

#### **4. Медико-генетична консултация. С. Лалчев, И. Димова, М. Симеонова, Б. Попов**

Много преди да се въведе терминът генетика и наследственост, хората са наблюдавали, че някои болестни признаци се предават от поколение на поколение. Често е имало забрани на бракове, за да се предотврати предаване на признака, например кървене при хемофилия. В началната си форма „генетичният съвет“ се е състоял в предотвратяване на бракове и създаване на потомство при подозиран риск за заболяване.

Първият Институт по Човешка генетика е бил създаден в Минесота през 1941 г. с цел подпомагане на семейства с генетични болести и деца с вродени дефекти. След няколко години на консултации с такива семейства, д-р Шелдън Рийд през 1947 г. въвежда термина „генетично консултиране“ за цялата дейност, която се извършвала в Института. Генетичното консултиране се осъществявало от лекари, тъй като основно се обсъждали медицински състояния. Генетичното консултиране станало дейност от към публичното здравеопазване и епидемиологията. Лекарите определяли рисковете в семействата на базата на емпирични данни.

Откриването на структурата на ДНК през 1953 г., хромозомните основи на Даун синдрома в края на 50-те години на миналия век и преоткриването на работата на Мендел, предизвикало експлозия в развитието и разбирането за генетика и наследственост. В началото на 70-те години на миналия век е въведена техниката на амниоцентезата, която позволява пренатална диагноза на хромозомните аномалии и някои биохимични дефекти. Развитието на технологиите в молекулната генетика в последните две десетилетия експоненциално увеличи нашите познания за ДНК и мутациите. Човешкият Геномен Проект, най-мощният проект на 90-те години на миналия век за секвениране на целия човешки геном, постепенно разкрива нови болестотворни гени. Експлозията от нови знания остро постави нуждата от обучени специалисти, които да могат да интерпретират тази сложна информация на семействата и да им помагат в разрешаването на техните проблеми. Така възниква генетичното консултиране като отделна професия. Първият клас генетични консултанти се дипломира през 1971 г. в Sarah Lawrence College.

Модерното генетично консултиране е процес на комуникация между здравни специалисти по генетика и индивид или семейство, засегнати от генетична болест или с риск от развитие на такава. Целта е да се разбере медицинската и генетична същност на заболяването, определяне ролята на наследствеността и риска от повторение, дискутиране на възможностите за справяне със заболяването и подпомагане на семейството при взимането на решение, което е най-подходящо за тях. По дефиниция, генетичното консултиране е недирективно. Това означава, че консултантът предоставя цялата информация и възможности

като се абстрахира от собственото си виждане и от предварителната субективна оценка, която има за семейството. Консултантът трябва да асистира на семейството като им позволи да изразят всичките си мисли и страхове в една непринудена атмосфера. Той помага на семейството да се справи с емоционалното бреме да отглежда дете с увредени способности, като оценява техните възможности за справяне. Консултантът разширява обсега на проблема, като поставя въпроси за обсъждане с други членове на фамилията, които не присъстват по време на консултацията.

Независимо от напредъка на молекулярната медицина и новите тенденции за въвеждане на генна и прицелна терапия, лечението на редките генетично обусловени заболявания не може да бъде радикално. Поради това за сега превенцията на тези заболявания е от основно значение. Тя включва взаимосвързани и допълващи се подходи - медико-генетична консултация (МГК), пренатална диагностика и генетични скринингови програми.

#### **4.1. Същност, цел, задачи и организация на МГК**

Медико-генетичната консултация (МГК) е високо специализирана медицинска помощ. По същество тя представлява комуникативен процес между консултант и пациент/пациенти.

Лекарят-консултант предоставя на пациентите пълна информация относно генетичната същност на болестта и нейното развитие, особеностите на унаследяване, възможностите за лечение и предродова диагностика, съвет за профилактика и завършва с оценка на риска за заболяване на потомството или на даден индивид от родословието. МГК е конкретно насочена към определено генетично заболяване.

МГК представлява творческо приложение на постиженията на медицинската генетика в практическата медицина с оглед опазване генофонда на популацията и недопускане раждането на деца с вродени и наследствени заболявания. Целта на МГК е правилната диагностика на наследствените заболявания, разкриване характера на наследствените причини, прогнозирането и профилактиката на наследствените болести и предразположения.

Сега в повечето страни и у нас е възприета недирективната МГК. Това означава, че консултантът не дава готово решение и не внушава такова на пациентите. Предоставяйки им необходимата информация в разбираем вид, той им осигурява възможност да се ориентират в здравния проблем и да вземат собствено правилно решение, т. е. запазва се свободата на собствено поведение.

В този случай МГК може да се възприема, като пасивна от страна на консултанта, който предоставя свобода на решение на пациентите. МГК се

възприема като активна в случаите, когато консултантът предложи и при изрично съгласие на пациентите се консултират родственици по тяхно желание. Така може да се предотврати раждането на болни деца и от други рискови семейства от родословието.

Според времето на провеждане на консултацията и планирана на репродукцията МГК бива:

- **проспективна** – провежда се още преди планиране на първата бременност и може да се предотврати раждането на болно дете. Този подход е най-ефективен, но в повечето страни не е преобладаващ, поради недостатъчна здравна култура по отношение на наследствената патология или психологични проблеми.
- **ретроспективна** – провежда се след като вече има конкретен повод, родено болно дете. Това е най-често срещаната форма на МГК и подпомага раждането на здрави деца при следващи бременности.
- **предбрачна** – преди наличието на брак или планирано възпроизводство.
- **следбрачна** - при наличие на брак, планирано възпроизводство или вече родено болно дете.

МГК се осъществява от лекари със специалност по Медицинска генетика. Специалистите биолози и молекулярни биолози, независимо от добрата им подготовка и познания в областта на генетиката и молекулярно-генетичната диагностика на наследствените заболявания, не могат да провеждат генетични консултации, тъй като им липсва базово медицинско образование.

Наследствената патология е изключително хетерогенна и представена в почти всички медицински специалности и често на консултанта се налага да ползва консултативна помощ от различни клинични специалисти – за изясняване на клиничната диагноза, интерпретация на специфични параклинични и инструментални изследвания и др.

Медико-генетичното консултиране се провежда в специализирани медико-генетични консултативни центрове (МГКЦ). В състава на МГКЦ влизат кабинет за консултиране, специализирани лаборатории и сектори за диагностика на наследствените заболявания. Най-често се разкриват към медицински факултети, университетски болници или специализирани институти. Съгласно нормативите на СЗО един МГКЦ обслужва около 1-1,5 милиона население. В България с дългогодишен опит са МГКЦ в Катедрата по медицинска генетика към Медицинския факултет на Медицински университет, София, в Клиниката по клинична генетика към университетската болница по педиатрия, София, към университетската болница „Майчин дом“, София, в

медицинските университети в Пловдив, Варна, Плевен и в Медицински факултет на Тракийски университет, Стара Загора.

