

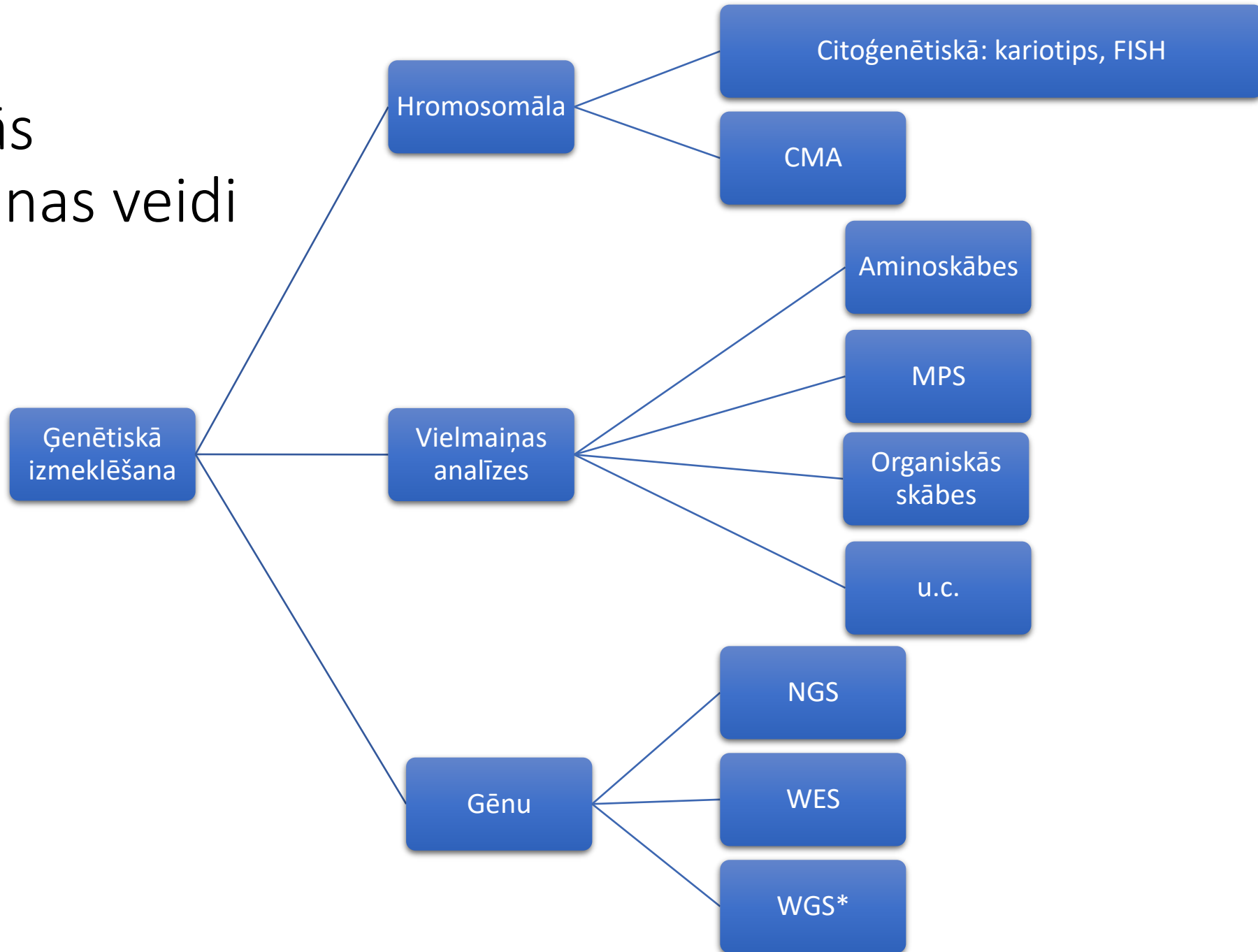


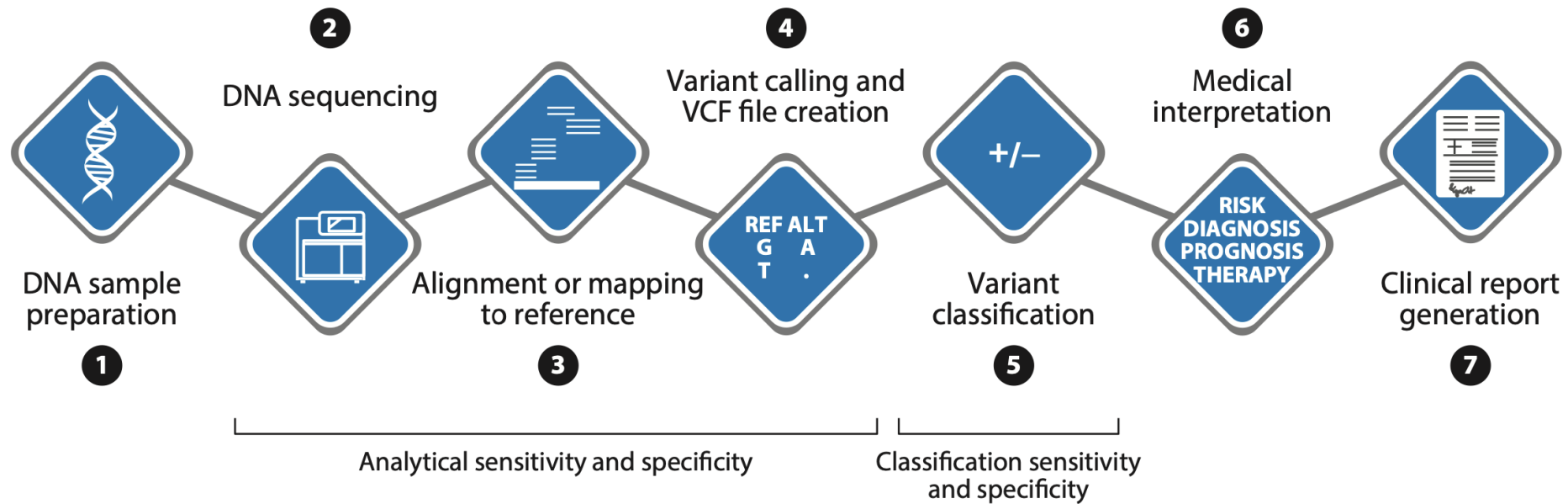
Ģenētisko variantu klīniskais nozīmīgums

Marija Rozevska

3.gada medicīnas ģenētikas rezidente

Ģenētiskās izmeklēšanas veidi





Rezultātu interpretācija

- **Patogēns variants**
- **Ticami patogēns variants**
- **Variants ar neskaidru klīnisku nozīmi**
- **Ticami labdabīgs variants**
- **Labdabīgs variants**

Nozīme klīniskajā praksē



Benign	Likely Benign	Variant of Uncertain Significance	Likely Pathogenic	Pathogenic
--------	---------------	-----------------------------------	-------------------	------------

Not Clinically Actionable

Clinically Actionable

- Usually high frequency in the population.
- Homozygous in unaffected individuals
- Strong functional evidence: Normal protein function.
- Silent or Intronic variant outside the consensus splice site (no impact on RNA splicing).

