTÁN KIPRÓBÁLT
EGY KRÉMET, AMI 10 ÉVET FIATALÍT.**

**Brit tudósok megállapították,
hogy az ember alvása addig tart,**

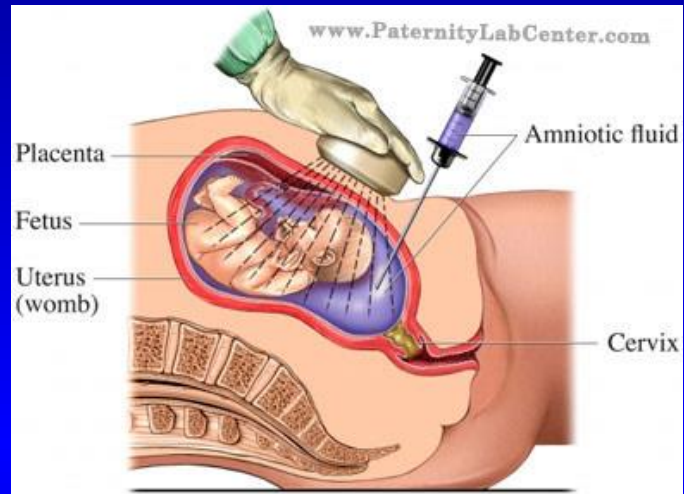


amíg fel nem ébred!

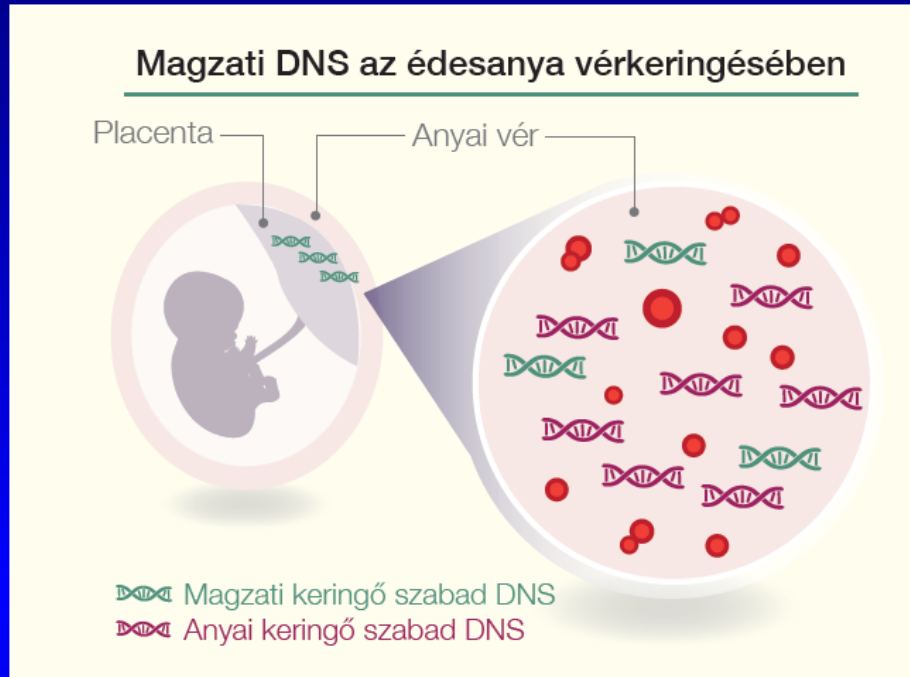
NGS = robusztus szekvenálási lehetőség



Prenatalis vizsgálatok



Nem invazív prenatális tesztelés - NIPT



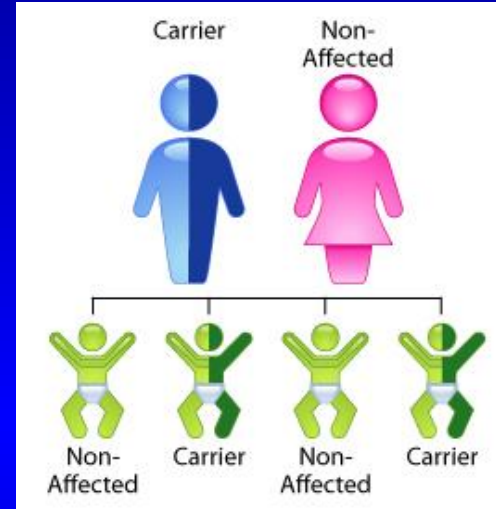
+ további 49 monogénes betegség!