Важна роля в насочването на пациентите с наследствена патология играят общопрактикуващите лекари и специалисти от доболничната и болничната помощ.

На всички нива на оказване на МГК се извършва регистрация и картотекиране на болните с наследствени заболявания и рисковите семейства.

## **4.2. Индикации за генетично консултиране**

Основните индикации за провеждане на МГК са представени в следните групи:

- **Клинични индикации:** доказана или подозирана наследствена болест или такава с наследствено предразположение у дете или родственик (моногенна, полигенна, хромозомна); изоставане в умственото, физическото и половото развитие; вродени малформации, изолирани или синдромни (дефекти на невралната тръба, микроцефалия, макроцефалия, хидроцефалия, аномалии на сърдечно-съдовата, храносмилателната и отделителната система, подчертан лицев дисморфизъм, цепки на устата и небцето и др).
- **Предклинични индикации:** здрави хетерозиготни носители на мутации за АР, ХР заболявания, доказани чрез масов или селективен скрининг; асимтомни новородени с метаболитни нарушения, разкрити чрез неонатален масов или селективен скрининг и др.; носителство на балансирано хромозомно пренареждане (транслокация, инверсия); бременни жени с висок генетичен риск за синдром на Даун у фетуса, разкрити чрез масов биохимичен скрининг или други показания (данни от ултразвуково изследване за морфологични аномалии на плода).
- **Репродуктивни неблагоприятия:** два или повече спонтанни аборта; преждевременни раждания и мъртвородени деца; семейства със стерилитет; жени с аменорея, хипооваризъм, недоразвити вторични полови белези.
- **Кръвнородствен брак,** повишаващ риска за раждане на деца с автозомно-рецесивни заболявания.
- **Възрастов показател** – напреднала възраст на жената над 35 години и мъжа над 45 при желание за реализиране на репродукция.
- **Фамилни форми на злокачествени заболявания.**
- **Тератогенни и мутагенни въздействия** по време на бременността – рентгеново облъчване, приемане на лекарствени средства, прекарани инфекции и др.

Индикациите за генетично консултиране могат да бъдат допълвани перманентно във връзка с разкриването на нови методи на диагностика, профилактика и лечение на наследствено обусловените заболявания.

### **4.3. Принципи и етапи на генетичното консултиране**

Медико-генетичното консултиране изисква професионални знания и клиничен опит, добро познаване на генетичните закономерности, както и всички новости в диагностиката и профилактиката на наследствените заболявания. Консултантът трябва да притежава голям такт, съобразителност, чувство за отговорност и внимание към консултирания. В процеса на общуването с пациента и родствениците консултантът се съобразява с емоционалното им състояние, интелектуалното им ниво и здравната култура. При необходимост може да се ползва помощта на клиничен психолог.

Информацията трябва да бъде поднесена в достъпна форма, за да бъде добре разбрана и осмислена от консултираните. При осъществяването на консултацията е необходимо да се разговаря с консултираните в спокойна обстановка, като им се обясняват някои основни генетични понятия и закономерности, привеждат се примери от практиката на медико-генетичната консултация, което ще им даде възможност да разберат, че техният случай не е изключение. Консултантът трябва да преценява доколко раждането на едно увредено дете ще окаже въздействие върху взаимоотношенията в семейството, в професионалната им среда и т.н. Консултиращият лекар трябва да бъде етичен и предпазлив в разговора, за да не индуцира допълнително напрежение, да не внуши чувство за вина на един от брачните партньори за раждането на дете с тежка наследствена болест. Той трябва да се стреми с информацията си да не разклати взаимоотношенията в семейството, а да ги укрепи. Медико-генетичното консултиране на практика не е еднократен акт и преминава през няколко етапи:

### **4.4. Поставяне на точна диагноза**

Най-важният аспект на генетичното консултиране е поставянето на точна диагноза при засегнатия индивид. Без този крайъгълен камък информацията, която се предоставя на семейството може да бъде неточна и невярна, следователно може да навреди. За определяне на диагнозата трябва да се събере достатъчно информация. Първата стъпка е събирането на детайлна фамилна история с изграждане на родословие от най-малко три последователни поколения. Консултантът изпълнява тази задача като обръща внимание на необяснима детска смърт или множество спонтанни аборти в семейството. Може да изиска медицинска документация или такава от аутопсия за родственици с ясно или суспектно заболяване. Позитивната фамилна история помага за поставяне на диагнозата. Много често обаче пациентът е единствен

случай в семейството, т.нар. индексен пациент. Негативната фамилна история подпомага интерпретацията за риска от унаследяване.

Клиничната диагноза на заболяването се постига с обстоен физикален преглед с оглед да не се пропуснат някои дискретно проявени симптоми. Назначават се и съответни на предварителната диагноза клиничко-лабораторни и инструментални изследвания.

На този етап е от съществено значение да се изключат фенокопия (заболявания, дължащи се на външни фактори, но имитиращи наследствени. Например интелектуалната недостатъчност може да се дължи на наследствено метаболитно заболяване (фенилкетонурия или друго), но може да бъде и резултат на от прекаран менингит или тежка жълтеница в неонаталния период.

За изясняване на диагнозата при трудни случаи може да се изиска допълнителна медицинска информация за пациента или негови родственици (епикризи, резултати от предходни лабораторни и инструментални изследвания, аутопсионни протоколи и др.).

В процеса на уточняване на клиничната диагноза обикновено взимат участие специалисти от различни медицински дисциплини.

Консултантът обръща внимание на протичането на бременността, когато се оценява състоянието на новородено или малко дете. Въпроси, свързани с репродуктивната история, болести по време на бременността, възможна експозиция на тератогени в работата или вкъщи и всякакви подлежащи медицински състояния помагат в определянето на причината за състоянието на детето. Въпроси, свързани с основните показатели на развитието, помагат да се разбере дали заболяването започва пренатално или се развива постнатално. Всеки засегнат индивид подлежи на детайлен физикален преглед от дисморфолог за идентификация и интерпретация на структурни дефекти. Преценява се необходимостта за изследване на други родственици с цел да се установи наследствено състояние.

