

Praktični vodič kroz elektroničke baze podataka u medicinskoj genetici za studente, liječnike i druge zdravstvene djelatnike

Radović, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:096671>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#) / [Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Klara Radović

PRAKTIČNI VODIČ KROZ ELEKTRONIČKE BAZE PODATAKA U MEDICINSKOJ
GENETICI ZA STUDENTE, LIJEČNIKE I DRUGE ZDRAVSTVENE DJELATNIKE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Klara Radović

PRAKTIČNI VODIČ KROZ ELEKTRONIČKE BAZE PODATAKA U MEDICINSKOJ
GENETICI ZA STUDENTE, LIJEČNIKE I DRUGE ZDRAVSTVENE DJELATNIKE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: doc. dr.sc. Nina Pereza, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana_____ u/na_____ ,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić

2. prof. dr. sc. Saša Ostojić

3. prof. dr. sc. Smiljana Ristić

Rad sadrži 52 stranice, 28 slika, 2 tablice, 33 literaturna navoda.

Zahvale

Želim zahvaliti mentorici doc. dr.sc. Nini Perezi na savjetima i stručnom vodstvu prilikom izrade ovog diplomskog rada te na riječima ohrabrenja kada je bilo potrebno.

Želim zahvaliti cijeloj svojoj obitelji, osobito roditeljima i sestri Emmi, na neizmjernoj podršci koju su mi pružili tijekom studija i u životu.

Želim zahvaliti prijateljima koji su moje studentske dane učinili ljepšim, posebno Sari, s kojom je svaki veći ispit pripremljem, uspješno položen i proslavljen,

Hvala što ste vjerovali u mene.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Svrha rada	3
3. Edukativne baze podataka.....	3
3.1. OMIM	3
3.1.1. Opis baze.....	3
3.1.2. Kako pretraživati?	4
3.1.2.1. Osnovno i napredno pretraživanje	5
3.1.2.2. Prikaz rezultata pretraživanja.....	6
3.1.2.3. Serije fenotipova	11
3.1.3. Prednosti i nedostaci	12
3.2. GeneReviews	12
3.2.1. Opis baze.....	12
3.2.2. Kako pretraživati?	13
3.2.2.1. Napredno pretraživanje	14
3.2.2.2. Prikaz rezultata pretraživanja.....	15
3.2.3. Posebnosti GeneReviews-a	17
3.2.4. Prednosti i nedostaci	20
3.3. Orphanet.....	21
3.3.1. Opis baze.....	21
3.3.2. Kako pretraživati?	21

3.3.2.1.	Pretraživanje rijetkih bolesti	23
3.3.2.2.	Prikaz rezultata pretraživanja.....	25
3.3.2.3.	Lijekovi za liječenje rijetkih bolesti, engl. <i>Orphan drugs</i>	28
3.3.2.4.	Direktorij usluga	28
3.3.3.	Posebности Orphanet-a	30
3.3.4.	Prednosti i nedostaci	31
3.4.	PharmGKB.....	31
3.4.1.	Opis baze.....	31
3.4.2.	Kako pretraživati?.....	32
3.4.2.1.	Jednostavno pretraživanje i prikaz rezultata	34
3.4.2.2.	Pretraživanje baze kada je poznat nalaz farmakogenomskog testiranja.....	37
3.4.3.	Prednosti i nedostaci	39
4.	Dijagnostičke baze podataka.....	39
4.1.	Human Phenotype Ontology	39
4.2.	Face2Gene.....	40
4.3.	ClinVar.....	41
4.4.	gnomAD.....	42
4.5.	DECIPHER	42
5.	Rasprava.....	43
6.	Zaključak.....	46

7. Sažetak	46
8. Summary	47
9. Literatura	48
10. Životopis	52

1. Uvod

Genetička dijagnostika dobiva u medicini sve važniju ulogu, jer je širenje znanja o ulozi gena i njihovih promjena (mutacija) u zdravlju i bolesti dovelo do spoznaje da su genetičke bolesti integralni dio medicinske prakse, gotovo na svim njenim područjima (1). Utjecaj medicinske genetike na svakodnevnu praksu nastavlja rasti kako raste i razumijevanje genetičke osnove kompleksnih kliničkih obilježja poput primjerice pretilosti i bolesti srca. Etiologija sve većeg broja bolesti definira se na molekularnoj razini, a metode genetičkog testiranja postaju sofisticiranije, dostupnije i praktičnije. Upotreba dijagnostičkog genetičkog testiranja uskoro bi mogla postati rutinska u primarnoj i subspecijalističkoj medicinskoj praksi stoga znanje medicinske genetike postaje sve korisnije u svakodnevnoj praksi (2).

Brzorastući broj genetičkih poremećaja s još većim brojem kombinacija kliničkih obilježja, doveo je do potrebe za sistematiziranjem postojećeg znanja i stvaranjem baza podataka koje bi na jednom mjestu okupile informacije o svim poznatim genetičkim poremećajima (3). Do danas je stvoren veliki broj elektroničkih baza podataka s ciljem ostvarivanja smislene poveznice među svjetskim znanstvenim otkrićima (4). Područje medicinske genetike mijenja se nevjerojatnom brzinom, a javno dostupne baze podataka od najveće su vrijednosti za kliničare, znanstvenike i širu javnost (5). Javne baze podataka omogućuju brzi pristup provjerenim informacijama, ali da bi se te vrijedne informacije mogle iskoristiti, studenti i liječnici moraju biti svjesni tih resursa, razumijeti kako su organizirani i znati kako pristupiti točnim podacima (2).

Elektroničke genetičke baze podataka neizostavni su dio svakodnevnog rada u kliničkoj genetici zbog jednostavnosti korištenja i sveobuhvatnosti informacija koje pružaju (3). Međutim, saznanja o genomu i nasljednim bolestima te promjene gena koje dovode do bolesti sve se više primjenjuju,

ne samo u kliničkoj genetici, već i u drugim specijalnostima poput kardiologije, neurologije, onkologije, ginekologije, pedijatrije itd. Integracija i kombinacija zdravstvenih informacija o pojedincu proizašla iz genetičke informacije uskoro bi mogla biti nužna da bi se pojedincu moglo pružiti učinkovito liječenje i cjeloživotna skrb (5). Zbog toga je poznavanje genetičkih baza podataka, njihovo razumijevanje i korištenje od velike vrijednosti za današnju i buduću medicinsku praksu.

Osnovni principi medicinske genetike su prepoznavanje genetičkih poremećaja i postavljanje radne dijagnoze, genetičko testiranje i genetičko savjetovanje te cjeloživotna skrb za pacijenta. Međutim, za uspješno vođenje pacijenta važna je suradnja između medicinskog genetičara i drugih specijalista. Naime djelokrug rada medicinskog genetičara je većinom genetičko savjetovanje pacijenta i genetičko testiranje, dok su prepoznavanje poremećaja i organizacija skrbi za pacijenta unutar pojedine specijalnosti prvenstveno u domeni drugih specijalista. Za dobro funkcioniranje takvog multidisciplinarnog tima važno je da liječnici specijalisti poznaju jezik i vokabular medicinske genetike te alate za dijagnostiku. Upravo su glavni alati za dijagnostiku genetičkih poremećaja dijagnostičke i edukativne baze podataka genetičkih bolesti. Većina takvih baza slobodno je dostupna na internetu, a pružaju relevantne informacije temeljene na dokazima.