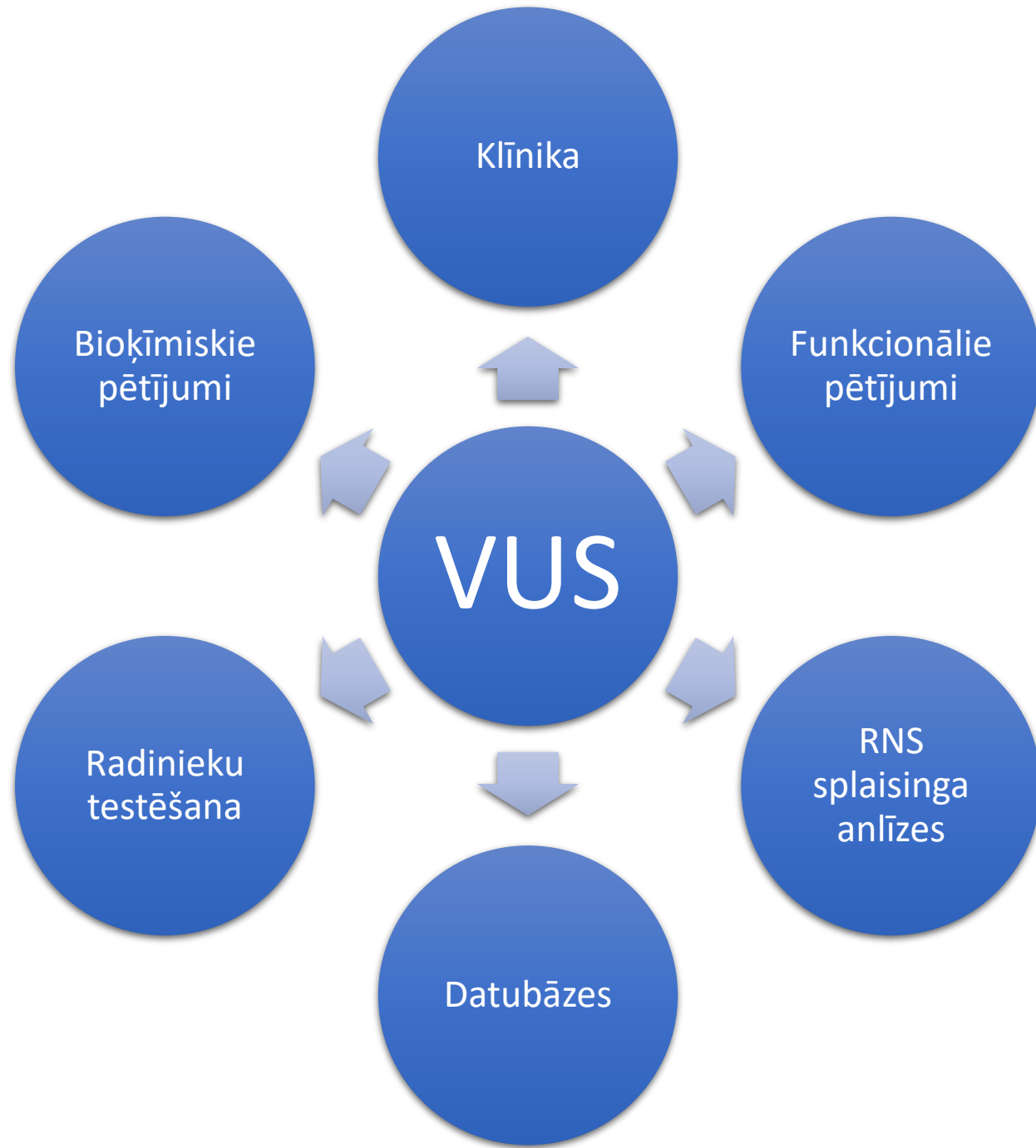
- Usually absent or low frequency in the population.
- Weak functional evidence: Normal protein function.
- Weak functional evidence: Protein function disrupted.
- Silent or Intronic variant in the consensus splice site (potential impact on RNA splicing).
- Missense variant with no clinical/functional data
- Weak segregation with disease
- Some case reports in unrelated affected individuals

- Usually absent or low frequency in the population.
- Strong functional evidence: Protein function disrupted.
- Variant in the AG/GT dinucleotide (impacts RNA splicing).
- Nonsense or frameshift variant (suspected loss of protein)
- Strong segregation with disease
- Multiple case reports in unrelated affected individuals

Variants ar neskaidru klīnisku nozīmi (VUS)