След анализ на информацията, получена по време на консултацията, генетикът назначава диагностични тестове за установяване на подозирано заболяване. Информира се семейството за ползите, рисковете и ограниченията на всеки тест. Консултантът помага на семейството в разбирането на процеса с вземане на информиране съгласие. Той трябва да е сигурен, че семейството разбира значението на резултатите, когато те са положителни или отрицателни.

#### **4.5. Обучение и определяне на риска**

След поставянето на точна диагноза, консултантът започва процес на обучение на семейството и определяне на риска от повторение. Изясняват се известните и неизвестни аспекти на заболяването. Важни въпроси в дискусията са

честотата на заболяването в популацията, неговия ход, прогнозата за засегнатите индивиди и съществуващите възможности за лечение и клинично поведение. Консултантите оценяват степента на разбиране от семейството. Обяснението на медицинска информация включва технически термини и консултантът трябва да поднесе информацията, така че да е сигурен в нейното разбиране. При наследствените заболявания най-важна е дискусиата за начина на унаследяване.

При дрозифилите и мишките унаследяването на даден признак може винаги да бъде установено без съмнения чрез хибридни експерименти. При човека обаче може само да се изследва родословието такова каквото е, а обикновено то не е достатъчно голямо, за да се каже със сигурност какъв е типа на унаследяване. В научните изследвания, множество родословия могат да се изследват статистически със средствата на сегрегационния анализ, за да се определи най-вероятния тип на унаследяване. В клиничната практика, интерпретацията на родословието е по-скоро изкуство, отколкото наука. Използва се повече за изграждане на хипотеза за по-нататъшни изследвания. Хипотезата може да включва някой от следните случаи:

- Хромозомна аномалия
- Автозомно-доминантно заболяване, с пълна или редуцирана пенетрантност
- Автозомно-рецесивно заболяване
- Х-свързана болест, доминантна или рецесивна
- Заболяване, свързано с дефект в митохондриалната ДНК
- Мултифакторно заболяване
- Негенетична болест

Възможните изследвания са:

- Клинично идентифициране на синдрома – трябва да се знае обаче, че някои клинично дефинирани синдроми могат да имат повече от един тип на унаследяване
- Кариотипиране
- Анализ на кандидат-гени за мутации
- Търсене на биохимични аномалии, вкл. аномалии на митохондриалната функция
- Търсене на Х-хромозомна инактивация

Според вида на заболяването, консултантът определя риска за съответния пациент, като съображава всички особености от родословното дърво, прове-



дените анализи и литературни справки. Условно е прието, че рискът до 5% е нисък, среден – 10-15% и висок – над 20%. Той се определя при отделните групи заболявания, като се отчитат по долу представените особености.

### ***Определяне на риска при хромозомни болести***

Основно значение има определянето на кариотипа на пациента и при необходимост на родителите. Рискът зависи от цитогенетичния вариант на заболяването. По принцип той е емпиричен, т. е. основава се на натрупания опит. При спорадична, обикновена форма и нормални кариотипи на родителите той е нисък, около 1-2% при последваща бременност, но трябва да се отчита възрастта на партньорите – нараства при възраст на жената над 38 г. и на мъжа над 44 г.

При унаследяващ се вариант на хромозомна болест, с безсимптомно носителство на балансирано хромозомно пренареждане (транслокация, инверсия) в кариотипа на един от родителите, рискът е значително по-висок. Той теоретично се определя от възможните нарушения на правилната сегрегация на засегнатите хромозоми по време на мейозата. Величината на риска зависи от вида на хромозомното пренареждане и големината на хромозомните фрагменти.

Например при синдрома на Даун и наличие на балансирана Робертсонова транслокация тип  $t(14;21)$  в кариотипа на един от родителите теоретичният риск за раждане на дете с този синдром е 33%, а при транслокация между хомоложни хромозоми –  $t(21;21)$  е 100%. При това трябва да се помни, че между децата с обикновени и унаследяващи се варианти няма съществени фенотипни различия, по които да се разграничат. Затова цитогенетичният анализ е от основно значение за поставяне на диагнозата и определяне на риска.

При родител с мозаична форма на хромозомна болест, рискът се пресмята в зависимост от процента на клетъчния клон с абнормален кариотип.

### ***Определяне на риска при моногенни заболявания***

Генетичният риск при моногенни заболявания се изчислява теоретично на базата на: генотипа на родителите (консултиращите се) и закономерностите на унаследяването. Ако генотипът на родителите, специално при носителство на скрита рецесивна мутация е несигурен по данните от родословния анализ, трябва да се приложат лабораторни методи за доказване или отхвърляне на носителския статус. Таблица 4.1 обобщава основните характеристики на типовете на унаследяване при моногенните болести.



**Табл. 4.1.** Основни характеристики на типовете на унаследяване при моногенните болести

### **Типове на унаследяване**

#### **Автозомно-доминантно**

- Засегнати са много поколения, вертикално разпределение на болните
- Всеки болен има поне един болен родител
- Децата на болния имат 50% вероятност да бъдат болни, а децата на здравия са здрави
- Мъжете и жените се засягат еднакво и еднакво предават заболяването

#### **Автозомно-рецесивно**

- Болните често са деца от кръвнородствени бракове; при множество кръвнородствени бракове може да има болни във всяко поколение.
- Засягат се предимно сибси, често има само един болен, хоризонтално разпределение на болните
- Родителите на болните са фенотипно здрави, но носители на рецесивната мутация
- Децата на болния обикновено са здрави (при брак с генотипно нормален партньор)
- Братята и сестрите на болния имат 25% вероятност да са болни
- Мъжете и жените се засягат еднакво

#### **X-рецесивно**

- Т.нар. унаследяване „по хода на рицаря“ – болните момчета имат болен вуйчо (един или повече), по линия на майката;
- Родителите и децата на болните обикновено са здрави; никога няма предаване от баща на син;
- Засягат се предимно мъже; жените са носителки, а болните мъже в семейството са свързани по женска линия;
- Братята на болния имат 50% вероятност да бъдат болни, а сестрите не боледуват, но имат 50% шанс да са носителки.

#### **X-доминантно**

- Подобно на автозомно-доминантното, с разликата, че болният баща има 100% болни дъщери и никога няма болни синове;
- Заболяването варира в клиниката и е по-леко при жените в сравнение с мъжете.

#### **Y-свързано**

- Вертикално разпределение на болните;
- Всички синове на болен баща са болни;

- Засягат се само мъже.

### **Митохондриално**

- Вертикално разпределение на болните;
- Децата на болен мъж никога не боледуват;
- Всички деца на болна жена могат да бъдат засегнати, на има силна;
- вариабилност на клиниката.