Genetičke baze podataka imaju dvije osnovne funkcije, edukativnu i dijagnostičku. S obzirom na to da na jednom mjestu okupljaju podatke o svim poznatim genetičkim poremećajima i humanim genima uključenim u njihovu patogenezu, genetičke baze podataka najbolji su izvor informacija o samim poremećajima jer sadrže proširene opise, popis kliničkih obilježja, relevantnu literaturu te poveznice na dijagnostičke laboratorije i istraživačke projekte (3).

2. Svrha rada

Svrha ovog rada je dati pregled edukativnih i dijagnostičkih elektroničkih baza podataka s ciljem omogućavanja njihovog lakšeg korištenja u radu studenata i liječnika koji se susreću s pacijentima s genetičkim poremećajima. Specifični cilj rada je na jednostavan način, po tipu hodograma, čitatelja voditi kroz mogućnosti pretraživanja informacija o genetičkim poremećajima u najčešće korištenim bazama kako bi se mogao samostalno njima služiti i pretraživati.

3. Edukativne baze podataka

U prvom dijelu rada prikazan je pregled i upute za korištenje najznačajnijih edukativnih genetičkih baza podataka. Ovim radom obuhvaćeni su OMIM, GeneReviews, Orphanet te PharmGKB.

3.1. OMIM

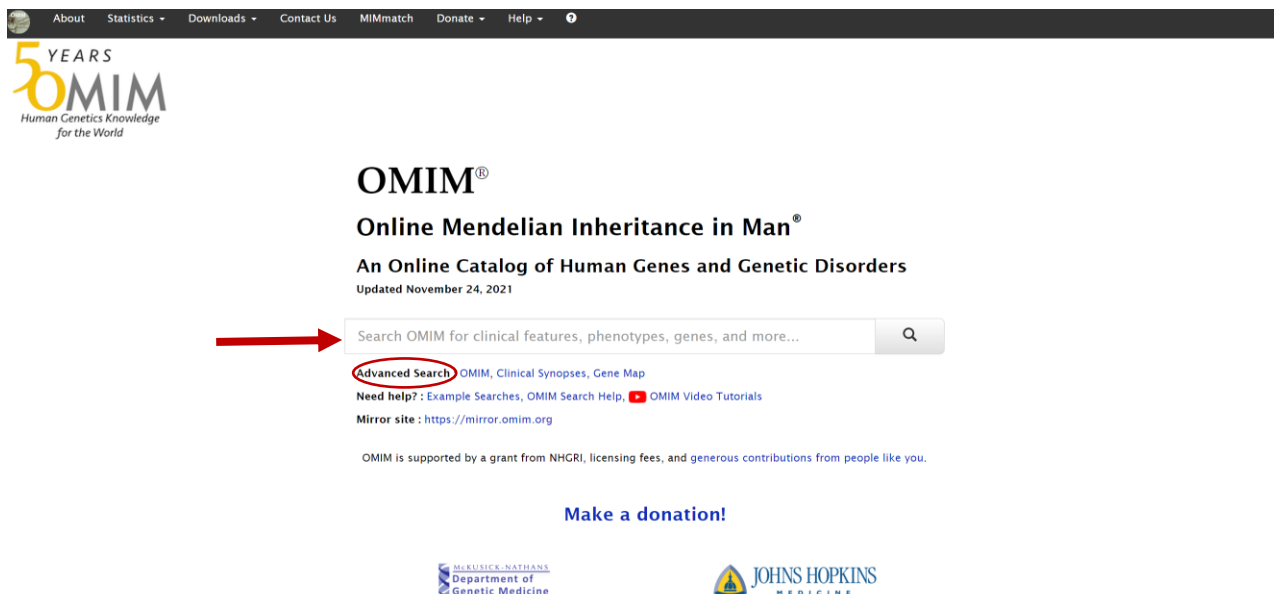
3.1.1. Opis baze

OMIM (engl. *Online Mendelian Inheritance in Man*) je elektronička baza podataka koja sadrži sveobuhvatan kompendij ljudskih gena i genetičkih fenotipova. To je kontinuirano ažuriran katalog ljudskih gena i genetičkih poremećaja i osobina, s posebnim naglaskom na molekularni odnos između genske varijacije i fenotipske ekspresije. Sadrži informacije o svim poznatim genskim poremećajima i preko 16 000 gena (6). OMIM je baza slobodnog pristupa bazirana na *peer – reviewed* biomedicinskoj literaturi te sadrži poveznice na druge genetičke izvore podataka, baze i znanstvene publikacije. OMIM je vođen od strane McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine (6,7).

OMIM je osmišljen kao edukativna baza za pomoć pri istraživanjima i u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Najbolje se može iskoristiti u slučaju prezentacije pacijenta s dismorfologijom i širokom diferencijalnom dijagnozom. Tada OMIM može poslužiti kao pomoć pri isključivanju najvjerojatnijih genetičkih poremećaja. Namijenjen je primarno liječnicima i drugim profesijama koje se bave genetičkim poremećajima, istraživanjima u genetici te studentima biomedicinskih znanosti i medicine. Nudi opise svih poznatih gena i genetičkih poremećaja te poveznice između tih gena i same bolesti, odnosno kliničke prezentacije pacijenta.

3.1.2. Kako pretraživati?

OMIM se može pretraživati na dva načina. Prvi je slobodno prema kombinaciji ključnih kliničkih obilježja, specifičnom nazivu poremećaja ili bolesti, OMIM broju, nazivu i/ili simbolu gena, literaturi i slično, a podrazumijeva osnovno pretraživanje. Drugi je prema unaprijed određenim kriterijima OMIM-a koje predstavlja napredno pretraživanje (8). Budući da se radi o internacionalnoj bazi podataka, pojmovi se pretražuju na engleskom jeziku – veliko slovo nije bitno, a tražilica prepoznaje sinonime i može ponuditi slične izraze iz tezaurusa.



