

Klinisk Molekylærgenetik

Arbejdsgruppens sammensætning:

Morten Dunø

Maria Rasmussen

Ida Vogel

Baggrund

Klinisk molekylærgenetik er et tværgående laboratorieteknisk fagområde under klinisk genetik der har berøringsflader med mange andre specialer herunder pædiatri, neurologi, patologi, kardiologi, klinisk biokemi, immunologi, onkologi, gynækologi oa.

Fagområdet har sin begyndelse i slut 1980'erne og udspringer af klinisk genetik hvor det historisk har fundet anvendelse til diagnostik af relativt hyppige monogene sygdomme, specielt indenfor pædiatri og neurologi, men med den hastige teknologiske udvikling af DNA diagnostiske metoder, finder fagområdet i dag anvendelse inden for mange specialer og må forventes at få en tiltagende central betydning som primært diagnostisk udredningsværktøj. Aktiviteten er stadig koncentreret omkring klinisk genetik, selvom adskillige specialer har eller planlægger en klinisk molekylærgenetisk funktion. Molekylærgenetisk udredning er tæt knyttet til genetisk rådgivning gennem klinisk genetik. OECD har i 2007 udarbejdet en guideline for molekylærgenetisk testning som Danmark har tilsluttet sig¹.

Afgrænsning eller definition

Området omfatter principielt en hver gendiagnostisk udredning, men er centreret omkring datagenerering og datatolkning uden direkte patientkontakt. Resultatet af enhver klinisk molekylærgenetisk undersøgelse skal dog formidles i kontekst af en genetisk rådgivning. Gendiagnostisk udredning kan opdeles i:

Diagnostisk gentestning: Undersøgelse af en klinisk afficeret person for mulige patogene mutationer i et eller flere bestemte gene mhp. at afklare den kliniske diagnose.

Anlægsbærer diagnostik: Undersøgelse for tilstedeværelse af kendt eller ukendt mutation i et gen associeret med recessive arvegang. Udføres som regel ifm. planlægning af graviditet.

Præsymptomatisk og prædikativ gentestning: Undersøgelse af en klinisk rask person for mutation i et bestemt gen hvor en associeret sygdom er sent debuterende eller har nedsat penetrans.

Prænatal gentestning: Undersøgelse af ofte kendte mutationer på DNA af føtal oprindelse.

Præimplantationsgenetisk diagnostik: Undersøgelse for kendt mutation på en enkelt celle udtaget fra en nyligt befrugtet embryo.

Neonatal genetisk testning: Undersøgelse for genetiske dispositioner i forbindelse neonatal screeningen.

Genetisk screening: Undersøgelse af et stort antal gener samtidig, oftest alle, for mulige patogene mutationer. Modsat de andre udredninger, er der ved genetisk screening ikke på forhånd mistanke om en specifik defekt.

Begrundelse

Den hastige teknologiske udvikling inden for DNA teknologi og deraf hurtig voksende viden om enkeltgeners betydning for sygdomsudvikling og behandlingsrespons, betyder at centrale funktioner indenfor klinisk molekylærgenetik finder stigende anvendelse indenfor store dele af sundhedssektoren.

Fagområdet kræver imidlertid højt specialiseret kendskab til genetiske problemstillinger, samt detaljeret teknisk viden om hvilke muligheder og begrænsninger de forskellige laboratorieteknikker indebærer. Endvidere er det helt essentielt at forstå på hvilken baggrund undersøgelsen udføres. Et helt centralt element i fagområdet er evnen til at kunne tolke genetisk data i en klinisk kontekst herunder formidle den diagnostiske konsekvens til de genetiske rådgivere, subsidiært patienten. Genetiske data vil ofte ikke alene vedrøre den enkelte patient,

men også inddrage patients nære familie, hvilket stiller særlige krav til formidlingen, herunder kendskab til en evt. juridisk betydning. En tilbundsgående kompetence kan kun opbygges gennem en fuldtidsbeskæftigelse med fagområdet i tæt tilknytning til klinisk genetik. En selvstændig anvendelse af sofistikerede DNA diagnostiske analyser kræver en mangeårig erfaring med tolkning og formidling af genetisk data.

Organisatorisk og strukturel placering

DNA analyser finder sted mange steder i landet, både i forsknings- og kommercielt regi, men en anvendelse til klinisk diagnostisk brug bør være tæt knyttet til de klinisk genetiske afdelinger for at sikre en klinisk relevant tolkning og formidling samt oplære og uddanne kommende speciallæger i klinisk genetik.

En betydelig andel af de arvelige sygdomme er isoleret set, meget sjældne og det er således essentielt at tage hensyn til hvorledes udbydere får tilstrækkelig erfaring og viden med diagnostik af sådanne sjældne sygdomme. På grund af sjældne sygdommes lave prævalens, deres specificitet og det samlede set betydelige antal berørte personer, kræver sjældne sygdomme en global tilgang baseret på en særlig, kombineret indsats for at forebygge høj sygelighed eller for tidlig død samt for at forbedre livskvaliteten og det socioøkonomiske potentiale af berørte personer. EU's rekommandation vedrørende sjældne sygdomme² er derfor at have fokus på organisering af området mhp. at øge antallet af patienter for hver undersøgelse og dermed viden om laboratorieresultater, fortolkning og sygdommen.

Den laboratorietechniske del af fagområdet foretages i tæt samarbejde med højt specialiserede molekylærbiologer, molekylærbiomedicinere og bioinformatikere.

Lægelig kompetence

Fagområdet er en overbygning til speciallægeuddannelsen i klinisk genetik. Principielt kan der også være adgang til fagområdet fra det nærtbeslægtede speciale i klinisk biokemi om end det i så fald vil være hensigtsmæssigt med en supplerende ansættelse ved en klinisk genetisk afdeling for at opnå bedst mulige kompetencer.

Uddannelsen skal give speciallægen indsigt i muligheder og begrænsninger af eksisterende teknikker, samt gøre speciallægen i stand til at tolke, håndtere og formidle de genetiske data, herunder specifikt at kvalificere i hvilket omfang en given variation betragtes som neutral, patogen eller uafklaret i relation til den kliniske fænotype af patienten. Dette kan være yderst vanskeligt at afgøre, og ny viden kan over tid resultere i en reklassifikation af en given variation. Det er primært den diagnostiske enheds ansvar løbende at følge med i vidensudviklingen og informere rekvirenten, når der sker en reklassifikation af en mutation, som må forventes at have klinisk betydning.

Endvidere skal der opbygges kendskab til internationale databaser og specialiserede bioinformatiske metoder til afklaring af genetisk analyser. Det er ligeledes vigtigt at speciallægen har betydende indsigt i sygdommens fænotypi og har erfaring med at se og rådgive sådanne patienter.

Internationale forhold

Fagområdet er i hastig vækst i udlandet og der pågår en næsten eksplosiv akkumulering af genetisk data og herigennem viden om genetikens betydning for sundhed og sygdom. Organiseringen og udbuddet er forskellig fra land til land, men generelt er der en tæt kontakt mellem de diagnostiske faciliteter og klinisk genetik. Dog ses en tendens til at funktionen kommercialiseres i visse lande.

Referencer:

1. OECD Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing, 2007
2. Council recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02)