При изяснен генотип на консултиращите се вероятните генотипове на потомците се изчисляват съгласно законите на Мендел. При един болен хетерозиготен родител с АД заболяване половината от потомците ще носят риска за унаследяване на доминантния патологичен ген. Теоретичният риск е 50%. При двама, здрави, хетерозиготни родители за АР мутация рискът за потомството им е 25%. При Х-рецесивните заболявания, ако майката е здрав хетерозигот, а бащата не носи патологичен ген, 50% от момчетата имат вероятност да унаследят гена от майката и да боледуват, а 50% от дъщерите да бъдат здрави носителки, като майка си. При Х-доминантно заболяване рискът е в зависимост от това, кой от родителите е болен. Ако е болна майката рискът за болни деца е 50% за двата пола. При болен баща рискът за момчетата е 100%, а за момчетата 0%.

За рисковете при моногенните заболявания е характерно, че те са еднакви за всяко следващо дете от потомството на консултиращите се - "вероятността няма памет".

### ***Пенетрантност и експресивност – „клопки“ на родословието и консултацията***

В много случаи с автозомно-доминантен тип на унаследяване има спорадично прескачане на поколение: т.е. здрав индивид, който има болен родител, има едно или повече болни деца. В тези случаи индивидът носи мутантния ген, но не проявява заболяването. Състоянието се означава като непълна пенетрантност. Пенетрантността на даден признак се определя от процента на индивидите, които носят даден патологичен ген и го проявяват.

Пенетрантността е свойство едновременно на гена и фенотипния признак. Различните синдроми имат различна пенетрантност, но различни признаци на синдрома могат също да имат различна пенетрантност. Пенетрантността може да бъде възрастово-зависима, какъвто е случая с хорейта на Хънтингтон.

Непълната пенетрантност е затруднение за родословния анализ и генетичната консултация. Консултантът трябва да знае пенетрантността на конкретното заболяване, за да може да определи вероятността, с която един фенотипно нормален индивид може да бъде носител на мутантния ген. За щастие в

повечето случаи има молекулно-генетичен тест, който дава дефинитивен отговор.

При 100% пенетрантност ако даден индивид носи съответната мутация, той ще изяви задължително заболяване, абсолютно независимо от другите му гени, околната среда и стила на живот. В случаите на непълна пенетрантност „щастлива“ комбинация от други гени и/или външни фактори могат да „спасят“ индивида. При АД заболявания с непълна пенетрантност генетичният риск следва да се коригира по формулата:  $MP = TP \times P\%$  (MP – морбиден риск; TP – теоретичен риск; P% – пенетрантността на АД ген изразена в проценти). В тези случаи рискът по принцип намалява, пропорционално на степента на пенетрантност. Примери за заболявания с непълна пенетрантност на патологичния ген са: отосклерозата, наследственият панкреатит, ретинобластома и др.

Генетичните заболявания често показват вариабилна експресивност. Тя се проявява когато едно заболяване се характеризира с множество прояви, но засегнатите индивиди имат само някои от тях, или даден симптом се изяснява в различна степен. Пример за заболяване с вариабилна експресивност е неврофиброматоза тип 1. Можем да кажем, че всеки симптом има различна пенетрантност, както и че заболяването като цяло има вариабилна експресивност. При всички случаи тези особености са отражение на факта, че гените не действат в изолация, а на фона на безброй други гени и разнообразна среда. Всяко дете на болен от неврофиброматоза тип 1 има 50% шанс да унаследи патологичния ген и това може да се провери с ДНК тест, но тестът не може да каже каква ще бъде тежестта на симптоматиката при детето.

### ***Нововъзникнали мутации***

В някои случаи заболяването се дължи на нововъзникнала мутация в единична полово клетка и в родословното дърво не се откриват критериите за класическия АД тип на унаследяване. Така при ахондроплазията, около 80% от случаите са дължат на нови АД мутации, при ХР мускулна дистрофия тип Дюшен/Бекер (30% от случаите се дължат на нова мутация, а в 18% има данни за гонаден мозаицизъм), при неврофиброматоза тип 1, около 50% от болните имат фенотипно здрави родители и при тях се приема, че заболяването се дължи на нововъзникнала мутация. В тези случаи точното прогнозиране на риска е затруднено и могат да се използват само емпирични данни. Разграничаването между гонаден мозаицизъм и нововъзникнала мутация в зряла полово клетка е трудно, а рискът е различен. При последния случай, имайки предвид ниската мутационна честота, рискът е почти нулев.

### ***Късно начало на някои заболявания и антиципация***

Някои заболявания предимно с АД ход на унаследяване започват в по-късна възраст и това трябва да се има предвид при МГК, когато се обсъжда генотипа и оценява риска. Възрастта на носителя на мутантния ген може да има отношение и към пенетрантността му. Например счита се, че при хорейта на Хънтингтон на 70 годишна възраст пенетрантността достига 100%, а на 40 години е около 50%. Вариациите в началото на заболяването между болните или между отделните семейства в родословието представляват определен проблем за консултиращия лекар, защото генетичният риск при асимптомните родственици се определя трудно.

При група АД заболявания, които се дължат на т.нар. динамични мутации (експанзия на тринуклеотидни повтори) е характерно, че в последващите поколения болестта протича по-тежко и започва по-рано (антиципация). Това прави трудно точното прогнозиране на хода на заболяването.

### ***Геномен импринтинг и еднородителска дизомия***

За значителен брой заболявания експресията на мутантния ген зависи от това дали е унаследен от майката или бащата. Различната експресия на един ген в зависимост от пола на родителя, който го предава се нарича геномен импринтинг. Импринтингът е епигенетична модификация на генетичния материал, която става основно в гаметогенезата. Типичен пример за геномен импринтинг са дисморфичните синдроми на Prader - Willi и Angelman.

При еднородителска дизомия дадена хромозомна двойка е представена с еднакви или различни хромозоми, но произхождащи само от единия родител. Същото се отнася и за гените, които са картирани на тази хромозома.

Молекулярно-генетичните методи позволяват идентифицирането на родителския произход на хромозомите и дава възможност да се установи това състояние. Дизомииите имат значение при интерпретацията на неменделиращия ход на унаследяване и това трябва да се има предвид при генетичното консултиране. Такива са редки случаи, когато при класическо АР заболяване само единият родител е доказан хетерозигот или при раждане на момиче хомозигот по ХР заболяване от майка хетерозиготна носителка и здрав баща.