Slika 1 OMIM naslovnica

3.1.2.1. Osnovno i napredno pretraživanje

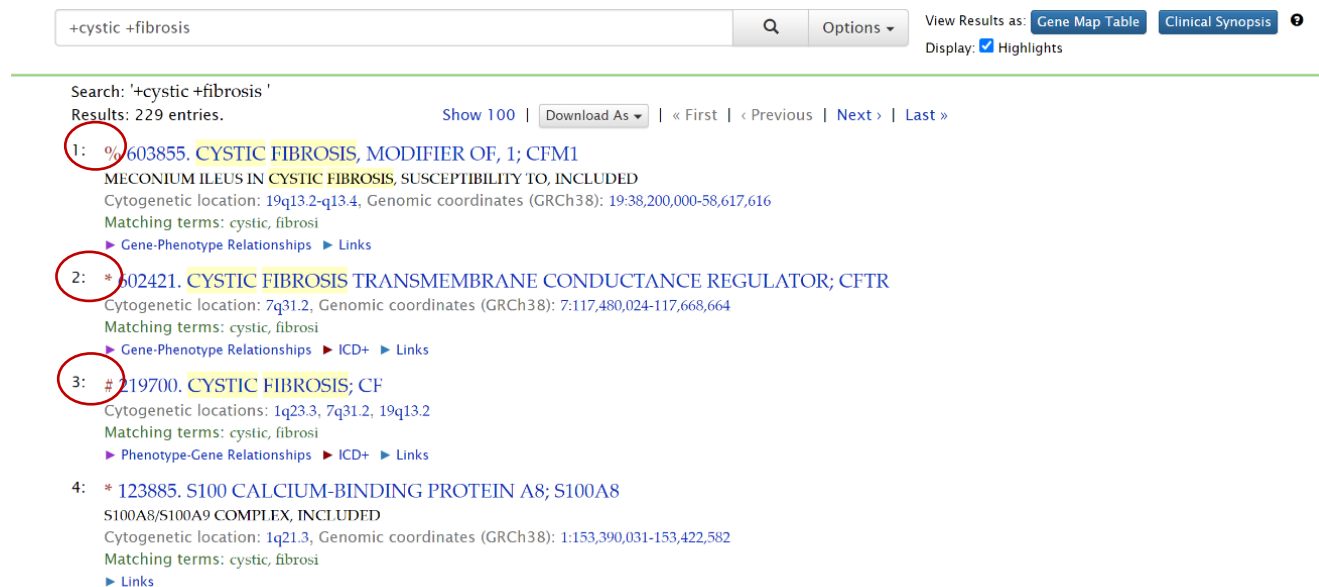
Upisom pojmova direktno u tražilicu na naslovnoj stranici OMIM-a odabrano je osnovno, tj. *basic* pretraživanje (slika 1). Odabirom Booleovih operatera ili načinom upisa u tražilicu pretraga se sužava. Tako primjerice ako su područje interesa nasljedni poremećaji kod kojih se javljaju obilježja klinodaktilije i hipertelorizma, u tražilicu se može upisati *clinodactily hypertelorism* te će se izlistati svi rezultati koji u sebi uključuju riječ *clinodactily* ili riječ *hypertelorism*, što najčešće ishodi velikim brojem dobivenih rezultata. Međutim ukoliko želimo u pretragu uključiti obje riječi možemo ispred svake dati znak +, primjerice *+clinodactily +hypertelorism*. Ako želimo pretražiti samo *clinodactily* bez *hypertelorism* možemo upisati *+clinodactily -hypertelorism*. Kada se pretražuju fraze potrebno je upisati pod navodnike, primjerice *+, „short stature“ +clinodactily*, slično se mogu koristiti i zagrade. Također, umjesto predznaka mogu se koristiti Booleovi operateri poput AND, OR, NOT. Kako bi suzili pretragu preporuča se pri upisu izbjegavati česte izraze poput *gene, disorder* ili *disease*. Također se s ciljem sužavanja pretrage, pri pretraživanju kliničkih

obilježja koja su dio sindroma preporuča pretraživati prema onim obilježjima koja se rjeđe javljaju u poznatim sindromima. Primjeri češćih dismorfoloških obilježja su hipertelorizam, široki korijen nosa, nisko položene uške, izbočeno čelo i slično (8).

Nadalje, za pretraživanje OMIM-a može se koristiti napredno pretraživanje, tj. *advanced* s dodatnim kriterijima, odnosno prema unaprijed postavljenim parametrima same baze. To uključuje pretragu prema području, OMIM šifri, kromosomu te posebnim suženim parametrima (datum unosa, zadnja modifikacija, sažetak kliničkih obilježja, genski lokus, te alelne varijante) (3).

3.1.2.2. Prikaz rezultata pretraživanja

Nakon upisa željenog pojma otvara se cijeli popis rezultata poredanih prema značaju (slika 2). Rezultati pretraživanja su posloženi redoslijedom ovisno o tome koliko se puta riječ ili fraza pojavljuje u poremećaju (3).



The screenshot shows a search interface for OMIM with the query '+cystic +fibrosis'. The search results are displayed in a list format, sorted by relevance. The first three results are circled in red:

- 1: 603855. **CYSTIC FIBROSIS, MODIFIER OF, 1; CFM1**
MECONIUM ILEUS IN CYSTIC FIBROSIS, SUSCEPTIBILITY TO, INCLUDED
Cytogenetic location: 19q13.2-q13.4, Genomic coordinates (GRCh38): 19:38,200,000-58,617,616
Matching terms: cystic, fibrosi
▶ Gene-Phenotype Relationships ▶ Links
- 2: * 602421. **CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR; CFTR**
Cytogenetic location: 7q31.2, Genomic coordinates (GRCh38): 7:117,480,024-117,668,664
Matching terms: cystic, fibrosi
▶ Gene-Phenotype Relationships ▶ ICD+ ▶ Links
- 3: # 219700. **CYSTIC FIBROSIS; CF**
Cytogenetic locations: 1q23.3, 7q31.2, 19q13.2
Matching terms: cystic, fibrosi
▶ Phenotype-Gene Relationships ▶ ICD+ ▶ Links

Below these are other results, including 4: * 123885. **S100 CALCIUM-BINDING PROTEIN A8; S100A8**, S100A8/S100A9 COMPLEX, INCLUDED, with its cytotgenetic location and matching terms.

Slika 2 Rezultati pretrage cystic fibrosis

OMIM sadrži poseban sustav šifriranja i oznaki od kojih će biti pojašnjene one od najvećeg praktičnog značaja. Na slici 2 je uz svaki rezultat prikazan određeni simbol. Tablica 1 objašnjava značenje tih simbola.

Tablica 1 Opis najčešćih OMIM simbola

Simbol	Opis
*	Gen poznate sekvence
+	Gen poznate sekvence i fenotip
#	Opis fenotipa poznate molekularne osnove
%	Mendelovski genotip ili lokus nepoznate molekularne osnove

Primjerice, odabir drugog rezultata na slici 2 ponudit će nam informacije o CFTR genu, čije su varijante sekvence poznati uzrok cistične fibroze. Dok će odabir trećeg rezultata ponuditi informacije o cističnoj fibrozi kao bolesti, točnije o fenotipu.

Ispod svakog rezultata naveden je citogenetički lokus ukoliko je poznat i omogućen je brzi tablični pregled odnosa genotip – fenotip s ključnim informacijama o genima, fenotipu koji nastaje kod poremećaja tih gena i tipu nasljeđivanja. Također su ponuđene vanjske poveznice na druge baze koje mogu pomoći pri odabiru genetičkog testiranja, dati više informacija o CFTR proteinu, kliničkim istraživanjima u tijeku te drugim genetičkim bazama poput GeneReviews, Orphanet i animalnim modelima (slike 3 i 4).