- Down-szindróma (21-es triszómia)
- Edwards-szindróma (18-as triszómia)
- Patau-szindróma (13-as triszómia)
- Bizonyos nemi kromoszóma eltérések:
 - Turner-szindróma (X-monoszómia)
 - Klinefelter-szindróma (XXY)
 - Jacob-szindróma (XYY)
 - Tripla X-szindróma
- Triploidia
- A magzat neme
- Mikrodeléciók

MIKRODELÉCIÓS SZINDRÓMA	ÉLVESZÜLETÉSEKRE VETÍTETT GYAKORISÁG
22q11.2 deléció / DiGeorge-szindróma	1 a 2000-ből ¹
1p36 deléciós szindróma	1 az 5000-ből ²
Angelman-szindróma	1 a 12 000-ből ²
Cri-du-chat szindróma	1 a 20 000-ből ³
Prader-Willi szindróma	1 a 10 000-ből ²

A FELSOROLT MIKRODELÉCIÓS SZINDRÓMÁK KÖZÜL VALAMELYIK ELŐFORDUL 1000 ÉLVESZÜLETÉSBŐL 1 ESETBEN.

Öröklődő betegségek



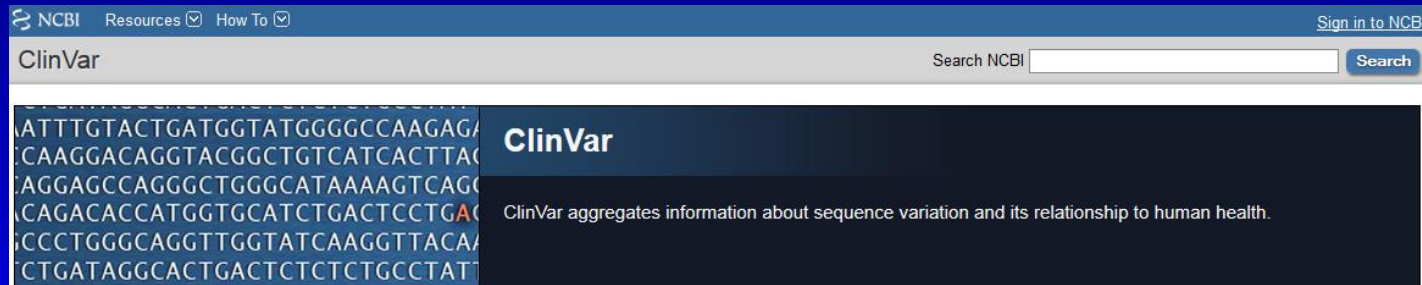


Hutchinson-Gilford Progeria szindróma
Progéria, azaz idő előtti öregedés



Diprosopus - Craniofacialis duplikáció
„sonic hedgehog homológ” (Shh) fehérje túlzott expressziója.

