

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الحمد لله رب العالمين
والصلاة والسلام على
سيدنا محمد وآله الطيبين
الطاهرين
فدا

تاریخ مهر و امضاء
پریشک خانواده

C.C :

Dx :

(ع/ب)

درخواست آزمایش ژنتیک

CBC, BA, Rh

FBS, Tsh, BUN, Cr

VDRL, HBS Ag

ALT, AST, HCV Ab

UA, UCE

(نسخه داروخانه و پاراکلینیک)

مهر و امضای پریشک

مهر و امضای داروخانه یا پاراکلینیک

جمع

**Nejat Mahdiah,
PhD, Associate Professor**

Medical Geneticist,

*Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran
University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Genetic testing

- an array of techniques including analysis of human DNA, RNA or protein
- used as a health care tool to detect gene variants associated with a **specific disease or condition**, as well as for **non-clinical** uses such as paternity testing and forensics
- genetic tests can be performed to **confirm** a suspected diagnosis
- to **predict** the possibility of future illness,
- to detect the presence of a **carrier** state in unaffected individuals (whose children may be at risk)
- to predict **response** to therapy
- to **screen** fetuses, newborns or embryos used in in vitro fertilization for genetic defects

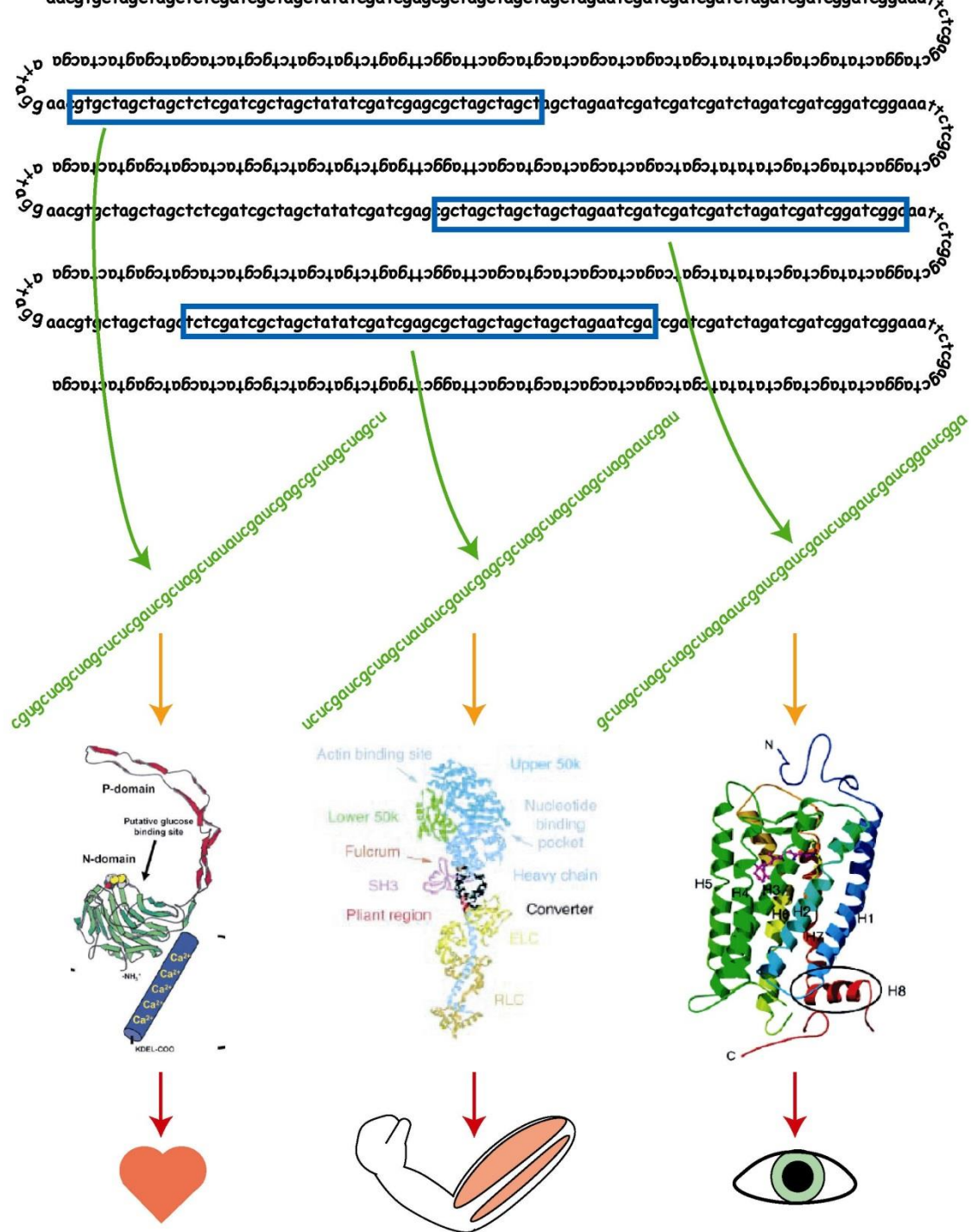
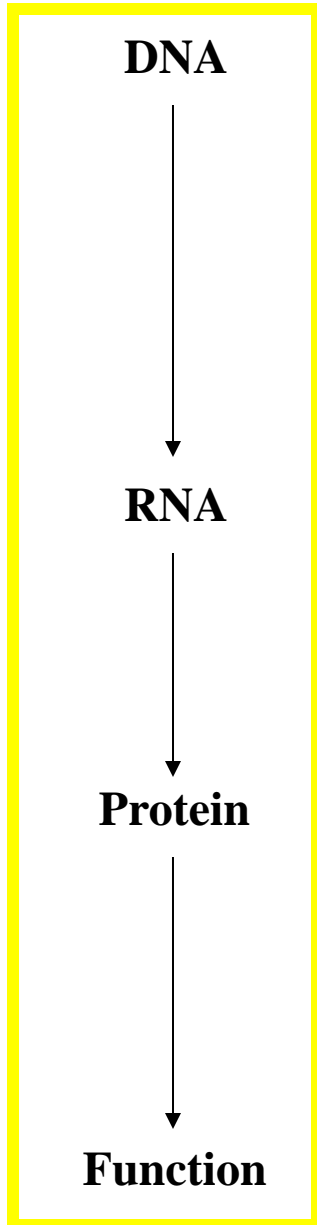
What are the different types tests?