3: # 219700. CYSTIC FIBROSIS; CF
 Cytogenetic locations: 1q23.3, 7q31.2, 19q13.2
 Matching terms: cystic, fibrosi
 ▼ Phenotype-Gen Relationships ▶ ICD+ ▶ Links

Phenotype-Gen Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
1q23.3	{Pseudomonas aeruginosa, susceptibility to chronic infection by, in cystic fibrosis}	219700	AR	3	FCGR2A	146790
7q31.2	Cystic fibrosis	219700	AR	3	CFTR	602421
19q13.2	{Cystic fibrosis lung disease, modifier of}	219700	AR	3	TGFB1	190180

Slika 3 Brzi pregled odnosa genotip-fenotip

219700. CYSTIC FIBROSIS; CF
 Cytogenetic locations: 1q23.3, 7q31.2, 19q13.2
 Matching terms: cystic, fibrosi
 ▶ Phenotype-Gen Relationships ▶ ICD+ ▼ Links

Links

Testing	Protein	Clinical Resources	Animal Models	Cell Lines
GTR EuroGentest	UniProt	Clinical Trials EuroGentest Gene Reviews Genetic Alliance MedlinePlus Genetics GTR Newborn Screening GARD OrphaNet	MGI Mouse Phenotype NCBI HomoloGene OMIA	Coriell

Slika 4 Vanjske poveznice u brzom pregledu

Svaki OMIM upis otvara tekstualni sažetak genetički određenog fenotipa i/ili gena. Prikaz je podijeljen u tri odjeljka (slika 5 i 6). Međutim, postoji razlika u sadržaju koji OMIM pruža kada se pretražuje gen ili genski poremećaj. Ovdje je to objašnjeno na primjeru CFTR gena i cistične fibroze. U oba slučaja, lijevo se nalazi *Table of Contents* ili tablica sadržaja pomoću koje se preglednije i lakše pretražuje tekst. Kada se pretražuje gen kao u ovom slučaju, ispod naslova nalaze se podaci o alternativnim nazivima gena, simbolu označavanja, citogenetskoj lokaciji, genomskim koordinatama. Zatim slijedi tablični opis poznatih fenotipa koji nastaju u slučaju poremećaja CFTR gena te kako se oni nasljeđuju (*Gene-Phenotype Relationships*). Niže se nalazi tekstualni opis gena, a potom informacije o kloniranju i ekspresiji gena, strukturi gena, mapiranju,

funkciji gena, biokemijskim značajkama, molekularnoj genetici, animalnim modelima i povijesti (navedeno i u tablici sadržaja lijevo). Takav prošireni tekstualni opis gena sastavljen je od sažetaka objavljenih znanstvenih radova u kronološkom redosljedju, a svaki navod povezan je s punim citatom na kraju teksta i sadrži poveznicu na Pubmed (slika 5) (3).

*** 602421** ICD+

CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR; CFTR

Alternative titles: *symbols*
ATP-BINDING CASSETTE, SUBFAMILY C, MEMBER 7; ABCC7

HGNC Approved Gene Symbol: *CFTR*

Cytogenetic location: *7q31.2* Genomic coordinates (GRCh38): *7:117,480,024-117,668,664* (from NCBI)

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype	Clinical Synopsis	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
7q31.2	Congenital bilateral absence of vas deferens		277180	AR	3
	Cystic fibrosis		219700	AR	3
	Sweat chloride elevation without CF				3
	[Bronchiectasis with or without elevated sweat chloride 1, modifier of]		211400	AD	3
	[Hypertrypsinemia, neonatal]				3
	[Pancreatitis, hereditary]		167800	AD	3

PheneGene Graphics

TEXT

▼ **Description**

The CFTR gene encodes an ATP-binding cassette (ABC) transporter that functions as a low conductance Cl(-)-selective channel gated by cycles of ATP binding and hydrolysis at its nucleotide-binding domains (NBDs) and regulated tightly by an intrinsically disordered protein segment distinguished by multiple consensus phosphorylation sites termed the regulatory domain (summary by Wang et al., 2014).

External Links

- Genome
- DNA
- Protein
- Gene Info
 - BioGPS
 - Ensembl
 - GeneCards
 - Gene Ontology
 - KEGG
 - MARRVEL
 - Monarch
 - NCBI Gene
 - UCSC
- Clinical Resources
- Variation
- Animal Models
- Cell Lines
- Cellular Pathways

Slika 5 Prikaz gena

Kada se cistična fibroza pretražuje kao genski poremećaj (slika 6), također se ispod naslova nalaze sinonimi te tablični prikaz odnosa genotip-fenotip (*Gene-Phenotype Relationships*), potom *Clinical Synopsis*, koji uključuje pregledni popis najkarakterističnijih kliničkih osobina prema organskim sustavima (slika 6 i 7). U tekstu se može pronaći opis bolesti i detaljnije objašnjenja klinička obilježja te patogeneza, dijagnostika, klinički i terapijski pristup, populacijska genetika, evolucija te korelacija između genotipa i fenotipa (slika 8). Sažetak s referencama o literaturi pri dnu koristan je u daljnjem proučavanju navedenog poremećaja (3). Desno se nalaze vanjske poveznice na druge genetičke baze podataka poput GeneReviews, Orphanet, EuroGentest, MedlinePlus Genetics, DNA and protein sequence, PubMed i mnoge druge.

#219700
Table of Contents

Title

Phenotype-Gene Relationships

Clinical Synopsis

Text

Description

Clinical Features

Inheritance

Cytogenetics

Mapping

Molecular Genetics

Heterogeneity

Pathogenesis

Diagnosis

Clinical Management

Population Genetics

Evolution

Genotype/Phenotype Correlations

Animal Model

History

See Also

References

Contributors

Creation Date

Edit History

ICD+

219700

CYSTIC FIBROSIS; CF

Alternative titles; symbols

MUCOVISCIDOSIS

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
1q23.3	[Pseudomonas aeruginosa, susceptibility to chronic infection by, in cystic fibrosis]	219700	AR	3	FCGR2A	146790
7q31.2	Cystic fibrosis	219700	AR	3	CFTR	602421
19q13.2	[Cystic fibrosis lung disease, modifier of]	219700	AR	3	TGFB1	190180

Clinical Synopsis ▾

PheneGene Graphics ▾ ⓘ

▼ **TEXT**

A number sign (#) is used with this entry because cystic fibrosis is caused by homozygous or compound heterozygous mutation in the cystic fibrosis conductance regulator gene (CFTR; 602421) on chromosome 7q31.