### ***Плейотропен ефект на гените***

Някои патологични гени обуславят твърде разпръсната клинична симптоматика. Обикновено това са гени, които кодират белтъци експресирани в различни органи и системи. Примери за такъв ефект са гените, кодиращи различните типове колаген и съответните заболявания, като остеогенезис имперфекта и синдрома на Алпорт (нефрит и сензорна глухота), синдромът на Марфан (дефицит на фибрилина с прояви от страна на костната система, аортата и

сърдечните клапи, дислокация на очната леща), муковисцидоза (прояви от страна на дихателната система, панкреаса, семепроводите при мъже). Характерно е, че при предаване на ген с плейотропен ефект болните родственици не винаги проявяват всички симптоми и това може да представлява диагностична трудност и от там да се допуснат грешки при МГК.

### ***Генетична хетерогенност на заболяванията***

Редица заболявания със сходна клинична проява се дължат на мутации в различни генни локуси, т. е. те са генетично хетерогенни и представляват генокопия.

Примери за генетично хетерогенни заболявания, които се унаследяват по различен тип са: синдромът на Елер-Данлос (различните варианти се унаследяват АД, АР или ХР), болестта на Шарко-Мари Тут (АД, АР и ХР форми), бъбречна поликистоза (АР–неонатална форма; АД – при възрастни), пигментен ретинит (АР и АД форми), сензорна глухота (АД, АР, ХР и митохондриално унаследяване). Тази особеност поставя въпроса за точната клинична диагноза на заболяването, отчитане на типа на унаследяване и правилно прогнозиране на риска.

### ***Редки типове на унаследяване***

- Х-свързано доминатно унаследяване

За мъжете Х-свързаните заболявания не са доминатни или рецесивни, защото тези състояния характеризират хетерозиготите, а мъжете имат само една Х-хромозома. Феноменът на Х-инактивация при жените показва, че даже за хетерозиготните жени състоянията на доминатност и рецесивност не са така чисти за Х-хромозомните, както за автозомните болести. Повечето Х-свързани заболявания рядко засягат хетерозиготни жени и затова са наречени рецесивни. Много рядко Х-свързани заболявания се проявяват в хетерозиготни жени и затова са наречени доминатни. Такъв пример е Х-свързаната хипофосфатемия (OMIM 307800; невъзможност на бъбреците да задържат фосфати, което води до Витамин Д-резистентен рахит). Всички дъщери на болен баща ще бъдат болни и нито един от синовете му.

- Х-свързано унаследяване с клетъчна интерференция

Х-свързаният кранио-фронтно-назален синдром (CFNS, OMIM 304100) показва необикновен модел на унаследяване: хетерозиготните жени са по-тежко засегнати от хемизиготните мъже. Жените имат различни кранио-фациални и скелетни проблеми, докато мъжете нямат или имат минимални симптоми, независимо че носят мутацията във всяка клетка.

CFNS се причинява от loss-of-function мутация в гена *EFNB1*, който кодира клетъчно-сигнална молекула от групата на ефрините. Разположени на клетъч-

ната повърхност, ефрините взаимодействат с клетките, които носят съответните рецептори. Тези взаимодействия са важни за установяването на граници между клетъчните типове по време на индивидуалното развитие. Поради Х-инактивацията, жените хетерозиготи за мутацията в *EFNB1* имат клетъчни клонове без този ефрин, които не могат да направят коректни клетъчни граници. По-лекият фенотип при мъжете, при които тотално липсва *EFNB1* продукт, предполага че други членове от ефрин генната фамилия са способни да поемат функцията на липсващия ефрин, без да има *EFNB1*-позитивни клетки, които да объркват процесите. Подобна интерференция между алелни продукти може да настъпи при други молекулни взаимодействия, например между субединиците на мултимерен протеин, когато хомозиготите за даден алел са нормални, а хетерозиготите показват аномалии.

- Други причини за полово различие в унаследяването

Половото различие в унаследяването не е категоричен индикатор за Х-свързаност. Дадено автозомно заболяване може да засегне преимуществено единия пол по анатомични или физиологични причини. Напр., наследственият овариален рак може да се причини от мутация в *BRCA2* гена на хромозома 13, но очевидно засяга само жени. Такива заболявания се наричат полово-ограничени. Понякога заболяването може да е летално в единия пол, но не и в другия. Ако това се случи преди раждането, заболяването ще се среща само в единия пол. Това се наблюдава най-често при Х-доминантните заболявания, където хетерозиготните жени оцеляват, но засегнатите мъже умират интраутеринно. Пример за такова заболяване е Синдром на Рет (OMIM 312750). Засегнатите мъже се абортират рано, така че класическият синдром се среща само при момичета. Наблюдавани са случаи на оцелели момчета, но техният фенотип е бил неразпознаваем до момента, в който е направен мутационен анализ за гена *MECP2*, свързан със синдрома.

- У-свързано унаследяване

Унаследяването на мутантни гени от У-хромозомата има ясен родословен модел. То засяга само мъже и всички болни мъже имат болни синове. У-хромозомата носи само около 50 гени и тъй като жените живеят безпроблемно без тях, никой от тези гени не е критичен за живота или здравето на индивида. У-свързаните гени са важни за мъжката репродукция и аномалиите в У-хромозомата са честа причина за мъжки инфертилитет. Такива аномалии са клинично важни, но поради наличния инфертилитет, те не сегрегират в родословието.

- Митохондриално унаследяване

Особено трудно е генетичното консултиране при пациентите с митохондриални болести. Унаследяването им отчетливо се отклонява от менделиращите

типове и се характеризира със следните особености: мутациите се предават чрез митохондриите в цитоплазмата на яйцеклетката и затова унаследяването става само от майките, но могат да боледуват деца и от двата пола; болните мъже не предават заболяването на потомците; рискът за предаване на заболяването от майката е почти 100% при унаследени мутации и нисък при спонтанни мутации в митохондриите.

Друга особеност на митохондриалните болести е подчертания клиничен полиморфизъм. Той се обяснява с факта, че отделните клетки могат да носят само един тип митохондриални хромозоми, нормални или само мутантни (хомоплазмия) или от двата вида в различно съотношение в отделните органи и тъкани (хетероплазмия). Освен това проявата на клиничните симптоми е свързана с натрупване в клетките на определен минимум от мутантни хромозоми (прагов ефект). В хода на заболяването процентът на хетероплазмия също може да се променя и някои симптоми да изчезнат или да се появят нови. Поради тази особеност диагностиката на митохондриалните заболявания е трудна и рискът за заболяване е непостоянен, емпиричен. Той може да варира от минимален при нови мутации (обикновено делеции или дупликации) до максимален, близо 100%, в зависимост от състоянието хомоплазмия или хетероплазмия. При някои случаи за осигуряване на раждане на здраво дете може да се използват подходи на асистираната репродукция (донор на яйцеклетка).