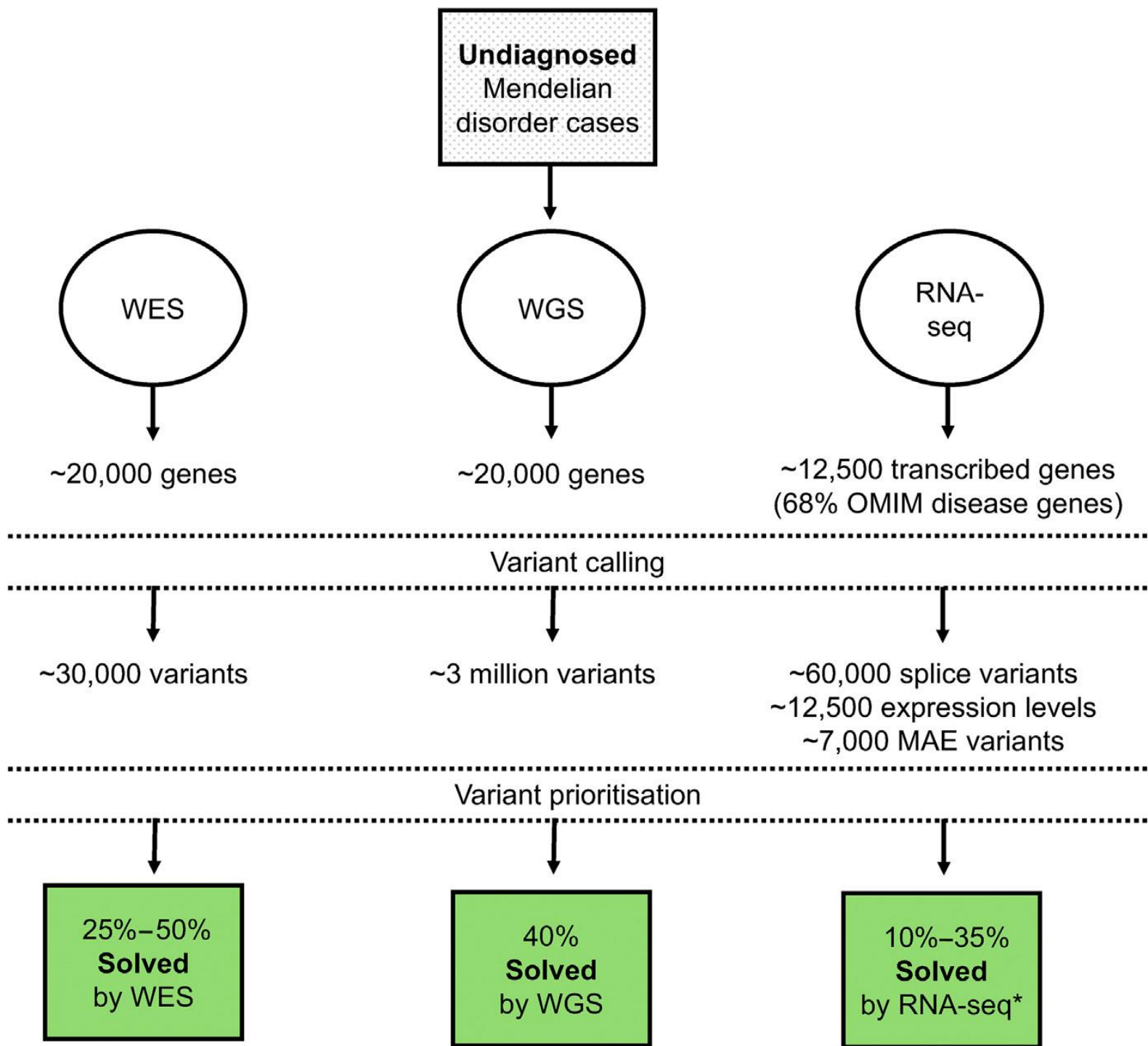
- Diagnostic testing
- Predictive and pre-symptomatic genetic tests
- Carrier testing
- Prenatal testing
- Preimplantation testing
- Newborn screening
- Pharmacogenomic testing
- Forensic testing
- Research genetic testing