Sok öröklődő betegség egyidejű vizsgálata



328 gén teljes kódolószekvenciája, 1.5 Mb

740 örökletes betegség

3 darab PCR cső

Összesen több, mint 10 000 primer pár

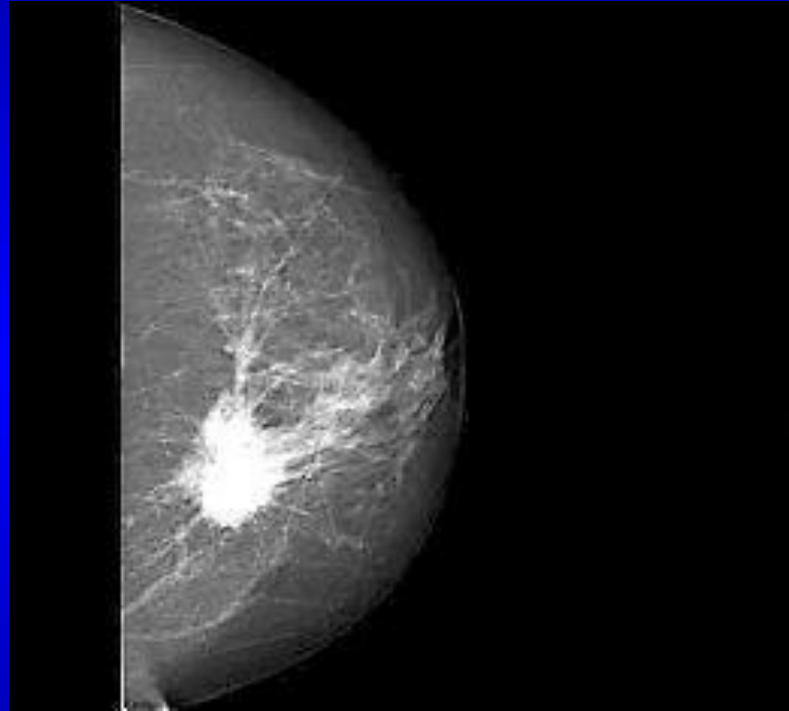
Komplex genetikai szűrés és tanácsadás

Ismert fenotípusú betegségek hiányzó genetikai hátterének vizsgálata

Öröklődő daganatos betegségek

- Hereditary Breast and Ovarian Cancer
- Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes
- Lynch Syndrome (HNPCC)
- Li-Fraumeni Syndrome
- Carney complex
- Familial Pancreatic Cancer
- Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndrome (PGL/PCC)
- Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST)

Genetika és emlőrák



Az emlőrák kockázata

Laboratóriumunk által összeállított panel

- BRCA 1 és 2.
- ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, DIRAS3, ERBB2, NBN, PALB2, RAD50, RAD51, STK11, TP53, KRAS.



~30%

Oncotype DX[®] 16 rák gént vizsgál

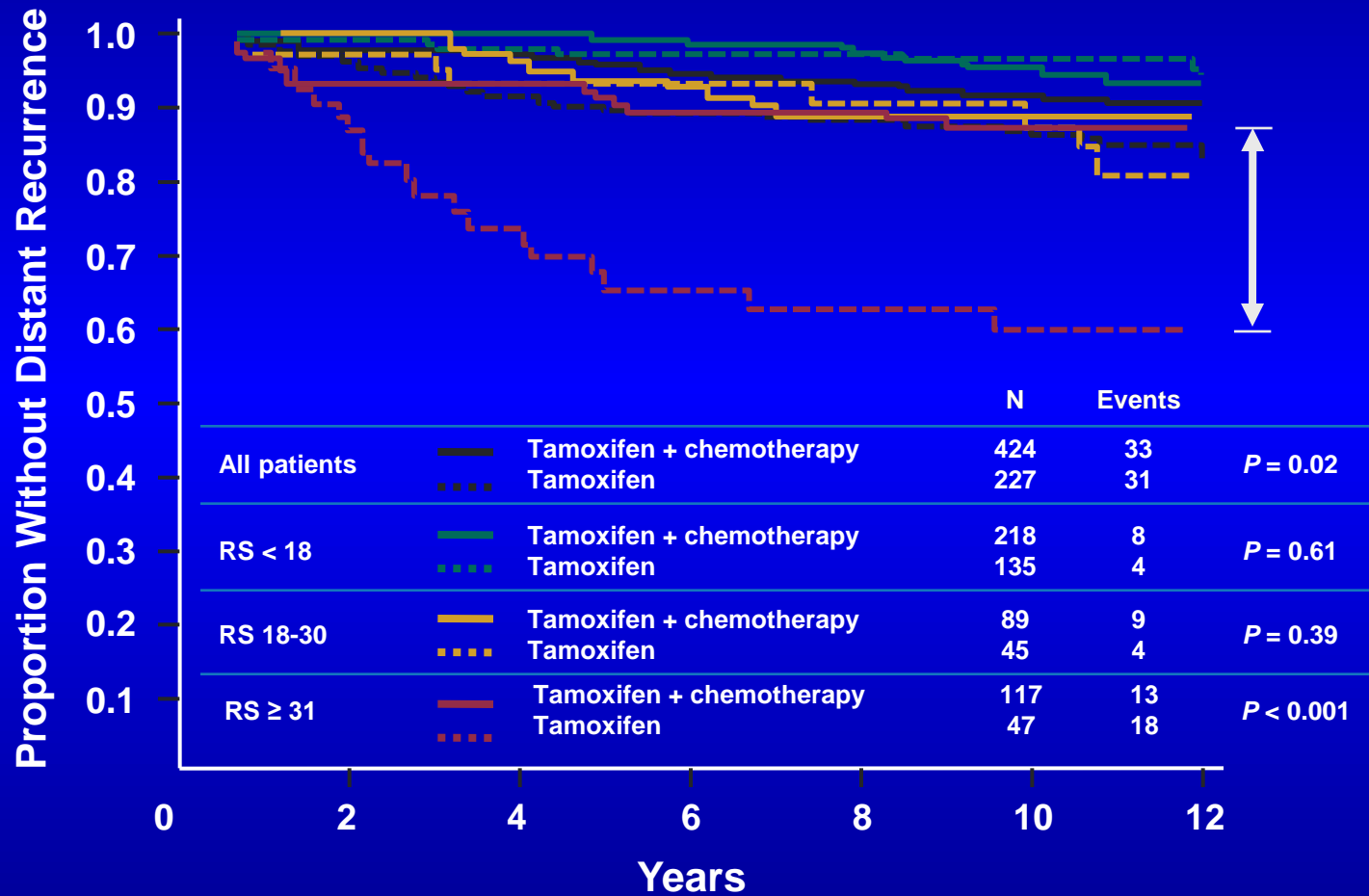
Östrogén csoport	Proliferáció	HER2-csoport	Inváziós csoport	Egyéb
ER PR Bcl2 SCUBE2	Ki-67 STK15 Survivin Cyclin B1 MYBL2	GRB7 HER2	Stromelysin 3 Cathepsin L2	CD68 GSTM1 BAG1