Митохондриалното унаследяване има следните особености:

- (1) Всички митохондрии на ембриона произхождат от яйцеклетката, а не от сперматозоида. Това води до майчин модел на унаследяване: митохондриалните мутации се предават от майката и никога от бащата. Повечето заболявания в резултат на митохондриални мутации засягат двата пола еднакво. Оптичната невропатия тип Лебер необяснимо защо засяга по-често мъже.
- (2) Повечето от компонентите и функциите на митохондриите се контролират от гени, локализирани в ядрената ДНК. Следователно повечето от митохондриалните заболявания (с малфункция на митохондриите) следват типичен менделов тип на унаследяване. Само малка част от митохондриалните болести се дължат на мутации в митохондриалната ДНК и следват специфичен ход на унаследяване.
- (3) Понеже всяка клетка съдържа много митохондрии, хората носят микс от нормални и мутантни митохондрии във всяка клетка (хетероплазмия). Съотношението им варира между отделните тъкани и в една и съща тъкан по различно време. Това обяснява защо заболяванията, причинени от митохондриални мутации, типично имат ниска пенетрантност и особено вариативна експресивност.



(4) Яйцеклетките имат много митохондрии; следователно хетероплазмична майка може да има хетероплазмични деца. Това е в силен контраст с мозаицизма при ядрените мутации (хромозомни или генни), който не може да бъде наследствен.

### *Други проблеми в интерпретацията на родословието*

Заболяването не е задължително генетично само защото е вродено (присъства при раждането) или е фамилно (има тенденция за висока честота в семейството). Болестта на Хънтингтон е пример за заболяване, което е генетично но не е вродено, докато много рождени дефекти (вродени по дефиниция) се причиняват от външни тератогени (рубеола или талидомид, например). С изключение на случаите с категорична моногенна болест или демонстративна хромозомна аномалия, обикновено е доста трудно да се реши каква е ролята на гените в дадено заболяване. Безброй много поведенчески и физически характеристики могат да са по-скоро резултат от обща семейна среда отколкото от гени. Обратното също е вярно: отрицателната фамилна история не изключва задължително генетична причина за проблема. Това е характерно за автозомно-рецесивните болести, напр. муковисцидоза, но може да се наблюдава и при някои случаи на автозомно-доминантни или X-свързани болести, които са резултат на нови мутации.

- Мозаицизъм

Мозаицизъм е налице, когато индивидът носи две или повече генетично различни клетъчни линии. Процесът на митозата би трябвало да осигури пълен и идентичен сет от гени във всяка клетка на организма. По презумпция приемаме, че ако даден индивид носи определена мутация, то той я носи във всяка клетка на организма. Това е така за унаследените мутации, но какъв е случаят с нововъзникнали мутации? Мутации може да възникнат във всяка клетка, по всяко време. Само производните на такава клетка ще носят мутацията. Като се вземе предвид броя на клетките в организма и честотата на мутиране на гените, ясно е, че всеки от нас носи нищожен брой клетки с мутации във всеки възможен ген. Нормално тези клонове нямат абсолютно никакъв ефект. Има три случая, при които мозаицизмът може да има клинично значение:

(1) ако мутиралите клетки имат предимство и продължават растежа и деленето си

(2) ако мутацията възниква рано в ембрионалното развитие, така че мутантната клетъчна линия се среща в значителна част от човешкото тяло. Индивидът може да показва признаци на заболяването, може да бъде с по-лек фенотип или със сегментна клиника в резултат на разпределението на мутантните клетки (ако генният продукт остава в клетката, където се продуцира)

(3) ако мутацията засяга герминативната линия (половите клетки или техните предшественици)

Герминативният мозаицизъм често е източник на несигурност и погрешна интерпретация на родословието, както и на генетичната консултация. Индивид с напълно нормални клинични и генетични тестове може да има повече от едно дете с дадено доминантно или Х-свързано заболяване, ако има герминативен клон от мутантни клетки. Когато нормални родители имат дете с доминантна болест, без фамилна история, това очевидно е нова мутация. Консултантът трябва да има предвид обаче, че може да става дума за герминативен мозаицизъм. Рискът от повторение рядко може да се изчисли, защото нямаме идея каква част от герминативните клетки носят мутацията, но този факт не трябва да се пренебрегва. Ако нормална двойка имат две или повече болни деца, унаследяването изглежда рецесивно, понеже родителите са незасегнати. Погрешното интерпретиране на заболяването като рецесивно може да доведе до сериозни грешки при оценката на риска за потомството на болните деца. Рискът би бил много нисък (при редките рецесивни болести и много ниската вероятност за брак с хетерозигот по същата болест), но той е 50% при доминантна болест.

### ***Определяне на риска при полигенни заболявания, емпиричен риск***

Един от най-важните факти е, че консултантът разяснява на семейството, че при всяка бременност съществува вероятност за раждане на дете с вроден дефект или вродена грешка в обмяната. Това е т.нар. популационен риск за вродени аномалии, който се оценява на 3-5%. Тези данни са емпирични от наблюдения на засегнати индивиди при популационни проучвания. На пръв поглед този риск изглежда висок, но тук се включват и много малки аномалии, като напр. полидактилия. Тези малки аномалии са доста чести, докато големите малформации (вродени сърдечни пороци, цепки на устните и небцето) се срещат значително по-рядко. Педиатрите би трябвало да назначават генетична консултация при всяко родено дете с една голяма малформация или три и повече малки аномалии.

Вродените аномалии могат да бъдат спорадични или да имат неясен модел на унаследяване, най-често полигенно. В Таблица 4.2 са дадени някои чести малформации, тяхната честота в общата популация, и рискът от повторение в следващите поколения.

**Табл. 4.2.** Честота и риск от повторение на честите полигенни аномалии

<b>Малформация</b>	<b>Честота</b>	<b>Риск от повторение</b>
Цепка на устните със или без цепка на небцето	1:1 000	3-7%
Цепки на небцето само	1:2 500	2-5%
Криви стъпала	1-4:1 000	3%
Изолирани вродени сърдечни дефекти	1:200	1-3%
Вродена луксация на тазобедрената става	1-5:1 000	6%
Хипоспадия	1:150 момчета	7-8%
Дефект на невралната тръба	1:1 000	3-5%
Пилорна стеноза	1:330	4-10%

Рискът варира значително в зависимост от броя на засегнатите членове в семейството или от предполагаемият тип на унаследяване. При спорадичните случаи рискът не превишава общия популационен риск. За мултифакторните дефекти играят роля едновременно генетични фактори и фактори на средата. Рискът е по-нисък от този при моногенните болести, но може да бъде по-висок от 3-5%. Характерна особеност на полигенните заболявания е, че рискът нараства с всяко родено болно дете в семейството и се променят в зависимост от степента на родственоост с болния член от родословието, като намалява с отдалечаване на родството. Рискът варира при различните семейства в зависимост от данните в родословното дърво. Например средният емпиричен риск за раждане на дете със заешка устна при двама здрави родители е 4%, а при две родени деца с този дефект нараства на 9%.