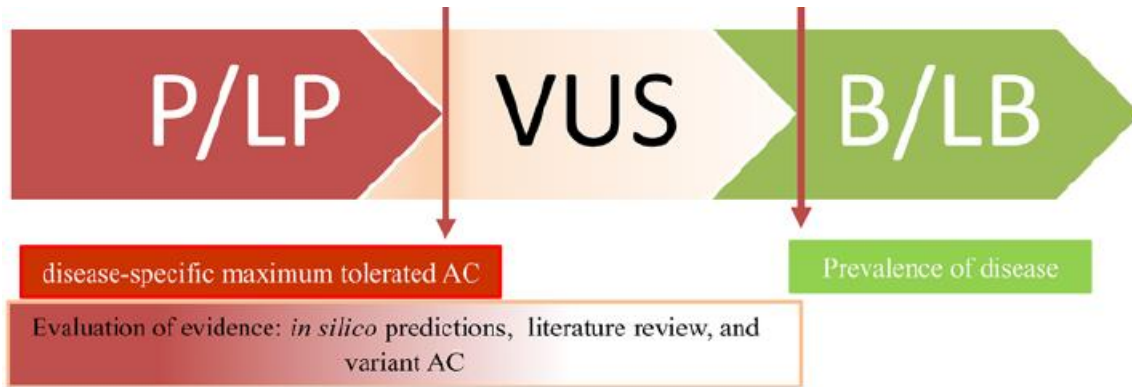
Types of Genetic Tests

- **Chromosome**
- **DNA:**
 - Single gene testing
 - Panel testing
 - Large-scale genetic or genomic testing
 - Exome sequencing
 - Genome sequencing