5 referencia gén

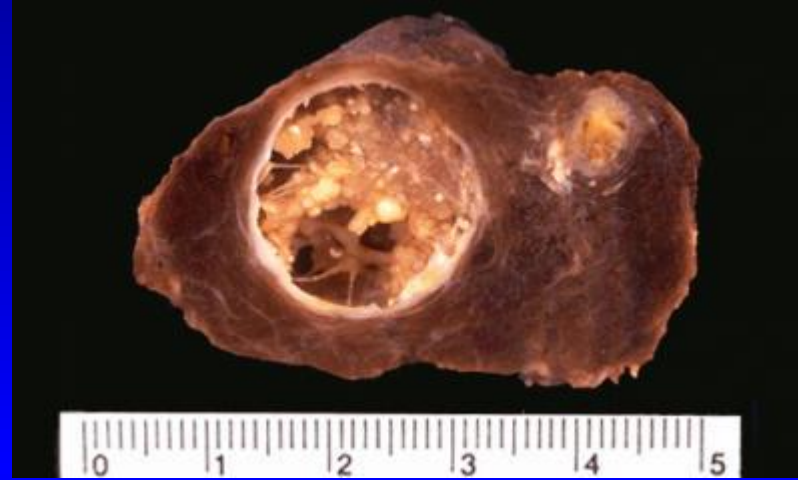
Beta-actin	GAPDH	RPLPO	GUS	TFRC
------------	-------	-------	-----	------

Az OncotypeDX Recurrence Score®

A nem metastatizáló ösztrogén receptor pozitív emlőrákos nők
2/3-ának NEM kell kemoterápia!



Genetika és pajzsmirigyrák



Pajzsmirigy göbök

- A lakosság 4-7%-ának van tapintható göbe
- A göbök 5-10%-a malignus
- A citológiai biopsziák 10-40% bizonytalan eredményt ad

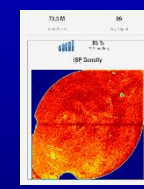
KÉRDÉS: Mely göb már malignus vagy lesz malignus?