Основната трудност при определянето на рисковете, свързани с полигенните заболявания, е невъзможността да се уточни генотипа на консултиращите се. Ето защо всички рискове при тази категория наследствени заболявания са емпирични. Те са получени в резултат на статистически данни, натрупани при предшестващи наблюдения на семейства със съответното заболяване. Рискът при полигенните заболявания се изчислява, като се отчитат редица показатели: състояние на здраве или болест у родителите; брой на вече родени болни деца; тежест на заболяването или дефекта; степен на родство; пола на болния родител.

#### **4.6. Предоставяне на заключение и съвет за профилактика**

Консултантът представя писмено заключение от консултацията и го разисква с пациентите. Заключениеето се представя лично на консултиращите се, тъй като има за цел да подпомогне взимането на лично тяхно решение за по-нататъшно

поведение. В хода на диалог той отговаря на поставени въпроси, като се съобразява с познанията на консултиращите се. Консултантът предоставя в достъпен вид цялостна информация относно заболяването, възможностите за лечение и предродова диагностика (същност, цел, методи, срок, риск) при бъдеща бременност. От особена важност е да се отчита психологичното състояние на пациентите. При наличие на тревожност или депресивност пациентите не могат да възприемат добре подадената информация и да вземат собствено решение и се налага да се работи съвместно с клиничен психолог. Консултантът трябва да се стреми да елиминира отрицателните емоции и чувството за вина у родителите на болното дете. Заключение на МГК има препоръчителен, а не директивен характер (не се дава готово решение), т.е. запазва се свободата на семейството или пациента да направи своя избор. Величината на риска се приема по различен начин от отделните пациенти и консултантът в редица случаи може да посочва и сравнява общопопулационния риск. Освен това от значение за възприемането на риска е тежестта на заболяването, доколко засяга физическото, половото и интелектуалното развитие, възможностите за пренатална диагностика, желанието за репродукция и др. фактори.

За постигането на крайната цел са необходими някои условия - консултацията се провежда в спокойна обстановка без присъствие на външни лица, което гарантира опазването на лекарската тайна, което тук е от съществено значение. Консултантът се стреми през цялото време да спечели доверието на консултиращите се и да ги подкрепя в техните решение. При необходимост той трябва да има готовност за допълнителни срещи с тях за разясняване на нововъзникнали въпроси. Всичко по-горе изложено определя генетичната консултация, като продължителен процес, високоспециализирана дейност, за която консултантът трябва освен много добра подготовка по медицинска генетика, да има определени педагогически умения и психологичен подход.

Независимо от важността на медицинската и научна информация при генетичното консултиране, най-важно остава семейството и неговите въпроси. Когато научат, че имат дете с генетична болест или вроден дефект, първата реакция на родителите е вина и срам, последвана от скръб и гняв. Те са загубили нормалното си дете, за което са мечтали. Психологически те изпитват същите чувства както при мъртвородено или починало дете. Емоционалната тежест да имаш дете с хронична инвалидизираща болест е огромна. Генетичният консултант дискутира тези емоции с родителите, оказва компетентна подкрепа и помага да се намери най-добрия път за справяне със ситуацията. Семейството трябва да изрази всички чувства и емоции, които възникват покрай поставената диагноза. Това са чувства на вина, отричане, гняв и страх от потенциална дискриминация. Консултантът приема всички тези чувства, уверявайки семейството, че те са нормални при възникналите обстоятелства.

Той взема предвид индивидуалността на всеки човек, приемайки различните емоции и тяхната различна продължителност при всеки отделен човек. Психологичните умения на консултанта са особено важни в направляването на семейството да се справи с чувството на скръб.

Поради наследствения компонент на повечето вродени заболявания, семействата понякога трябва да споделят важна за живота информация с други родственици. Генетичната информация е конфиденциална и консултантът я запазва само за консултиращите, освен ако те изрично не дадат своето писмено съгласие. Консултантът обяснява важноста на тази информация и асистира в намирането на най-подходящия начин и време за споделянето ѝ с други членове на фамилията, които биха могли да са в риск.

Съществуват редица възможности за семействата, които са в риск за раждане на дете с генетична болест или вроден дефект. На разположение са скринингови тестове, инвазивни диагностични тестове и широк спектър от асистирани репродуктивни техники. Генетичните консултанти запознават семейството с всички възможности, както и ползите, рисковете и ограниченията на всяка процедура. Задължително се взема информирано съгласие.

При висок риск от раждане на дете с хромозомна болест или известно моногенно заболяване, метод на избор е пренаталната диагностика (ПД). Нормалните резултати от този тест могат да успокоят родителите и да осигурят спокойна бременност. Ако резултатите са абнормни, тогава двойката трябва да вземе информирано решение. Макар и консултацията да има недирективен характер, консултантът трябва да обясни последствията от раждане на дете с аномалия. Някои двойки решават да запазят бременността. Други избират терминиране на бременността.

Някои семейства не допускат прекъсване на бременност по етични, морални или религиозни причини. В повечето случаи те отказват пренатална диагностика и поемат риска за раждане на дете с аномалия. Понякога се съгласяват на ПД ако има възможност за антенатално лечение или предварителна подготовка с неонатолози и хирурзи за терапия в ранния неонатален период.

Има семейства, които желаят здраво дете, но не са съгласни с терминиране на бременността. В такива случаи се избират съвременните асистирани репродуктивни техники.

Една от съвременните възможности е предимплантационната генетична диагностика, която позволява да се тества ембриона на стадий 6-8 клетки от развитието му. Процедурата започва със стандартната техника на *in vitro* оплождане. Предимплантационна диагностика се използва за хромозомни анеуплоидии, наследствени небалансирани транслокации и чести моногенни болести като болест на Тай-Сакс, таласемия и муковисцидоза. Приложенията на ме-

тода нарастват с нарастването на нашите знания за мутациите и възможностите на новите молекулярно-генетични техники.

#### **4.7. Проследяване**

Този етап е от особена важност за оценка на ефективността на консултацията.