Genetic testing





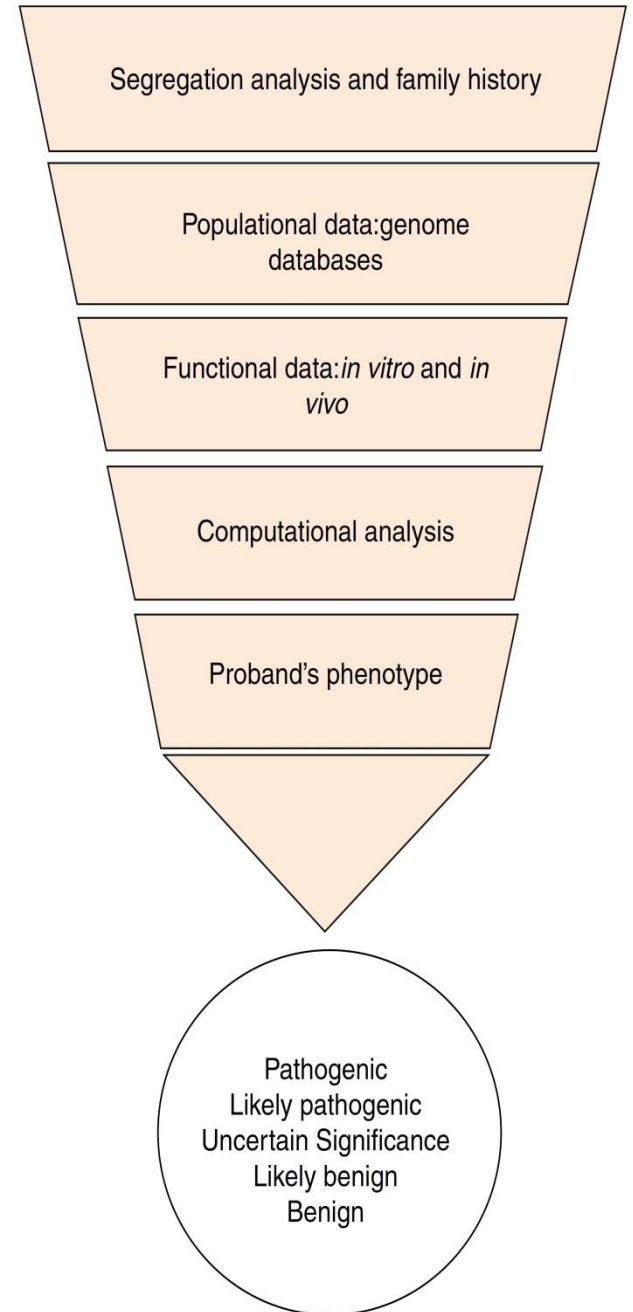


Prediction:

- SIFT
- Mutationtaster
- CADD
- PolyPhen2

Classification:

- VarSome
- Intervar
- Franklin.genoox



Types of Genetic Test Results

- **Positive**
 - the test found a genetic change known to cause disease
- **Negative**
 - the test did not find a genetic change known to cause disease
- **Uncertain**
 - a variant of unknown or uncertain significance means there isn't enough information about that genetic change to determine whether it is benign (normal) or pathogenic (disease causing)

Create patient awareness of benefits and harms

What are the benefits and drawbacks?

