

Romano Tenconi

GdL Genetica Clinica e SIMGePeD. 22 Gennaio 2018.
Mestre

WES e nuovo ruolo del genetista clinico: non solo diagnosi e soprattutto non lasciamoli soli dopo.

Sottotitolo

Chi sa volare non deve buttare via le ali per solidarietà con i pedoni,
deve piuttosto insegnare a tutti il volo.

da Esperienze Pastorali
don Lorenzo Milani

GENETIC COUNSELING (ASHG 1975)

A communication process which deals with the human problems associated with the occurrence, or the risk of occurrence of a genetic disorder in a family.

This process involves an attempt by one or more appropriately trained persons to help the individual or family to:

- comprehend the medical facts including diagnosis, probable course of the disorder, and the available management,
- appreciate the way heredity contributes to the disorder and the risk of recurrence (RR) in specified relatives,
- understand the alternatives for dealing with the RR (*prenatal diagnosis, artificial insemination, adoption*);
- choose a course of action which seems to them appropriate in view of their risk, their family goals, and their ethical and religious standards and act in accordance with that decision, and
- to make the best possible adjustment to the disorder in an affected family member and/or the RR of that disorder.

CG come atto medico o controllato dal medico (1/2)

1. «comprehend the medical facts including diagnosis, probable course of the disorder, and the available management» con indicazioni e stretta continua collaborazione con i curanti
+
 - possibili sperimentazioni cliniche in corso,
 - centri specialistici della malattia, selezionati per esperienza,
 - registri di patologia che chiedono una scheda clinica fatta dal MD
 - associazioni laiche per consigli pratici, specialisti «provati»,
 - ricontatto con acquisizione di info, anche mediche, bidirezionale.
2. **Trasmissione e RR**: con presentazione dello spettro clinico, penetranza ed espressività età dipendente.
3. **Alternative riproduttive**: DP, PMA, adozione.

CG come atto medico o controllato dal medico (2/2)

4. approccio professionale tarato sul rischio ma soprattutto sugli scopi, adeguando l'intervento alle convinzioni etiche e religiose dei consultandi

e

5. di aiuto nel migliorare il loro adattamento alla situazione e al RR perché possano:

- prendere decisioni,
- migliorare relazioni,
- sviluppare la consapevolezza,
- gestire emozioni e sentimenti,
- superare conflitti.

Chi può gestire professionalmente questi ultimi due compiti?

Genetic nurse/genetic counselor ben preparati.

In Italia non esistono tali figure professionali. Il medico, in quanto curante e preparato (dall'esperienza) per parlare con pz/famiglie è l'unico attualmente che può farlo.