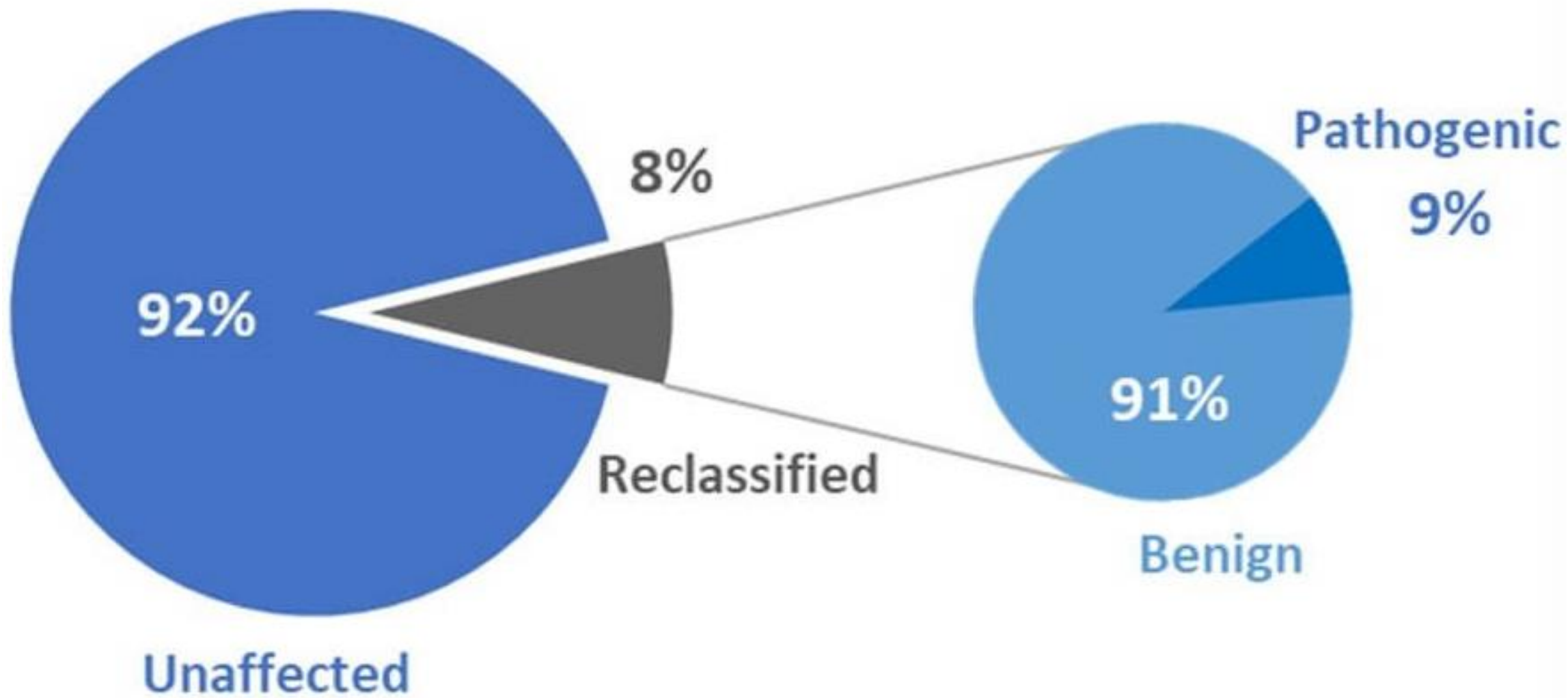
- VUS rezultāta gadījumā ir svarīgi, lai rezultāts **netiek ņemts vērā** medicīnisko lēmumu pieņemšanā, diagnozes uzstādīšanā un terapijas izvēlē
- Medicīnisko lēmumu pieņemšanā ņem vērā
 - pacienta slimības vēsturi
 - citu veikto medicīnisko izmeklējumu atradnes
 - pacienta ģimenes anamnēzi