▼ **Description**

▼ External Links

► Protein

▼ Clinical Resources

Clinical Trials

EuroGentest

Gene Reviews

Genetic Alliance

MedlinePlus Genetics

GTR

Newborn Screening

CARD

OrphaNet

► Animal Models

► Cell Lines

Slika 6 Prikaz genetičkog poremećaja

Clinical Synopsis ▾

PheneGene Graphics ▾ ⓘ

INHERITANCE

- Autosomal recessive

GROWTH

- Other*
- Failure to thrive

CARDIOVASCULAR

- Heart*
- Cor pulmonale

RESPIRATORY

- Airways*
- Chronic bronchopulmonary infection
- Bronchiectasis
- Asthma
- Pulmonary blebs
- Pseudomonas colonization

ABDOMEN

- Pancreas*
- Pancreatic insufficiency in 80%
- Biliary Tract*
- Biliary cirrhosis
- Gastrointestinal*
- Meconium ileus in neonates (10-15%)
- Distal intestinal obstruction syndrome
- Rectal prolapse
- Adenocarcinoma of the ileum

GENTOURINARY

- Internal Genitalia (Male)*
- Male infertility (98%) due to congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD)
- Internal Genitalia (Female)*
- Female decreased fertility due to thickened cervical secretions and chronic lung disease

LABORATORY ABNORMALITIES

- High sweat sodium and chloride
- Hyponatremic dehydration, rarely
- Hypercalciuria
- Abnormal nasal potential differences
- High newborn serum levels of immunoreactive trypsinogen

MISCELLANEOUS

- Delta-F508 present in 70% of alleles

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (CFTR, 602421.0001)

▲ Close

Slika 7 Klinički sinopsis - popis najkarakterističnijih kliničkih osobina prema organskim sustavima i drugim značajkama

3.1.2.3. Serije fenotipova

Serije fenotipova (engl. *Phenotypic series*) jedna je od posebnosti OMIM-a. U osnovi je to tablični prikaz genetičke heterogenosti identičnih ili sličnih fenotipova. Ovdje su na jednom mjestu prikazani svi podtipovi heterogenih bolesti, kako se nasljeđuju i koji su uzročni geni. Vrlo je korisno kada je otkriveno više genetskih poremećaja koji rezultiraju istim poznatim fenotipom (6, 9). Dobar primjer poremećaja koji ima svoju seriju je obiteljska hipertrofična kardiomiopatija. Prikaz fenotipskih serija otkriva se odmah ispod tablice *Phenotype-Gene Relationships* (slika 8).

#115197
Table of Contents

- Title
- Phenotype-Gene Relationships
- Clinical Synopsis
- Phenotypic Series
- Text
 - Clinical Features
 - Mapping
 - Inheritance
 - Molecular Genetics
 - Genotype/Phenotype Correlations
 - Animal Model
- References
- Contributors
- Creation Date
- Edit History

115197

CARDIOMYOPATHY, FAMILIAL HYPERTROPHIC, 4; CMH4

Other entities represented in this entry:

CARDIOMYOPATHY, FAMILIAL HYPERTROPHIC, 4, SUSCEPTIBILITY TO, INCLUDED

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
11p11.2	Cardiomyopathy, hypertrophic, 4	115197	AD, AR	3	MYBPC3	600958

Clinical Synopsis
Phenotypic Series
PheneGene Graphics

Cardiomyopathy, familial hypertrophic - PS192600 - 34 Entries

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
1p31.1	Cardiomyopathy, hypertrophic, 20	AD	3	613876	NEXN	613121
1q32.1	Cardiomyopathy, hypertrophic, 2	AD	3	115195	TNNT2	191045
1q43	Cardiomyopathy, hypertrophic, 23, with or without LVNC	AD	3	612158	ACTN2	102573
1q43	Cardiomyopathy, dilated, 1AA, with or without LVNC	AD	3	612158	ACTN2	102573
2q31.2	Cardiomyopathy, familial hypertrophic, 9	AD	3	613765	TTN	188840
3p25.3	Cardiomyopathy, familial hypertrophic	AD, DD	3	192600	CAV3	601253
3p21.31	Cardiomyopathy, hypertrophic, 8	AD, AR	3	608751	MYL3	160790
3p21.1	Cardiomyopathy, hypertrophic, 13	AD	3	613243	TNNC1	191040
4q26	Cardiomyopathy, hypertrophic, 16	AD	3	613838	MYOZ2	605602
6q22.31	Cardiomyopathy, hypertrophic, 18	AD	3	613874	PLN	172405
7p12.1-q21	Cardiomyopathy, hypertrophic, 21	AD	2	614676	CMH21	614676
7q32.1	Cardiomyopathy, familial restrictive 5	AD	3	617047	FLNC	102565
7q32.1	Cardiomyopathy, familial hypertrophic, 26	AD	3	617047	FLNC	102565
7q36.1	Cardiomyopathy, hypertrophic 6	AD	3	600858	PRKAG2	602743
10q21.3	Cardiomyopathy, dilated, 1KK	AD	3	615248	MYPN	608517
10q21.3	Cardiomyopathy, familial restrictive, 4	AD	3	615248	MYPN	608517
10q21.3	Cardiomyopathy, hypertrophic, 22	AD	3	615248	MYPN	608517

External Links

- Protein
- Clinical Resources
 - Clinical Trials
 - Gene Reviews
 - Genetic Alliance
 - GTR
- Animal Models
- Cell Lines

Slika 8 Serije fenotipova

3.1.3. Prednosti i nedostaci

Prednosti OMIM-a su slobodan pristup i dostupnost te njegova sveobuhvatnost. Nadalje, izravno je povezan s genetičkim i drugim znanstvenim bazama poput Pubmed-a, te znanstvenim publikacijama i medicinski relevantnom literaturom te je zbog toga od velike vrijednosti kao edukativna baza. Njegova najveća praktična vrijednost je upravo u preglednom prikazu kliničkih obilježja poredanih po organskim sustavima i drugim kliničkim parametrima koji prate genetičke poremećaje. Ono što OMIM nudi, a druge baze nemaju, je mogućnost pretraživanja upisivanjem kliničkih obilježja na temelju kojih se izlista popis mogućih diferencijalnih dijagnoza.

Nedostaci su nepostojanje slikovnih prikaza (fotodokumentacije) koja bi pomogla u dijagnostici rijetkih teško prepoznatljivih slučajeva te nemogućnost usporedbe podudarnih obilježja bolesnika s onim prisutnim u genetičkom poremećaju (3).