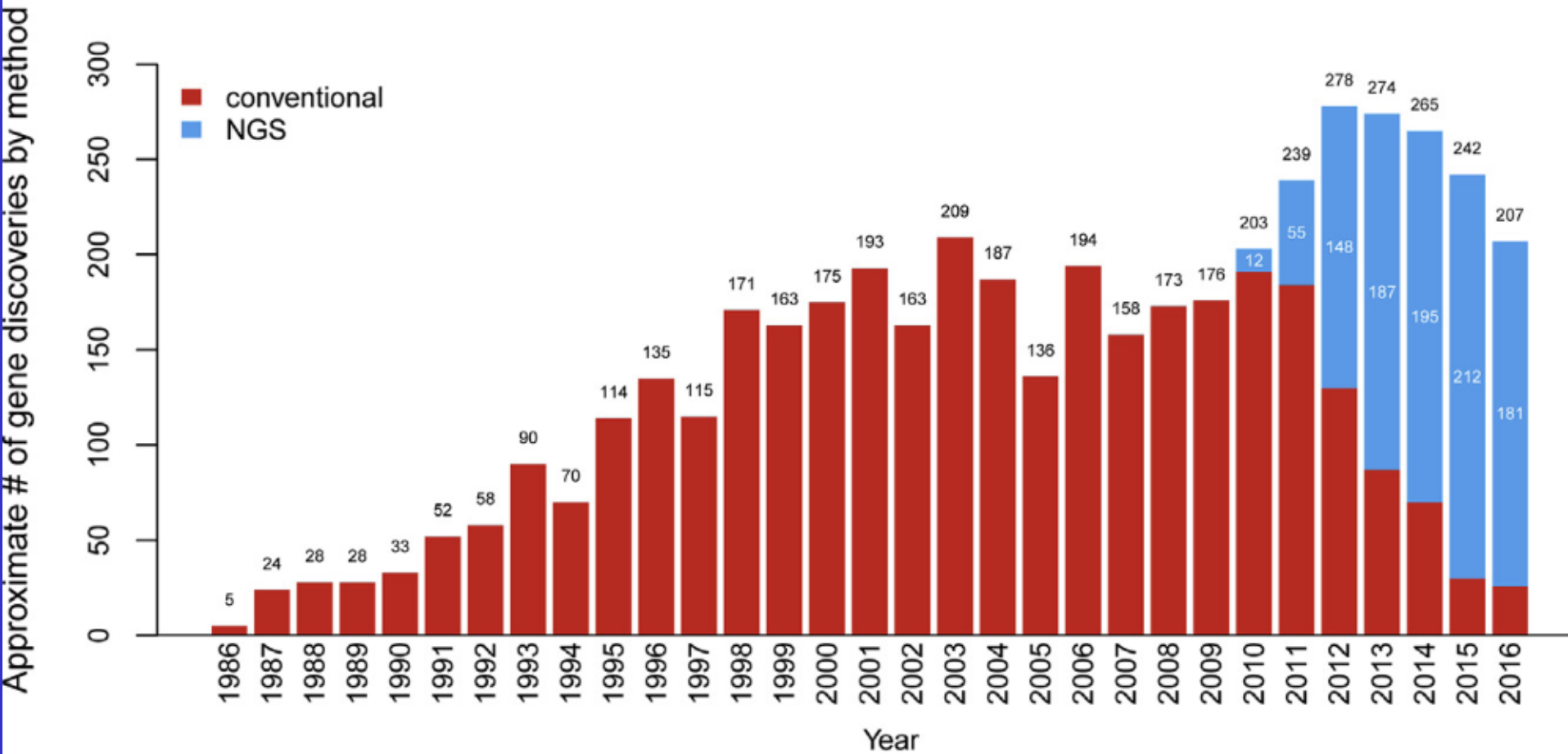
Dopo > 40 anni cos'è cambiato? 1/4

Una rivoluzione tecnica e di conoscenze che ha portato a:

1. identificare:

- nuovi geni: 3.865 geni OMIM (17/01/2018),
- nuovi geni malattia,
- nuove malattie di geni noti (25% geni mendeliani coinvolti in due o più malattie).

2. impensabile efficienza diagnostica.



Approximate number of gene discoveries made by WES and WGS vs conventional approaches since 2010 according to OMIM data