Консултантите често обобщават важната медицинска и генетична информация в писмо до семейството, така че да могат да извършват оценка за ефективността на консултацията. Това помага за разбирането на проблема, тъй като информацията се възприема по-добре в по-малко стресираща атмосфера. Резултатите са полезни за бъдещите поколения. Семействата се окуражават да посещават консултацията винаги когато възникват въпроси или емоционални страхове.

Поради психологическите проблеми при генетичните болести и техните дългосрочни ефекти, консултантът осъществява контакти с други професионалисти, когато е подходящо. Връзката с психолози, социални работници или духовници би могла да е от полза. Освен това, съществуват национални и локални групи за взаимопомощ и пациентски организации при някои редки болести, които също подпомагат семействата.

С революционното развитие на генетиката/геномиката и новите високо-резолютивни технологии, възможностите за генетични тестове нарастват експоненциално. Семействата се окуражават да контактуват периодично с консултанта, за да бъдат информирани за нови тестове или нова терапия, например генна терапия.

Процесът на генетично консултиране е многостъпален и изисква множество визити. Консултантите дискутират всички аспекти на заболяването, както и известните ползи, рискове и ограничения на наличните тестове за диагностика и на терапията. Те подкрепят семейството в избраното решение, като знаят че няма правилен или грешен избор, а само трудно решение.

#### **4.8. Експертиза на генетичния консултант**

*Демонстрира и използва разбирането и знанията за принципите и концепциите на генетиката и геномиката:*

- а). Демонстрира знание за принципите на човешката, медицинската генетика и геномика и свързаните с тях науки. Това включва:
  - i. Менделово и неменделово унаследяване;
  - ii. Популационна и количествена генетика;
  - iii. Вариации и болестна предразположеност;
  - iv. Фамилна история и родословен анализ;

- v. Нормално/абнормно физическо и нервно-психично развитие;
- vi. Човешка репродукция;
- vii. Пренатална генетика;
- viii. Педиатрична генетика;
- ix. Възрастова генетика;
- x. Персонализирана геномна медицина;
- xi. Цитогенетика;
- xii. Биохимична генетика;
- xiii. Молекулна генетика;
- xiv. Ембриология/тератология/генетика на развитието;
- xv. Генетика на рака;
- xvi. Сърдечно-съдова генетика;
- xvii. Неврогенетика;
- xviii. Фармакогенетика;
- xix. Психиатрична генетика;

б). Прилага знанието за принципите на генетиката в разбирането как те допринасят за етиологията, клиничната картина и излявата на заболяването, неговия ход, диференциална диагноза, генетични тестове и интерпретация на резултатите, патофизиология, определяне на риска, терапия, превенция и скрининг.

***Интегрира знанието за психо-социалните аспекти на заболяванията с генетичните компоненти, за да осигури доброто състояние на пациентите.***

- а). Демонстрира разбиране за психо-социалните, етични и правни въпроси, свързани с генетичното консултиране;
- б). Познава най-честите емоционални и/или поведенчески реакции, които могат да настъпят в хода на генетичното консултиране;
- в). Разбира важността на житейския опит на хората с генетични заболявания;
- г). Оценява потенциалното значение на психо-социалните фактори за вземане на решение от пациента и за последващото медицинско поведение.

***Конструира адекватна, насочена и задълбочена персонална и фамилна история и родословие.***

- а). Демонстрира професионализъм в използването на родословните символи, стандартните означения и номенклатура;



- б). Използва интервюиращи умения за снемане на фамилна история и насочени въпроси;
- в). Има активни слушателски умения и формулира структурирани въпроси в зависимост от причината за генетичното консултиране и вероятната диагноза;
- г). Оценява деликатността на информацията, свързана с медицинските и психо-социални въпроси, индивидуалното развитие и бременността;
- д). Извлича необходимата информация от наличната медицинска документация.

***Избира, оценява, улеснява и интегрира възможните генетични тестове в процеса на генетичното консултиране.***

- А). Проучва достъпността, аналитичното и клинично валидиране, възможностите за скрининг, диагностика и предиктивни генетични/ геномни тестове;
- б). Проучва и оценява лабораториите и селектира най-подходящата лаборатория и тест на базата на клиничната ситуация;
- в). Идентифицира и дискутира потенциалните ползи, рискове, ограничения и разходи за генетичното тестване;
- г). Координира и улеснява провеждането на най-подходящия генетичен тест за пациента;
- д). Интерпретира клиничното значение на резултатите от генетичния тест;
- е). Разпознава и диференцира специфичните особености по отношение на генетика-геномика, клиничен тест-научно изследване в процеса на генетичното консултиране – вземане на информирано съгласие, споделяне на резултатите, експертни препоръки и изготвяне на клинично поведение.

***Оценява вероятността за заболяване с генетичен компонент или носителски статус на базата на родословния анализ, генетичното тестване и друга свързана информация.***

- А). Оценява вероятността за заболяване с генетичен компонент или носителски статус като използва знанията и данните от родословния анализ, типа на унаследяване, генетичната епидемиология, количествените генетични принципи и математическите изчисления;

Б). Инкорпорира резултатите от скрининга, диагностичните и предиктивни генетични /геномни тестове, за да направи точна оценка на риска при пациента;

в). Оценява ролята на резултатите от генетичните/геномни тестове за семейството;

г). Идентифицира и интегрира важната информация за ролята на външните фактори и начина на живот при оценката на риска.

***Демонстрира необходимите умения да завърши успешно случая на генетично консултиране.***

а). Разработва и следва план за съответния случай, който включва предварителна подготовка и проследяване;

б). Прави критична оценка и модифицира плана при нужда като вкарва промени в работата и препоръки за наблюдение;

в). Документира и представя информацията от генетичното консултиране ясно и точно, устно и писмено, по разбираем начин и в съответствие с професионалните и институционални препоръки и стандарти;

г). Идентифицира и предлага възможности за научно изследване където е показано и възможно, като се съобразява с конфиденциалността, човешките принципи, регионалните и институционални стандарти;

д). Има достъп и представя информацията на локалните, регионални, национални и интернационални източници, служби и помощни организации.

**Критично оценява генетичната/геномна, медицинска и социална научна литература и информация**

а). Планира и осъществява задълбочен обзор на литературата;

б). Оценява и критикува научните публикации и прави подходящи заключения като прилага знанията от съответните научни методологии и статистически анализи;

в). Синтезира информацията, придобита от литературния обзор, за да я използва за нуждите на генетичното консултиране;

г). Инкорпорира медицинската и научна литература в практика, базирана на доказателства (evidence-based), като разбира ограниченията и празнините в наличните данни и знания.