- Benefits
 - beneficial whether the test **identifies** a mutation or not
 - test results serve as a **relief**, eliminating some of the uncertainty surrounding their health.
 - help doctors make recommendations **for treatment or monitoring**, and give people more information for **making decisions** about their and their family's health
 - help people to make informed choices about **their future**, such as whether to have a baby.
- Drawbacks:
 - Some genetic tests are **expensive**, and **health insurance** might only cover part of the cost.
 - can be difficult **financially** or **emotionally** to find out your results
 - Learning that you or someone in your family has or is at risk for a disease can be scary. Some people can also feel guilty, angry, anxious, or depressed when they find out their results.
 - discrimination based on their genetic test results
- *Limitations of testing*
 - cannot tell you everything about inherited diseases
 - a positive result does not always mean you will develop a disease, and it is hard to predict how severe symptoms may be

Ethical Issues and Risks

- Information is **familial** (non-individualistic): This raises privacy issues
- Implications for **reproduction**: Effects on future generations
- Emotional impact and **Psychological** harm
- **Predictive** value of test results may be limited
- **Value** of genetic information
- Association with **stigmatization**
- Detection of **non-paternity**: Effect on family members and relationships
- Insurance, employment, emigration discrimination

- Pedigree drawing and routine tests and evaluations
- Make a suspected clinical diagnosis
 - Rare disorders
- How to order a genetic test
 - Karyotype or NGS?

When Should Genetic Testing be Considered for Children?

- Consider the age of onset of the condition
and
- Are there any effective interventions?
and
- Can the test can be adequately interpreted?

ASHG/ACMG Report. Am J Hum Genet 57:1233, 1995

Autonomy

Have you thought about whether you want to take the genetic test?

Yes. I've decided not to be tested.



A person's right to choose freely, based on adequate information, without coercion

Beneficence

It's scary to know that I have such a high risk of colon cancer.



Your risk can be greatly reduced with regular screening and removal of polyps.

Acting to improve patient welfare

Diagnostic Testing

- Based on physical signs and symptoms
- Medical history, family history
- Type of genetic test

How do we “look” at the DNA sequence?

- Sanger Sequencing
- RFLP analysis
- WES
- Probes
 - Dot blot
 - Microarray
- Gel electrophoresis
- PCR
- Karyotype
- FISH
- MLPA
- Real time PCR
- Fragment analysis

چند مثال فرضی

- زوجی برای مشاوره پیش از ازدواج مراجعه کرده اند این زوج سابقه ای از هیچ بیماری ژنتیکی در بستگان خود ذکر نمی کنند و تنها اظهار میدارند به دلیل اینکه در اینترنت در مورد ژنتیک اطلاعاتی پیدا کرده اند برای مشاوره مراجعه کرده اند.

آزمایشگاه لطفا کاریوتایپ و سپس WES انجام گردد.

چند مثال فرضی

- لطفا trio WES برای فرد بیمار انجام شود.

چند مثال فرضی

- آزمایشگاه لطفا بررسی تمام موارد عقب ماندگی ذهنی از طریق کاربوتایپ

چند مثال فرضی

- آزمایشگاه لطفا بررسی موتاسیونهای ژن تالاسمی از طریق کاریوتایپ

چند مثال فرضی

• آزمایشگاه لطفا بررسی موتاسیونهای ژن تالاسمی از طریق کاریوتایپ

- Beta thalassemia
 - HBB
 - Point mutations
- Alpha thalassemia
 - HBA
 - Large deletions

نوع بیماری
اندکس های خونی
چه لزومی به ذکر نام تکنیک بوده؟

چند مثال فرضی

• زوج مشکوک به تالاسمی را با روش MLPA بررسی فرمایید

– HBA

– Large deletions

چند مثال فرضی

- بیمار با تاخیر تکاملی معرفی می شود لطفا ژن *FMR1* از طریق سیتوژنتیک بررسی گردد.