3.2. GeneReviews

3.2.1. Opis baze

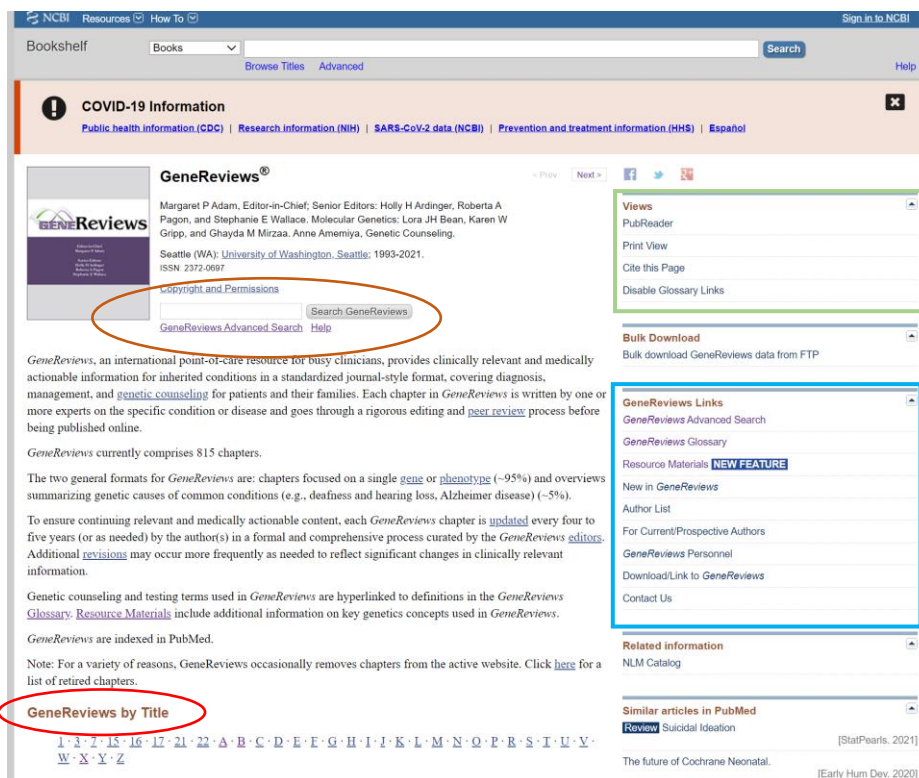
GeneReviews je elektronička genetička baza podataka i *point-of-care* izvor informacija namijenjen za korištenje u svakodnevnom radu kliničara. Pruža klinički relevantne informacije o genskim bolestima s posebnim naglaskom na dijagnostičku i terapijsku obradu pacijenata te genetičko savjetovanje pacijenata i obitelji (10).

Trenutno se sastoji od 815 poglavlja pisanih u formatu članaka za časopis. 95% poglavlja usmjereno je na opis jednog gena ili fenotipa, a preostalih 5% čine pregledni članci u kojima su sažeti mogući genetički uzroci čestih bolesti, poput gluhoće ili Alzheimerove bolesti. Prije objave članci prolaze rigorozan proces recenzija kako bi se osigurala klinička i medicinska relevantnost

sadržaja, a poglavlja se revidiraju i ažuriraju svakih četiri do pet godina. Ova baza podataka slobodnog je pristupa objavljivana na internetskim stranicama NCBI-a (*National Center for Biotechnology Information*), a indeksirana je u Pubmedu (10).

3.2.2. Kako pretraživati?

GeneReviews može se pretraživati prema naslovu poglavlja, autoru, genu, nazivu genetičkog poremećaja ili bolesti direktnim upisom u tražilicu na naslovnoj stranici, pomoću naprednog pretraživanja ili pak izravnim odabirom poglavlja iz popisa koji se nalazi također na naslovnoj strani ispod kratkog opisa (slika 9). Međutim, najjednostavnije pretraživanje je pomoću abecednog popisa.



Slika 9. GeneReviews naslovnica

3.2.2.1. Napredno pretraživanje

Naprednim pretraživanjem GeneReviews-a, potraga se može ciljano suziti prema odabranim parametrima te se na taj način brže dođe do željenih podataka. Napredna tražilica može se koristiti tako da se pretražuje prema samo jednom parametru (slika 10, gornji kvadrat za upis) ili prema više parametara (slika 10, donji kvadrati), a pomoću Booleovih operatera određuje se odnos između parametara (AND, NOT, OR). Parametri, odnosno kriteriji prema kojima se pretražuje mogu biti naziv poremećaja, simbol gena, naziv proteina, ime autora, *Full text* ili *All fields* (sve od navedenog). Odabirom više parametara, naravno pretraga se dodatno suzuje. Pretraživanjem prema poremećaju (*Disorder*) pretraga će rezultirati svim GeneReviews poglavljima kojima je upisani pojam naslov poglavlja, sinonim za poremećaj koji GeneReviews prepoznaje (npr. upisom “Hunter syndrome”, što je sinonim za mukopolisaharidozu tip II kao rezultat dobit će se poglavlje “Mucopolysaccharidosis Type II”) ili pak sastavni dio nekog drugog GeneReviews poglavlja (npr. upisom “Fragile X syndrome”, kao rezultat će se prikazati poglavlje “FMR1-related disorders” koje uključuje i Fragilni x sindrom).

Za pretraživanje se može koristiti opcija automatskog popunjavanja iz padajućeg izbornika, no isti je izbornik ograničen na maksimalno 20 pojmova koji uključuje poremećaje, njihove sinonime i naslove poglavlja te zbog toga možda neće biti vidljive sve moguće podudarnosti. Za dobivanje više rezultata, preporuča se ignorirati ponuđeno i pretraživati slobodnim upisom pojmova. To posebno vrijedi kada se pretražuje prema nekim od čestih poremećaja, poput primjerice ataksije ili kardiomiopatije kada je broj rezultata koji uključuju naslove poglavlja i sve sinonime zasigurno veći od 20. S druge strane, kada se pretražuje prema simbolu gena ili nazivu proteina preporuča se koristiti opciju automatskog popunjavanja jer u slučaju netočnog ili parcijalnog upisa, GeneReviews neće pronaći rezultate (11).

GeneReviews Advanced Search

Slika 10. GeneReviews napredno pretraživanje

3.2.2.2. Prikaz rezultata pretraživanja

Prikaz rezultata pretraživanja može se promijeniti odabirom opcije “Display settings” pri vrhu stranice s rezultatima. Tako je moguće odabrati da se rezultati poredaju prema značaju, tj. temeljeno na broju koliko se puta pretraživani pojam spominje u svakom GeneReviews poglavlju. Druge opcije su da rezultati budu poredani abecedno prema naslovu ili prema datumu objave (slika 11). Kada se pretraživanjem dobije veći broj rezultata može se odabrati da se na stranici prikazuje više ili manje rezultata pod “*items per page*”.

Slika 11 Display settings

Kada se otvori jedno GeneReviews poglavlje (u ovom slučaju *Long QT syndrome*), najprije se ispod autora, datuma objavljivanja i procijenjenog vremena čitanja, prikaže tekst sažetka s ključnim informacijama o kliničkim karakteristikama, postavljanju dijagnoze, tj. načinu testiranja, liječenju, tj. terapiji, prevenciji i praćenju pacijenata te načinu nasljeđivanja (*Genetic Counseling*) (slika 12).

The screenshot displays the GeneReviews website interface for the article 'Long QT Syndrome'. The main content area is highlighted with a red box and contains the title, authors (Mariëlle Alders, PhD, Hennie Bikker, PhD, and Imke Christiaans, PhD, MD), author information, posting date (February 20, 2003), last update (February 8, 2018), estimated reading time (32 minutes), and a summary section. The summary text describes the clinical characteristics, diagnosis/testing, and management of Long QT Syndrome (LQTS). On the right side, there are several interactive panels: 'Views' (PubReader, Print View, Cite this Page, PDF version of this page (529K), Disable Glossary Links), 'In this GeneReview' (Summary, Diagnosis, Clinical Characteristics, Genetically Related (Allelic) Disorders, Differential Diagnosis, Management, Genetic Counseling, Resources, Molecular Genetics, References, Chapter Notes), 'Bulk Download' (Bulk download GeneReviews data from FTP), and 'GeneReviews Links' (GeneReviews Advanced Search, GeneReviews Glossary, Resource Materials NEW FEATURE, New in GeneReviews, Author List).