Genetikai tesztek -ThyroCan™

Target gene	Analysis method
BRAF	targeted NGS, mutation analysis
KRAS	targeted NGS, mutation analysis
NRAS	targeted NGS, mutation analysis
HRAS	targeted NGS, mutation analysis
TERT	targeted NGS, mutation analysis
RET	targeted NGS, mutation analysis
TP53	targeted NGS, mutation analysis
AXIN1	targeted NGS, mutation analysis
APC	targeted NGS, mutation analysis
IDH1	targeted NGS, mutation analysis
SMAD4	targeted NGS, mutation analysis
MET	targeted NGS, mutation analysis
CTNNB1	targeted NGS, mutation analysis
PIK3CA	targeted NGS, mutation analysis
DICER1	targeted NGS, mutation analysis
VHL	targeted NGS, mutation analysis
PTEN	targeted NGS, mutation analysis
LPAR4	targeted NGS, mutation analysis
EIF1AX	targeted NGS, mutation analysis
GAS8-AS1	targeted NGS, mutation analysis
TSHR	targeted NGS, mutation analysis
AKT1	targeted NGS, mutation analysis
GNAS	targeted NGS, mutation analysis
TG	control gene-expression
PTH	control gene-expression

- NGS-alapú módszer
- 23 rák gén + 2 szöveti kontroll gén
- 568 mutáció + 2 expresszió
- Platform: Ion Torrent PGM

Szensitivitás: 79%
Specificitás: 86%
Pozitív prediktív érték: 89%
Negatív prediktív érték: 75%



Genetika és prosztaták: PCA3 vizsgálat

A PCA3 gén terméke kizárólag prosztatata carcinomás szövetben mutatható ki.

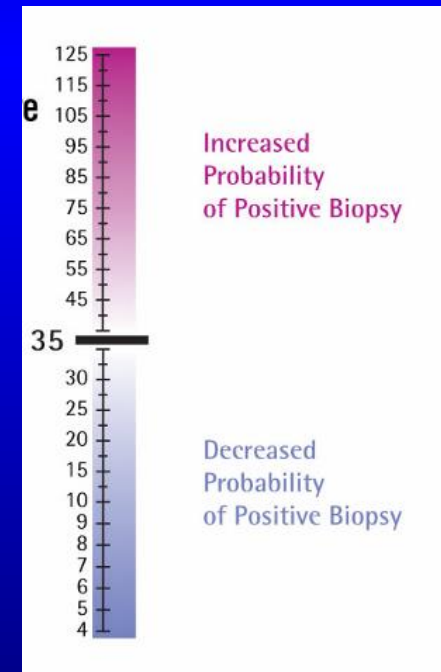
A **PCA3 vizsgálat** RDV utáni első vizeletből elvégezhető, eredménye **80%-os biztonsággal** jelzi előre a biopszia eredményét.

4x-es specifitás a PSA-hoz képest!

A PCA3 vizsgálat ajánlása:

- Emelkedett, szürke zónás szérum PSA érték (4 -10 ng/ml)
- Negatív, nem egyértelmű RDV eredmény.
- Negatív biopszia vagy a biopsziát megelőzően.
- Negatív ultrahang eredmény.
- Családi kórelőzmény.
- Utánkövetés.

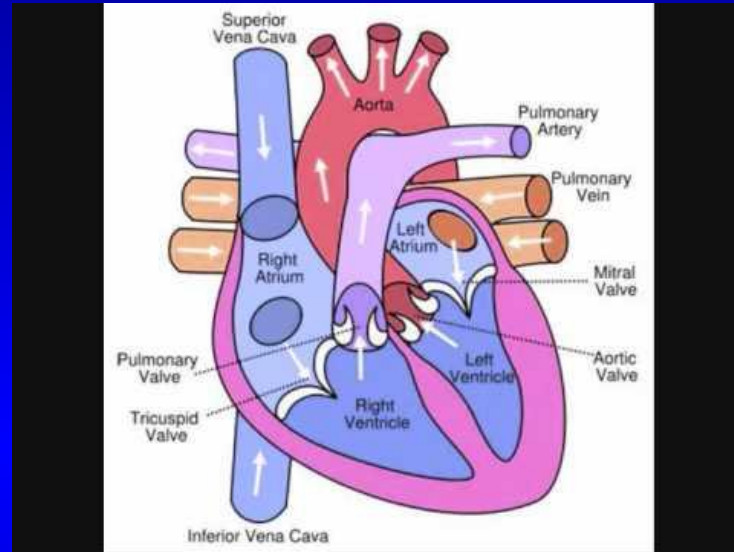
	Szenzitivitás	Specifitás	AUC ROC curve
PCA3 Score Cut-off 35	67%	83%	0.658