Fragile X syndrome

- Most common hereditary cause of mental disability in boys
- Dynamic mutations: repetitive CGG trinucleotide
- The diagnosis of fragile X syndrome is confirmed by molecular genetic testing of the *FMR1* gene. Molecular genetics, rather than cytogenetics, are now used to diagnose FXS

چند مثال فرضی

- آزمایشگاه بررسی ژن *ARSA*

Metachromatic leukodystrophy

- Arylsulfatase A enzyme
- biallelic *ARSA* pathogenic variants

چند مثال فرضی

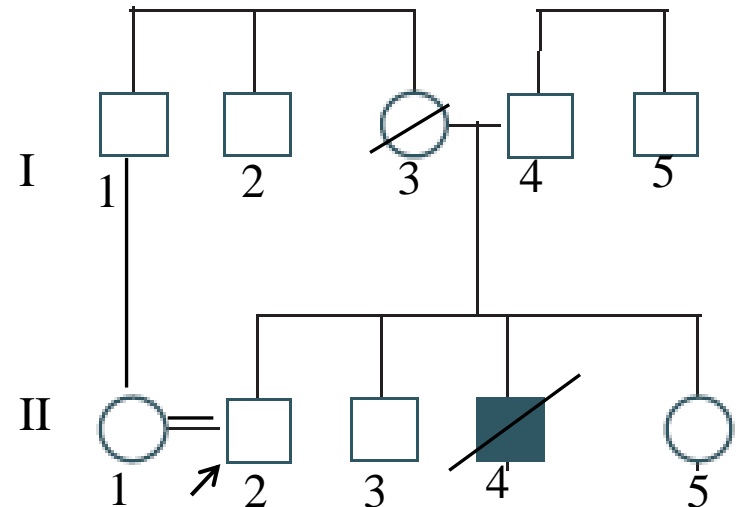
آزمایشگاه با توجه با اینکه در آزمایش ژنتیک این فرد دو جهش در ژن **ARSA** پیدا شده است ولی فرد کاملاً سالم است و علامتی از بیماری ندارد و حتی آنزیم آریل سولفاتاز هم در محدوده نرمال است ژن **ARSA** را مجدداً بررسی نمایید و یا از طریق **WES** ناقل بودن فرد را بررسی کنید.

Family affected by MLD:

II2: IVSII+1G>A and c.22_23delGA

IVSII+1G>A pathogenic

c.22_23delGA pathogenic



چند مثال فرضی

- آزمایشگاه لطفا بررسی سندرم Rett از طریق MLPA
 - Mutations in *MECP2* are found in the majority of classic RTT cases (missense, nonsense, and frameshift mutations)
 - Large deletions/duplications

چند مثال فرضی

- آزمایشگاه لطفا فرد را از نظر تمام بیماری های ژنتیکی بررسی نماید (WES)

چند مثال فرضی

- در این فرد سه واریانت VUS پیدا شده است لطفا آنها را با NGS در فرد بیمار تایید نمایید

چند مثال فرضی

- بیمار با مشکلات ذهنی و ... جهت بررسی علل ژنتیکی معرفی می شود.
- ضمنا برادر و دختر عموی بیمار هم به این بیماری مبتلا هستند.

تست تشخیص

• تشخیص بالینی:

- تشخیص بالینی ذکر گردد
- شرح حال کوتاه
- اشاره به آزمایشات روتین که به تشخیص کمک کرده اند

• عدم تشخیص بالینی:

- ذکر دقیق علامتهای بالینی
- نتایج آزمایشات روتین مربوطه (به ویژه زمانی که ناهنجار است)
- تشخیص های احتمالی

تست تایید

• بررسی ناقلی

- اسم صحیح جهش و ژن در فرد مبتلا (در صورت دسترسی)
- پیوست جواب آزمایش ژنتیک فرد مبتلا (در صورت دسترسی)
- در غیر این صورت، ذکر تشخیص بیماری در فامیل مبتلا

• واریانت با اثر نامعلوم

- ذکر اسم صحیح جهش و ژن در فرد مبتلا
- پیوست جواب آزمایش ژنتیک فرد مبتلا



Direct-to-consumer testing

- A person learns about a private company offering genetic testing for Huntington disease
- He/She does not need a health care professional to order this test for his/her

Is this a good thing or bad thing?