Slika 12 Prikaz jednog poglavlja

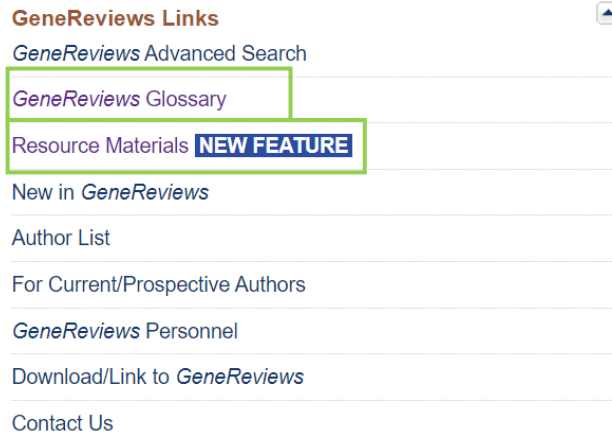
S desne strane ekrana može se odabrati način prikaza za čitanje (*PubReader* ili *PrintView*), može se pronaći pomoć kako citirati (*Cite this page*) te se može preuzeti pdf verzija članka (slika 12).

Niže su pod nazivom *In this GeneReview* navedena sva potpoglavlja se direktnim linkovima kao svojevrsna tablica sadržaja. To uključuje dakle sažetak, dijagnosticiranje, kliničke karakteristike, druge povezane genetičke poremećaje, diferencijalne dijagnoze, liječenje, genetičko savjetovanje, izvore (*Resources*), molekularnu genetiku te reference i bilješke poglavlja koje uključuju popis svih autora i revizija. Izvori ili *Resources* još su jedna karakteristika GeneReviews-a gdje su navedeni podaci organizacija i udruga odabranih od strane GeneReviews osoblja, a koje mogu služiti kao pomoć i podrška osobama s genetičkim poremećajima i njihovim obiteljima (slika 12).

Niže se nalaze korisne GeneReviews poveznice detaljnije objašnjene u potpoglavlju 3.2.3. Još niže se nalaze poveznice na druge baze podataka i znanstvene publikacije poput MedGen, OMIM, PubMed, PMC i Gene, te popis sličnih članaka na PubMeđu u svrhu proširivanja i lakše dostupnosti povezanih članaka.

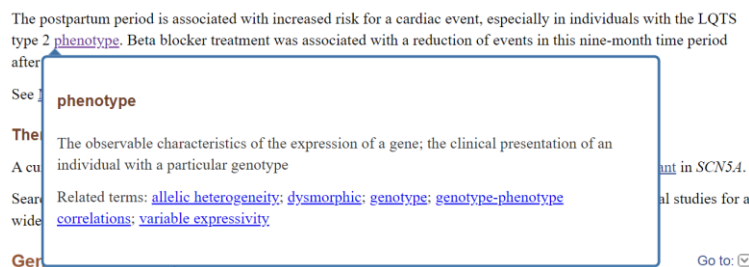
3.2.3. Posebnosti GeneReviews-a

U bilo kojem trenutku korištenja GeneReviews-a mogu se na desnom rubu ekrana pronaći dodatne korisne GeneReviews poveznice (slika 9, 12 i 13).



Slika 13. GeneReviews poveznice

Za potrebe genetičkog savjetovanja, ali i bolje razumijevanje poremećaja, u svakom poglavlju umetnute su poveznice na *GeneReviews Glossary* gdje su navedene definicije i sinonimi čestih pojmova korištenih pri genetičkom savjetovanju i genetičkom testiranju (poput alela, kromosoma, delecijских sindroma i sl.). Isto objašnjenje pojma može se dobiti i kada se mišem prijede iznad pojma u samom tekstu (slika 14).



Slika 14 Prikaz objašnjenja pojma direktno u tekstu

Pod poveznicom *Resource Materials* mogu se pronaći dodatni edukacijski materijali osmišljeni kao pomoć kliničarima s ograničenim iskustvom u kliničkoj genetici, ali i kliničarima koji rutinski naručuju genetička testiranja s ciljem da se razjasne koncepti predstavljeni u poglavljima. Tako se

može pronaći i sustavni pregled pristupu genetičkom testiranju i dostupnim testovima, točnije opis različitih metoda testiranja sa savjetima kada se koristi koja metoda, usporedba metoda testiranja i često postavljena pitanja (slika 15).

The screenshot shows the GeneReviews website interface. At the top, there is a search bar and navigation links. The main content area is titled "Educational Materials — Genetic Testing: Current Approaches" by Stephanie E Wallace, MD and Lora JH Bean, PhD. Below the title, there is a "Table of Contents" section with a green border. The table lists various topics and their corresponding links, categorized into "Introductory information", "Detailed information for clinicians ordering genetic tests", and "Comprehensive genomic testing".

Table of Contents	
Introductory information	Multigene panels
	Clinical exome sequencing
	Clinical genome sequencing
	Chromosomal microarray (CMA)
Detailed information for clinicians ordering genetic tests	
Multigene panels: FAQs	What variables affect the diagnostic sensitivity of multigene panels?
	What kinds of multigene panels are available?
	How do off-the-shelf multigene panels compare with custom multigene panels?
	What are the disadvantages of custom multigene panels compared to off-the-shelf multigene panels?
Comprehensive genomic testing	Clinical exome sequencing: FAQs
	When does exome sequencing provide the best test value?
	What types of disorders can be reliably diagnosed by exome sequencing?
	What types of genetic alterations cannot be reliably identified by exome sequencing?
Comprehensive genomic testing	Clinical genome sequencing: FAQs
	When does genome sequencing provide the best test value?
	Benefits and limitations of genome sequencing
	What types of disorders can be reliably diagnosed by genome sequencing?
Comprehensive genomic testing	What types of genetic alterations are not reliably identified by genome sequencing?

Slika 15 Educational Materials — Genetic Testing: Current Approaches, Table of Contents

Na istoj poveznici mogu se pronaći i dodatni izvori za kliničke genetičare koji sadrže objašnjenja mogućih ograničenja sekvenciranja kliničkog egzoma za genetičke poremećaje koji se teško dijagnosticiraju, uvod u analizu epigenetike, varijacije gena karakteristične za određene populacijske skupine, prednosti, nedostaci i mogućnosti koje donosi direct-to-consumer testing, te mrežu nedijagnosticiranih bolesti.

Posebnost GeneReviews-a su i već spomenuti izvori (*Resources*).