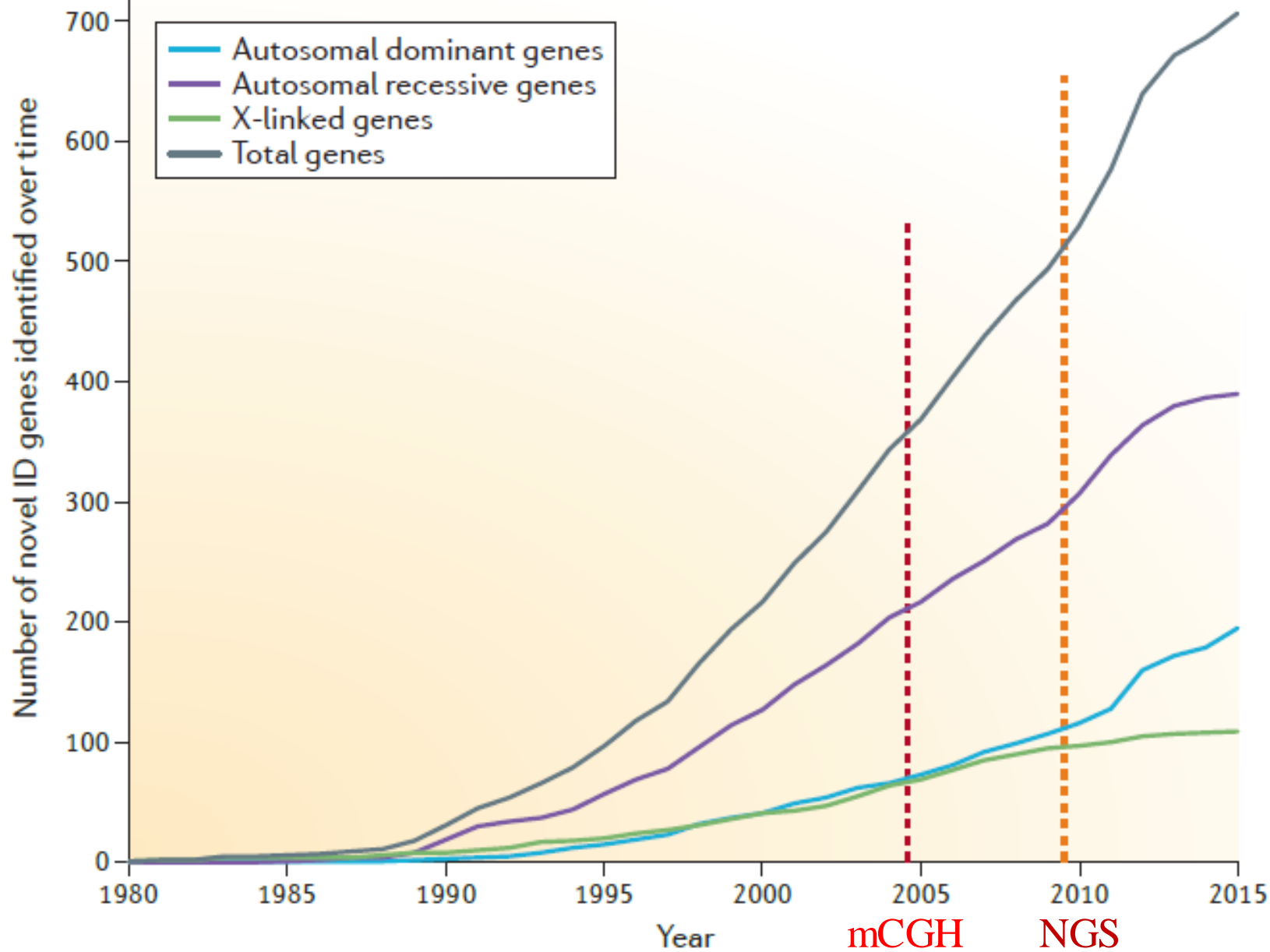