! bet ne VUS rezultātu



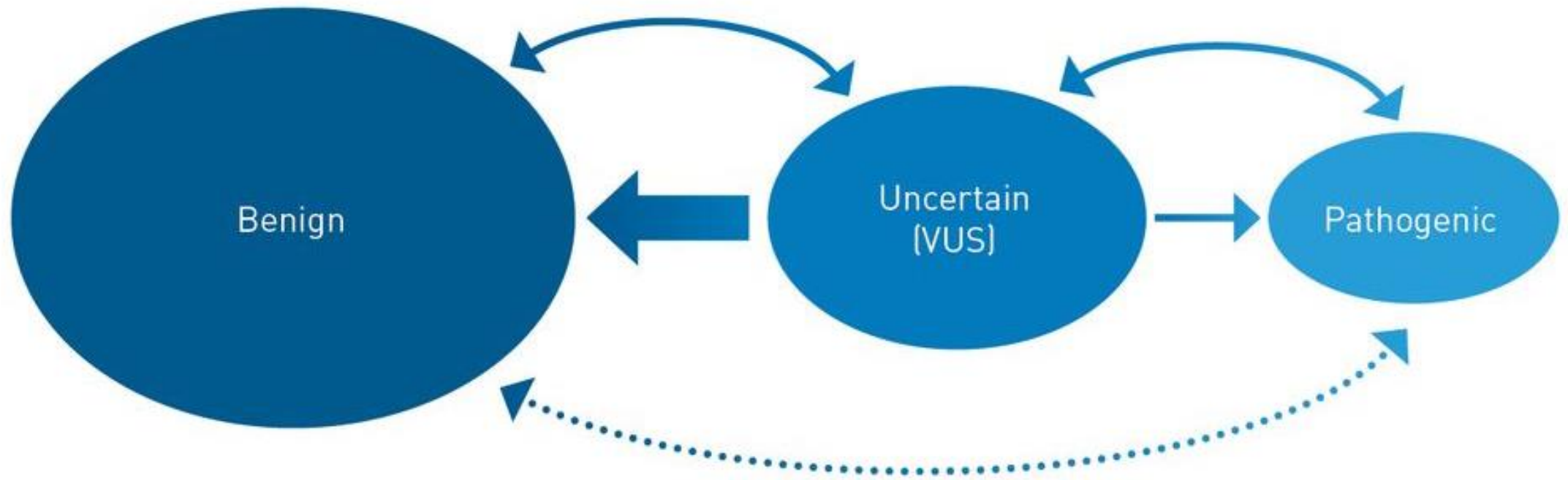
VUS reklasifikācija

- Ar laiku VUS var būt iekļauts kādā citā kategorijā (patogēns/visticamāk patogēns/visticamāk labdabīgs/labdabīgs ģenētiskais variants)
 - Tiek atklāts, ka daudziem cilvēkiem ir šis ģenētiskais variants, un tas neietekmē veselību
 - Variants neietekmē ģenētisko funkcionalitāti
 - Visbiežāk VUS tiek iekļauts labdabīgo ģenētisko variantu sarakstā (~90% gadījumu)
- Lai identificētu VUS piederību kādai no citām kategorijām, var pāriet pat vairāki gadi
- Jo retāk sastopams VUS, jo grūtāk ir noteikt tā nozīmi



VUS reklasifikācija

- Pastāv vairākas datu bāzes, kur ir apkopoti vairāku gēnu ģenētiskie varianti, kas ir jāpārbauda, piemēram, ClinVar (NCBI), LOVD u.c.
- Kas tālāk?
 - Ģenētiski testēt lielu skaitu cilvēku ar noteiktu variantu un noteiktu slimību, kā arī veselus indivīdus
 - Piedalīšanās pētījumos
 - Multidisciplināra pieeja
 - Papildināt datubāzes ar citu etnisko grupu indivīdu ģenētiskiem variantiem
 - Dažreiz saprast VUS nozīmi var palīdzēt ģimenes locekļu ģenētiskā izmeklēšana
 - Jaunas tehnoloģijas, laboratoriskie/ģenētiskie testi



Paldies par uzmanību!