Likvid biopszia

**Mutációk vizsgálata keringő tumoreredetű
szabad DNS-ből**

Kardiológia



Néhányan...



Kolonics György

1972 - 2008



Zsiborás Gábor

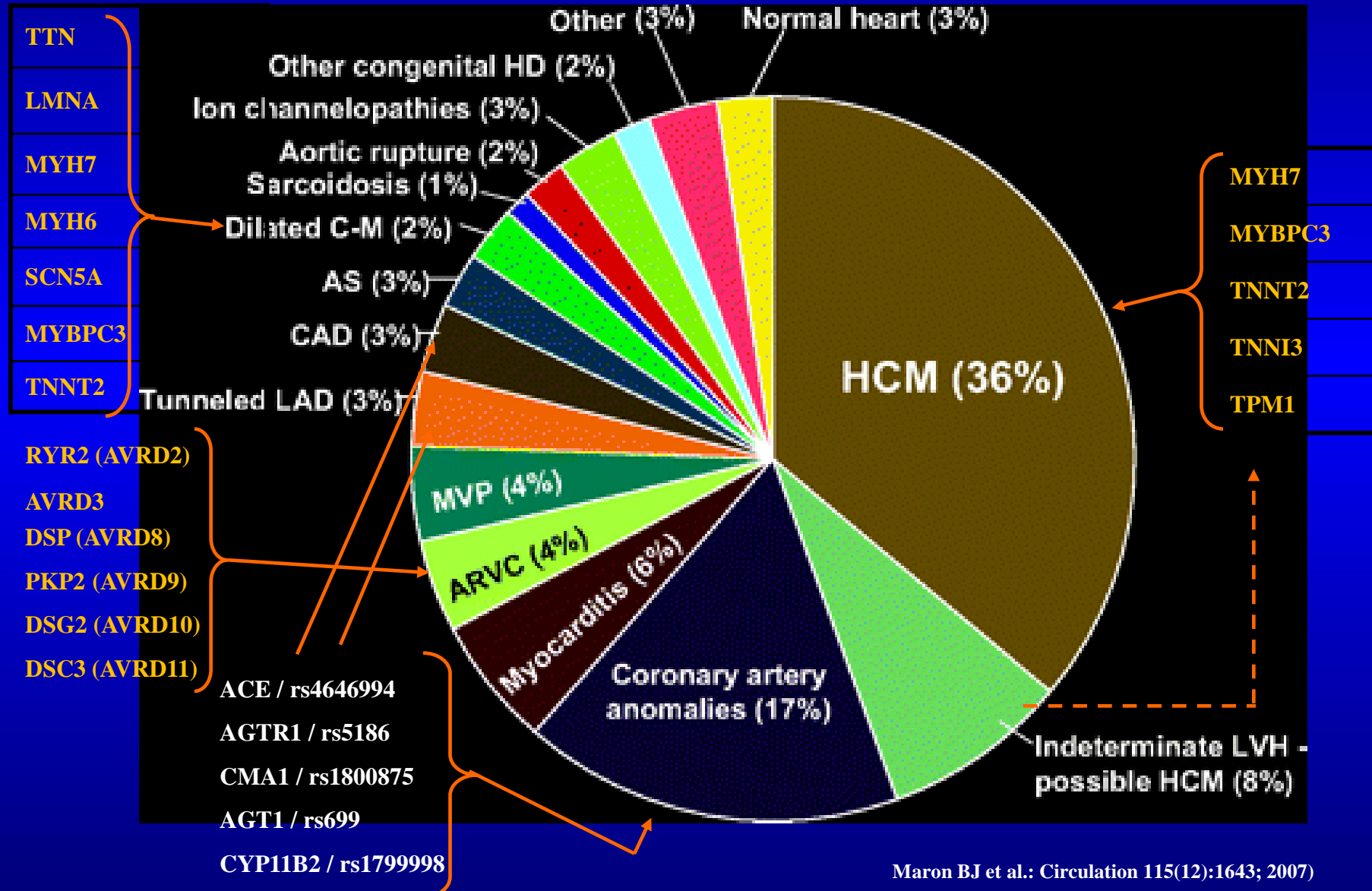
1957-1993



Fehér Miklós

1979 - 2004

A hirtelen szívhalál hátterében álló betegségek megoszlása



A laboratóriumunk által összeállított panel

MYBPC3	ACE / rs4646994
TNNI3	AGTR1 / rs5186
TNNT2	CMA1 / rs1800875
MYH7	AGT1 / rs699

A hirtelen halál okainak 78%-a azonosítható a panellel!

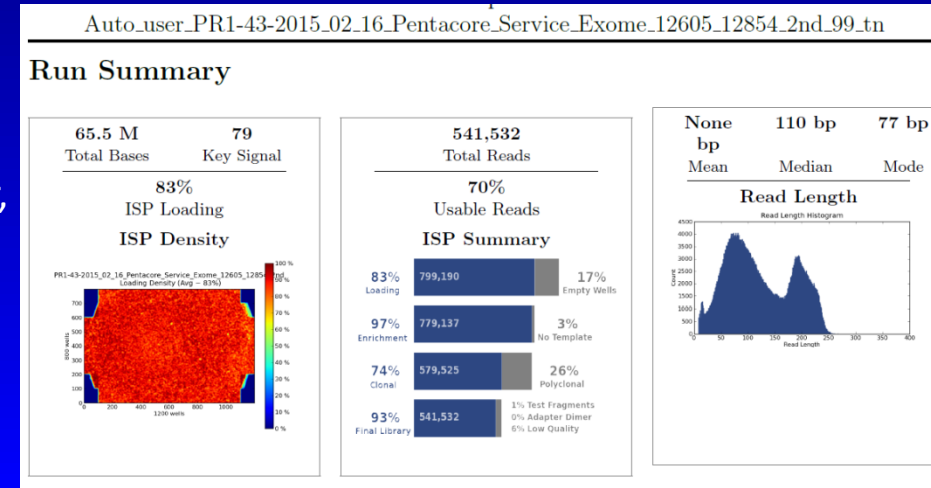
LMNA	GPD1L
MYH6	CAV3
SCN5A	KCNE3
KCNQ1	SCN3B
KCNH2	SCN4B
SCN4B	SNTA1
KCNE1	AKAP9
KCNE2	ANK2
KCNJ2	CACNB2
CACNA1C	SCN1B
CASQ2	TPMI1
hRyr2	DSG2
DSP	DSC2
PKP2	KCNJ5

Klinikai teljes exom szekvenálás (WES)

A genom fehérje kódoló ~1,5% -a: exom (~30 ezer gén összes exonja, ~50 millió bp).

Betegséget okozó mutációk 90%-a az exomban található.

Ritka genetikai betegségek esetében alpmódszer, trió (érintett+szülők) szekvenálások esetén az eredményesség 50% feletti.



Esetbemutató, saját példa:

- 5 éves leánygyermek szívizom vastagodással (2011)
- nincs biztos diagnózis a hagyományos vizsgáló eljárásokkal
- 7 évesen ritmuszavar, hirtelen szívhalál – sikeres reanimáció, ICD beültetés (2013)
- laboratóriumunkban teljes exom szekvenálás és kiértékelés:
*HCM-mel kapcsolt kettős heterozigóta mutáció a MYBPC3 génben,
p.R495Q / p.S593fs*11 (2014) (Horvath et al, Cardiology, under review)*
- testvérek és szülők célzott genetikai vizsgálata
- Testvérek és az apa ICD beültetése

Klinikai teljes exom szekvenálás (WES)

- Váratlan (nem kért) eredmények
- Melyeket közöljük?
- Az orvos felelőssége
- Direct-to-customer (DTC) tesztek

Teljes genom szekvenálás (WGS)

- 1.5% gén struktúra
- 98.5% nem kódoló régió
- Jelentősége?