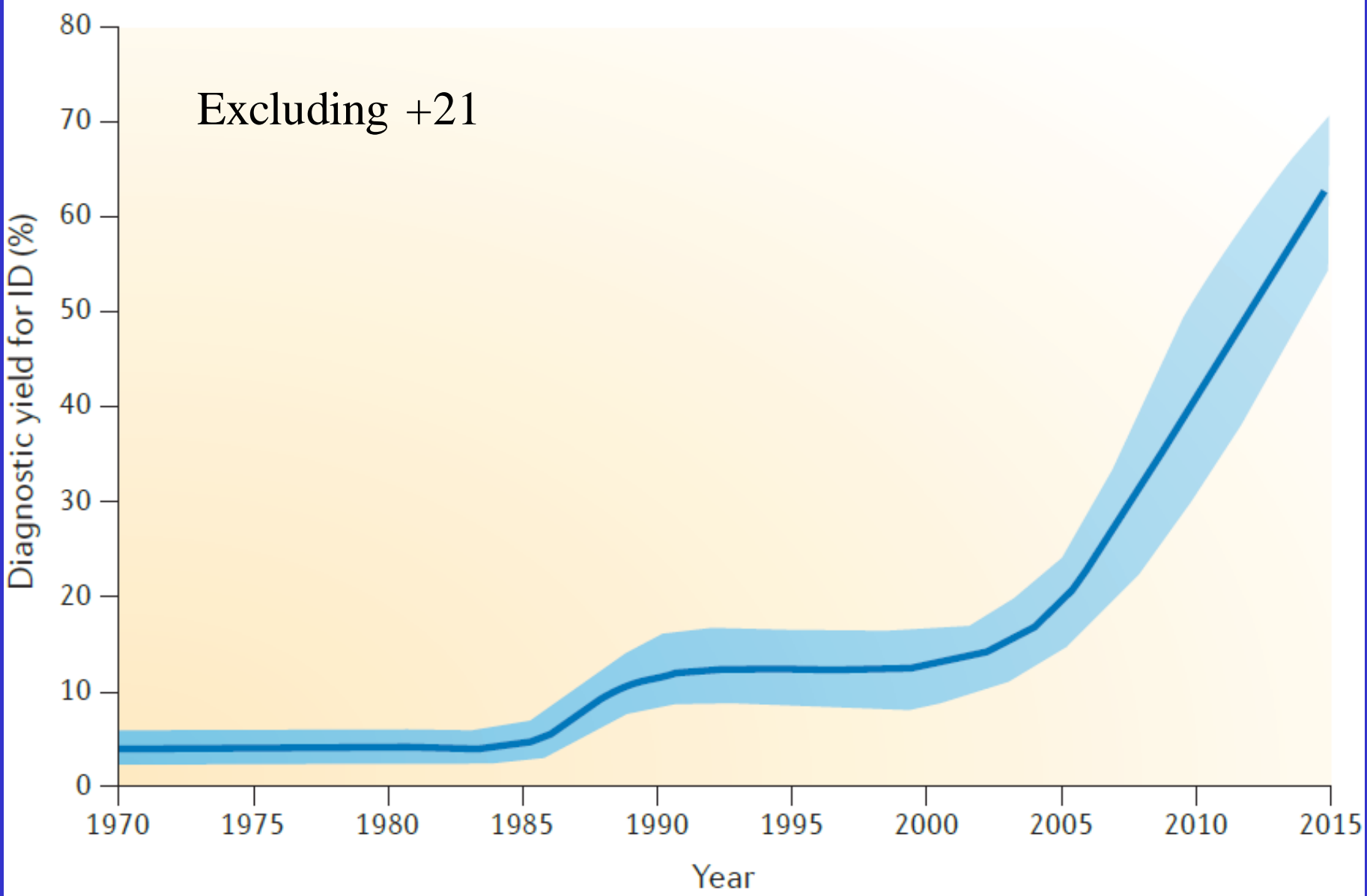


Figure 1 | **Increase of genes linked to isolated ID and ID-associated disorders.** Graphical overview of the increase in gene discovery for isolated

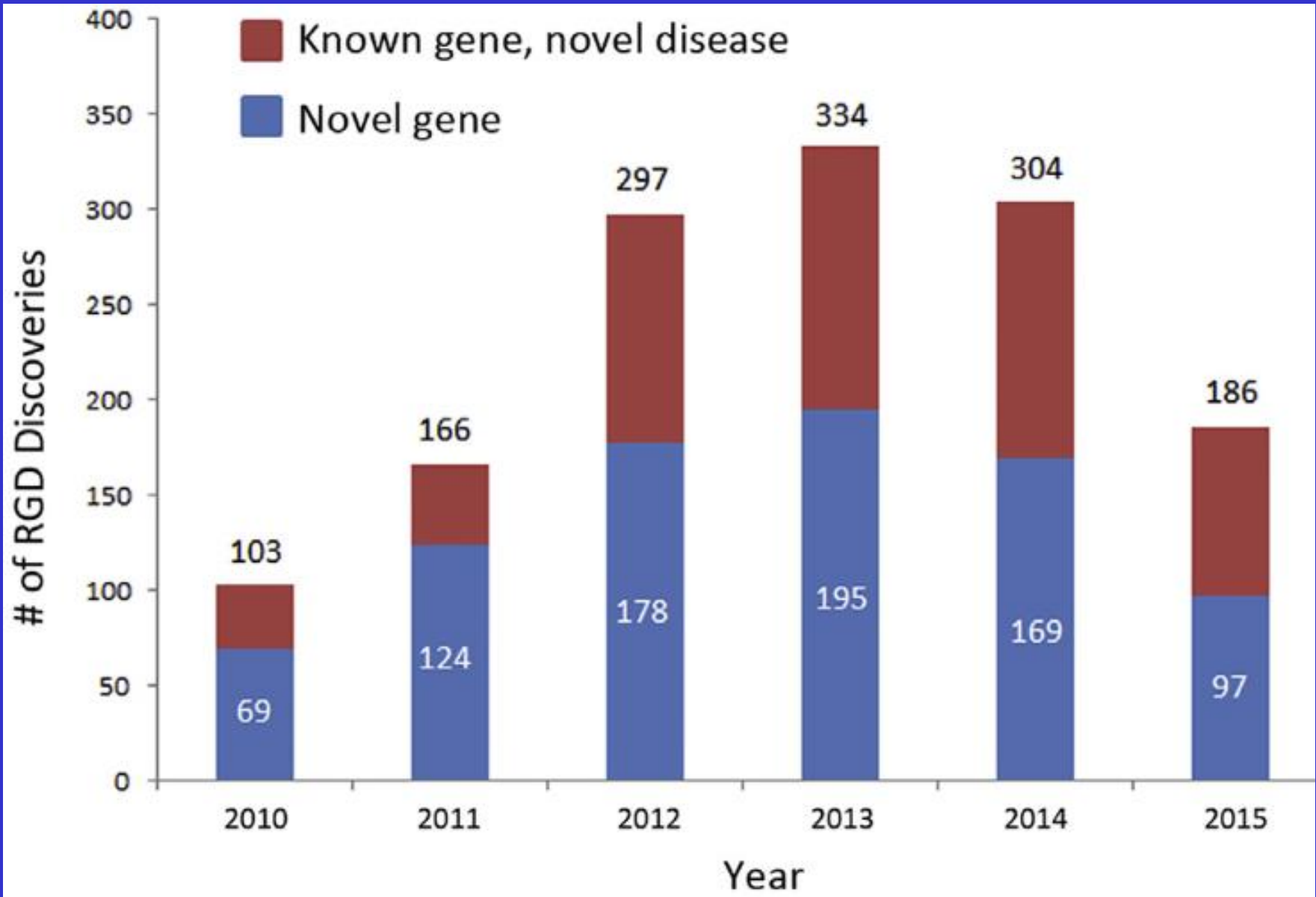


Es. cromos.

Sanger
FISH

mArray
FISH
subtelomerica

WES



Approximate number of novel gene-phenotype discoveries from 2010 to 2015 according to Orphanet Data (Rare Genetic Diseases)

Efficienza diagnostica nella disabilità intellettiva:

- CNV ~10%,
- SNV (WES) 25–57%, a seconda della:
 1. tecnica (trio)(23.1 vs 26.5% in DP) &
 2. indicazioni cliniche (QI 50-70 vs <50, gravità e precocità dei segni clinici) * §
 3. informazioni fornite al lab. * § e reverse phenotyping

* Genet Med 2016;18:1090

§ JAMA Pediat 2017;171:855

& Ultrasound Obstet Gynecol 2017

Indicazioni cliniche

	Molecular Diagnosis Rates by Phenotype Groups									
	Neurological ^a		Neurological Plus Other Organ Systems		Specific Neurological ^b		Nonneurological		Overall	
	No./ Total	Rate, % (95% CI)	No./ Total	Rate, % (95% CI)	No./ Total	Rate, % (95% CI)	No./ Total	Rate, % (95% CI)	No./ Total	Rate, % (95% CI)
Age, y										
Fetus	0	0	5/7	71.4 (30.3-94.9)	1/1	100 (NA)	0/3	0 (NA)	6/11	54.5 (24.6-81.9)
<5	63/207	30.4 (24.3-37.3)	143/548	26.1 (22.6-30.0)	11/22	50.0 (30.7-69.3)	30/123	24.4 (17.3-33.1)	247/900	27.4 (24.6-30.4)
5-18	70/268	26.1 (21.1-31.9)	115/478	24.1 (20.3-28.2)	11/36	30.6 (16.9-48.3)	14/63	22.2 (13.1-34.8)	210/845	24.9 (22.0-27.9)
>18	10/51	19.6 (10.3-33.5)	19/114	16.7 (10.6-25.1)	7/24	29.2 (13.4-51.2)	5/55	9.1 (3.4-20.7)	41/244	16.8 (12.5-22.2)
Sex										
Male	70/285	24.6 (19.8-30.1)	134/653	20.5 (17.5-23.9)	15/46	32.6 (20.0-48.1)	22/117	18.8 (12.4-27.3)	241/1101	21.9 (19.5-24.5)
Female	73/241	30.3 (24.6-36.6)	143/487	29.4 (25.4-33.7)	14/36	38.9 (23.6-56.5)	27/124	21.8 (15.1-30.3)	257/888	28.9 (26.0-32.0)
Unknown (fetus)	0	0	5/7	71.4 (30.3-94.9)	1/1	100 (NA)	0/3	0 (NA)	6/11	54.5 (24.6-81.9)
Overall	143/526	27.2 (23.5-31.2)	282/1147	24.6 (22.1-27.2)	30/83	36.1 (26.1-47.5)	49/244	20.1 (15.6-25.8)	504/2000	25.2 (23.3-27.2)

Qual è il contributo del clinico all'interpretazione dati WES?

1. PRIMA DEL TEST

Informazioni complete e precise:

- anamnesi F. e P. dettagliata, test eseguiti/chiesti, EO;
- sintomi standardizzati (Human Phenotype Ontology);
- geni prioritizzati.

2. DOPO IL TEST

Significato delle varianti prioritizzate vs il fenotipo
(phenotype refined based on genetic marker data)*.