Mi jön (jöhet) még?

- **Mikrobiom**
- **Optogenetika**
- **Biztosítás**
- **Munkajog**

Biomedicine

For \$999, Veritas Genetics Will Put Your Genome on a Smartphone App

Getting your entire genome decoded is now more affordable than ever. Will consumers buy it?

by Antonio Regalado March 4, 2016



**CRISPR-CAS9
TECHNOLOGY**



A GLOBAL DISCUSSION
December 1-3, 2015 Washington, D.C.

HealthlineNews

Healthline → Healthline News → Designer Babies Could Be Right Around the Corner

Designer Babies Could Be Right Around the Corner Fertility Doctor Will Let Parents Build Their Own Baby

Written by

New tech genetic c used to c Dr. Jeffrey Steinberg has already helped thousands of couples choose their child's gender at his fertility institutes in Manhattan and Los Angeles. Within six months, he says, the clinic will offer a new service: [allowing couples to select the physical traits of their babies](#). Steinberg says he cannot promise that people will get their selections, but claims he can dramatically increase the probability.

Choosing Sex, Eye and Hair Color?

Deciding whether or not to use genetic screening to select a healthy embryo is a straightforward decision.

Advertisement



Designer baby – CRISPR

2018. november 28.

CCR5 gén knock-out
1 off-target edit



He Jiankui

A DNS, mint adattároló

- **1964: Mikhail Neiman – AGCT kódolás - MNeimONics**

Nejman M, Radiotekhnika, 1964.

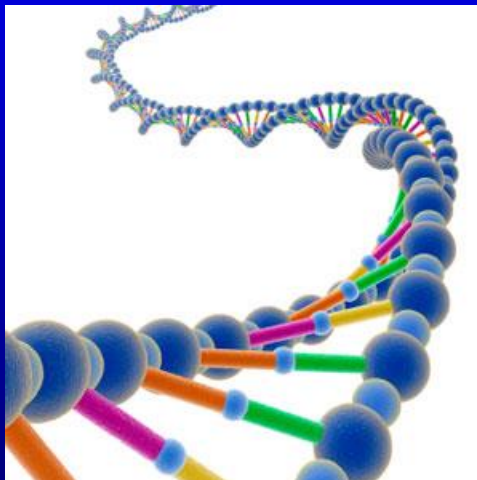
- **Elméletileg 500 exabájt / gr DNS (500 millió terabájt)**

- **2012: George Church – 0.7 petabájt / gr**

Church G et al, Science 2012. 337:1628.

- **2017: Yaniv Erlich – 215 petabájt / gr**

Erlich Y, Zielinski D, Science 2017. 355:950-954.



exa	E	1 000 000 000 000 000 000	10 ¹⁸
peta	P	1 000 000 000 000 000	10 ¹⁵
tera	T	1 000 000 000 000	10 ¹²
giga	G	1 000 000 000	10 ⁹
mega	M	1 000 000	10 ⁶
kilo	k	1 000	10 ³
hecto	h	100	10 ²
deca	da	10	10 ¹
(none)	(none)	1	10 ⁰
deci	d	0.1	10 ⁻¹
centi	c	0.01	10 ⁻²
milli	m	0.001	10 ⁻³
micro	μ	0.000 001	10 ⁻⁶
nano	n	0.000 000 001	10 ⁻⁹
pico	p	0.000 000 000 001	10 ⁻¹²
femto	f	0.000 000 000 000 001	10 ⁻¹⁵
atto	a	0.000 000 000 000 000 001	10 ⁻¹⁸

Genetika és prevenció

- Biztosan hatékony eszköz lehet számos kórállapot korai előrejelzésében
- A tudomány területéről bekerült a napi klinikumba
- De ésszel kell alkalmazni!



"Mindig bölcs dolog előre nézni;
de nehéz messzebbre tekinteni,
mint ameddig ellátunk.."

Winston Churchill



**Köszönöm a
figyelmet!**

webpark.ru

<http://go.funpic.hu>