Confronto genotipo-fenotipo, ev. ulteriori accertamenti specifici (es. neuro-immagini o indagini biochimiche o altro)

WES

Se identificata la mutazione causativa:

- diagnosi spesso completamente inattesa (8/23 pz =35%)(§),
- che porta a modificare il management/terapia (1/3 casi) *
- interruzione dell'odissea diagnostica, di media 6 anni, con test anche invasivi §

Precisato:

- prognosi,
- RR per genitori (alto rischio >50% per le coppie)(28/46) *
- diagnosi per i familiari (1/4 delle famiglie)(12/46 da test a cascata) *

(*) Genet Med 2016;18:1090. WES per sosp. malattia MG

(§) JAMA Pediat 2017;171:855. WES per sosp. malattia MG

Modificata la gestione clinica in 1/3 casi * §

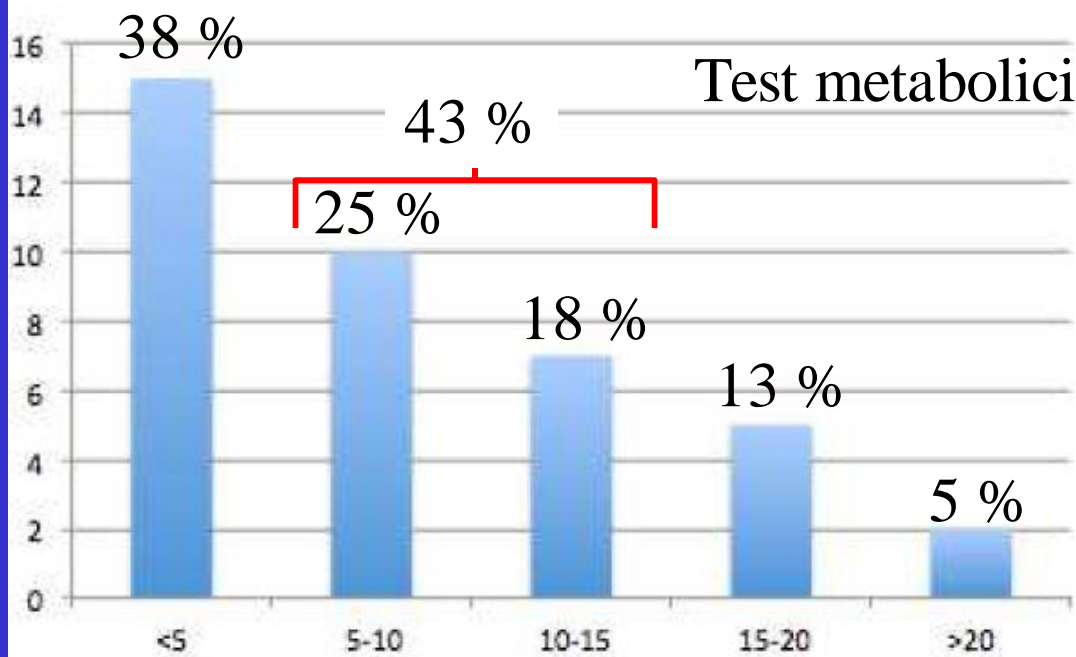
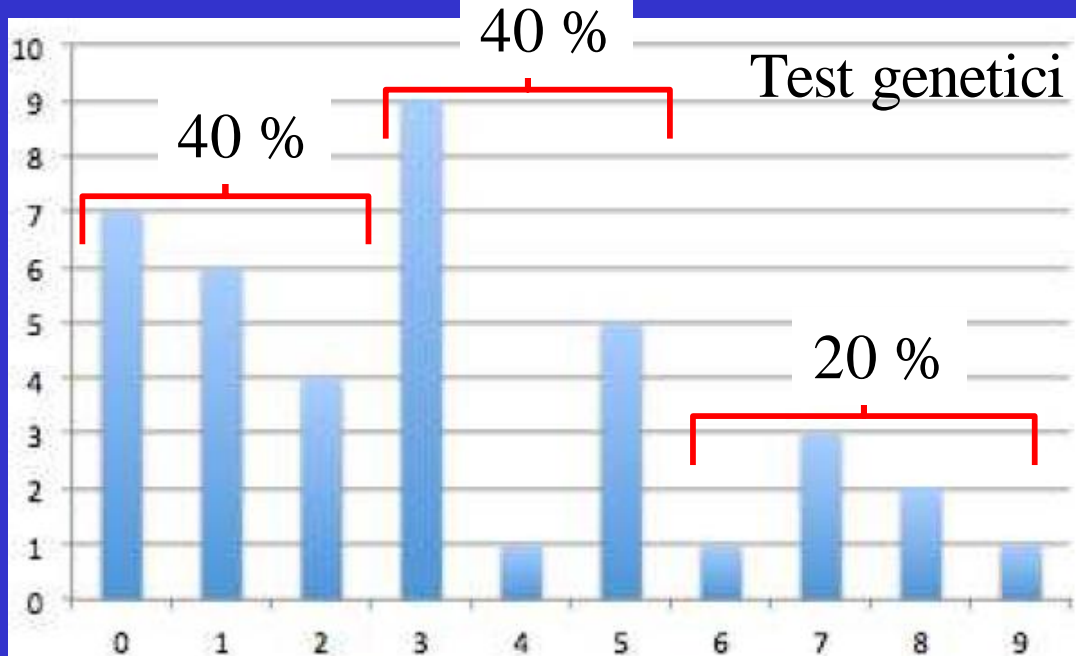
Study No	Presenting features HPO terms	Provisional clinical diagn.	WES diagnosis (OMIM No)	Gene	Mutation	Inheritance	Clinical impact
----------	----------------------------------	-----------------------------	----------------------------	------	----------	-------------	-----------------

I. → Participants diagnosed by standard care and by WES

0204327	[HP:0001290]-Generalized hypotonia	Alternating hemiplegia of childhood	Alternating hemiplegia of childhood (#614820)	<i>ATP1A3</i>	chr19:g.42474363_42474367delins, heterozygous	De novo	Initiation of disease-specific therapy oral ATP (Triheptanoin)
F	[HP:0001250]-Seizures:: [HP:0002401]-Stroke-like episodes	childhood	(#614820)		NM_001256213.1, NP_001243142.1		
		<i>ATP1A3</i> -sequencing			c.(2545_2549delinsTC), p.(Arg849_Ile850delinsSer)		

III. Participants diagnosed by singleton WES only

0204313	[HP:0008538]-Sensorineural hearing impairment	Mitochondrial disease	Combined oxidative phosphorylation deficiency-11 (#614922)	<i>RMND1</i>	Chr6:g.151726371C>G, homozygous	Parents carriers	Avoided tissue biopsies for mitochondrial studies
M	[HP:0001263]-Global developmental delay	(tissue biopsies for enzyme studies)			NM_017909.3, NP_060379.2		Screened for renal disease
	[HP:0001290]-Generalized hypotonia				c.1349G>C, p.(*450Serext*32)		K+8.2mmol/L
	3-methylglutaconic aciduria						Admitted to ICU
							Ongoing renal disease management



N° test prima di applicare WES

WES

Se identificata la mutazione causativa:

- diagnosi spesso completamente inattesa (8/23 pz =35%)(§),
- interruzione dell'odissea diagnostica, di media 6 anni, con test anche invasivi §

Precisato:

- prognosi,
- RR per genitori (alto rischio >50% per le coppie)(28/46) *
- diagnosi per i familiari (1/4 delle famiglie)(12/46 da test a cascata) *

(*) Genet Med 2016;18:1090. WES per sosp. malattia MG

(§) JAMA Pediat 2017;171:855. WES per sosp. malattia MG



Valutazione pz anamnestico - clinica + EO

Indicazione WES

Scheda clinica dettagliata + HPO + priorizzazione geni

WES

Analisi bioinform. Sanger

Varianti geni priorizzati

Varianti nel resto dei dati WES

Non varianti

Condivisione risultati lab ↔ clinica

Valutazione biblio. Reverse phenotyping Nuovi accertamenti

Consulenza genetica

Follow-up

«Affidamento»

Class 4 (3, 2) Negativo

Class 5 (4)

Se identificata la mutazione causativa: CG e affidamento

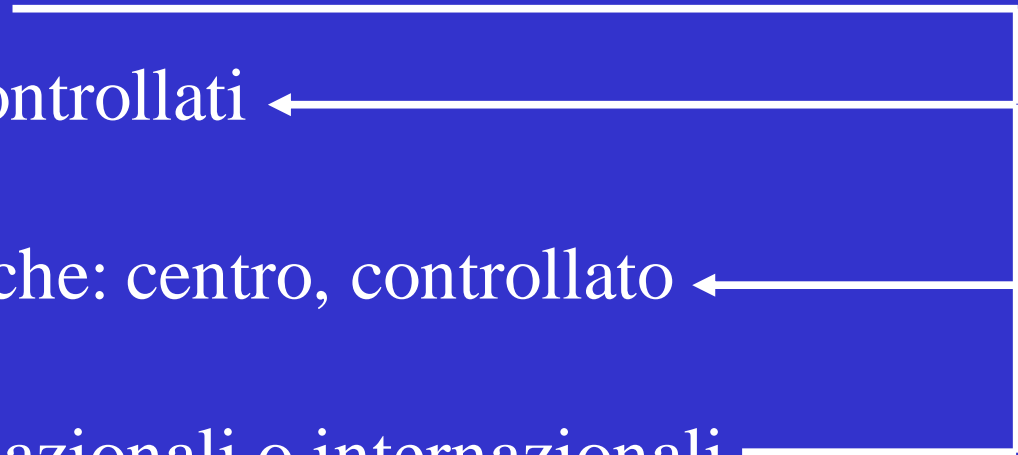
Management e terapia:

- FU Genetica clinica
- specialista/centro, controllati

Sperimentazioni cliniche: centro, controllato

Associazioni laiche: nazionali o internazionali

Ricerca



Ricerca e partecipazione

Unicogenito, 8 anni.

Deficit cognitivo con ritardo mielinizzazione con dubbia displasia corticale ed epilessia.

Accertamenti dai 2 anni: es. metabolici (7), FraX, es. cromosomico, aCGH, TSC1/2.

Esoma clinico (3a) negativo. WES (7½ a) mos missenso EEF1A2. Diagnosi MRD38 (OMIM #616393). 14 casi riportati (2012-2016)

Dopo 3 mesi, e-mail:

«parlando con una conoscente mi diceva che le sembrava che ci fosse la Dott.ssa Catherine Abbott che studiava le mutazioni del gene che anche in XXXX ha delle variazioni, è effettivamente così?»

«Noi avevamo pensato di inviare questi dati di XXXX perché magari possono essere utili, quindi se è prassi che vi giriate le informazioni tra medici proceda pure e se la dott.ssa le farà delle richieste particolari-ulteriori noi siamo a disposizione».

Ricerca

Unicogenita, 5a3m, con grave deficit crescita (H, P, CC) pre-postnatale, RPM, nistagmo, ipotonia, disfagia, dismorfismi cranio-facciali (tipo s. Frontonasale) e brachidattilia.

A 3a3m Esoma clinico (confermato WES 2 anni dopo): missenso *de novo* in Hz, non segnalata, di EZH2, gene della s. Weaver, AD, nota sindrome malformativa con sovracrescita (effetto tipo-controtipo?).

Stimolati dai genitori partecipazione a 2 progetti ricerca:

1. esperto (Vancouver) del gene EZH2 che ha preparato una ricerca su tale variante,
2. riprogrammazione fibroblasti per organoidi (Milano).

Quasi 2 anni dopo: «Our collaborators in Toronto have very interesting epigenome wide profiling data on this patient».

Ciapa sù e porta a cà (Take-home message) (1/3)

Cosa non dire/fare

Adottare la metodologia pre-WES, accanendosi con possibilità diagnostiche basate soprattutto sui dismorfismi, ritardando il raggiungimento della diagnosi e sottoponendo il pz ad esami il più delle volte inutili (es. metabolici) e talora con possibili complicazioni o invasivi (RM con mdc, biochimica del liquor, biopsie cutanee ecc.).

Ricorrere nella relazione a fac-simili, per:

- rischio di copia-incolla con «Giacomo» vs «Luigi» o molto peggio (esami non fatti, risultati diversi),
- poco stimolo ad aggiornamento.

Ciapa sù e porta a cà (Take-home message) (2/3)

Cosa non dire/fare

Fare previsioni di:

- sopravvivenza, anche nei casi con diagnosi (variabilità individuale, casistiche vecchie),
- ricorrenza senza diagnosi. Se richiedi meglio un «non possibile ora» di un «le statistiche dicono che il rischio è»

Relazioni che danno l'impressione di aver «copiato dai libri», e magari terminate con un «Non sappiamo, torni tra un paio di anni».

Reazione dei pz/famiglie: «Ci hanno lasciati soli!»

Ciapa sù e porta a cà (Take-home message) (3/3)

Cosa fare

Per il Genetista clinico:

ascolta, accudisci, accompagna

Per il Lab. e Genetista clinico:

- non siamo contendenti, ma alleati,
- a chi tocca cosa: a chi è preparato con compiti ben distinti,
- discutiamo e comunichiamo prima, durante e dopo,
- a chi il merito? A Craig Venter (e poi ai nostri insegnanti).
- a chi la nostra riconoscenza: ai pz che tollerano i nostri ritardi e soprattutto i nostri inevitabili sbagli.

Amen