3.2.4. Prednosti i nedostaci

Glavna prednost GeneReviews-a kao i drugih sličnih genetičkih baza podataka je činjenica da su besplatno dostupne, relativno se lako i jednostavno koriste, a nude pregršt provjerenih informacija nadohvat ruke i mogućnosti edukacije svima koji ih znaju koristiti. GeneReviews se doima još jednostavniji i samim time što je pisan u čitateljima poznatom formatu znanstvenih članaka. Glavne posebnosti su ujedno i prednosti GeneReviews-a, a to su informacije za genetičko savjetovanje pacijenata i obitelji napisane na način da ih može razumijeti svaki kliničar, zatim objašnjenja genetičkih pojmova i dodatni edukacijski materijali, posebice oni vezani za odabir genetičkog testiranja zbog čega GeneReviews može biti od značajne pomoći svakom kliničaru. Uza sve to, tu su i vanjske poveznice na druge baze podataka, znanstvene publikacije te popis udruga za pomoć i podršku.

Nedostaci GeneReviews-a su nepostojanje fotodokumentacije te činjenica da je pretraživanje otežano ako pretraživač ne zna ciljano što traži. Najbolje ga je koristiti kada se želi doći do konkretnih informacija sažetih na jednom mjestu, a vezanih za točno određeni pojam ili poremećaj od interesa. Za širu diferencijalnu dijagnostiku na temelju kliničkih karakteristika je bolje koristiti druge baze poput OMIM-a.

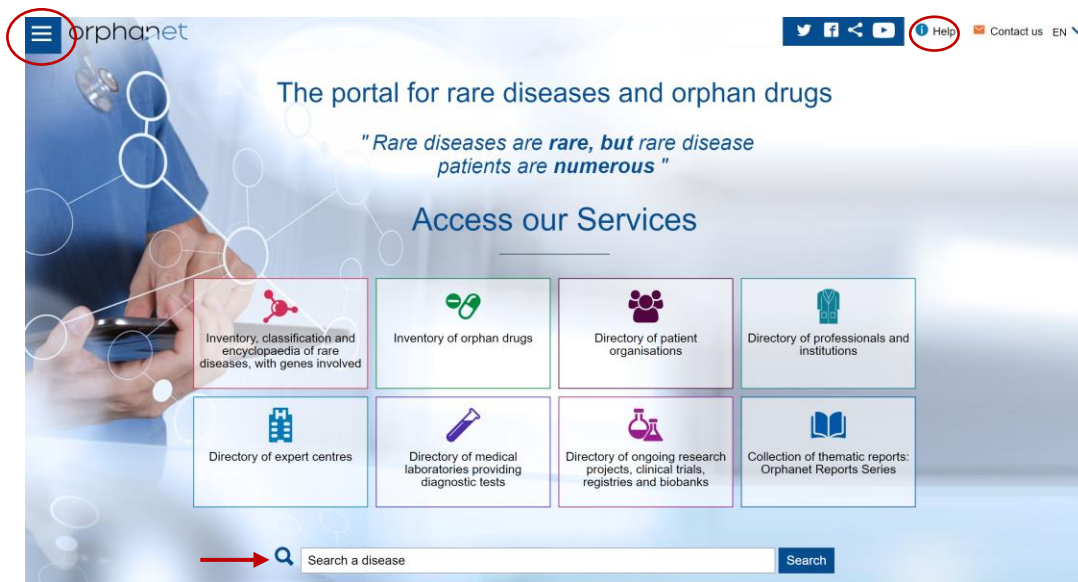
3.3. Orphanet

3.3.1. Opis baze

Orphanet je službeni europski multijezični portal rijetkih bolesti i lijekova za rijetke bolesti, a ujedno i najveća baza podataka rijetkih bolesti na svijetu (3). Sadrži podatke o 6172 rijetke bolesti od kojih je 71,9% genetičke etiologije, a 69,9% se javlja isključivo u pedijatrijskoj populaciji (12). To je jedinstvena baza koja prikuplja i unapređuje znanje o rijetkim bolestima kako bi se poboljšala dijagnoza, skrb i liječenje bolesnika s rijetkim bolestima. Cilj je pružiti visokokvalitetne provjerene informacije namijenjene profesionalnom osoblju i pacijentima te služi ponajprije kao komplementarna nadopuna drugim bazama (3, 13).

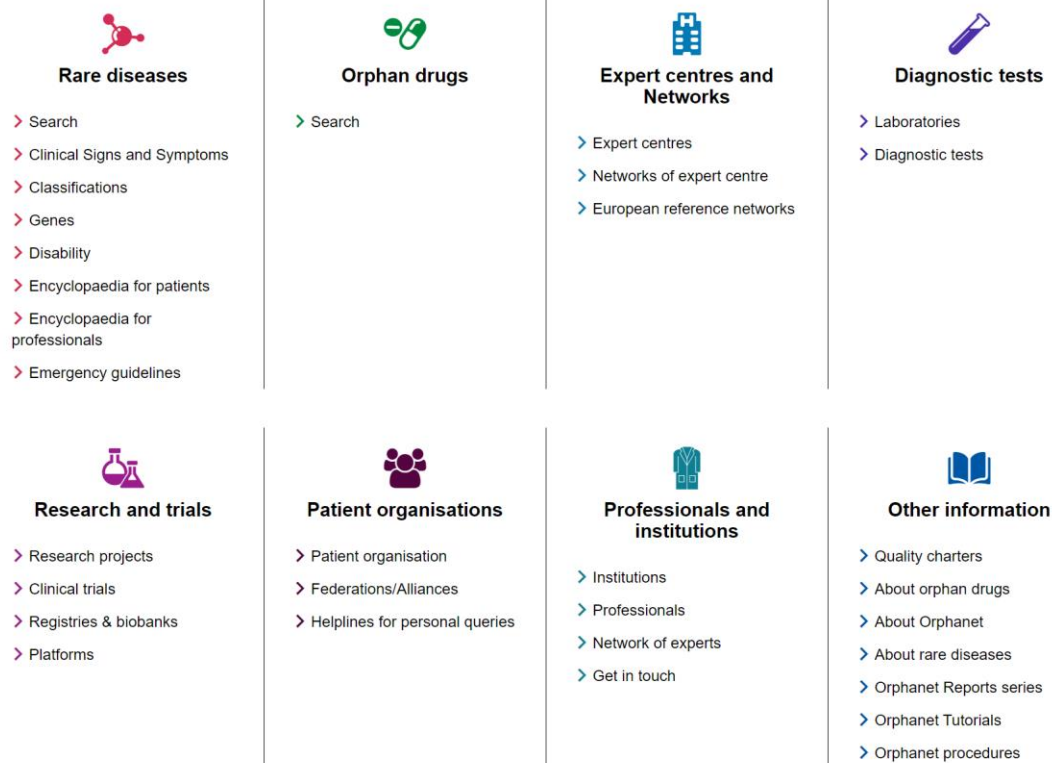
Na Orphanet portalu moguće je uz informacije o rijetkim bolestima i lijekovima za liječenje rijetkih bolesti, pronaći i direktorije specijaliziranih centara za liječenje i genetičko savjetovanje, organizacija i udruženja za oboljele, kliničkih laboratorija i dijagnostičkih testova, postojećih istraživačkih projekata i kliničkih studija u tijeku. Orphanet također održava vlastitu nomenklaturu rijetkih bolesti tzv. ORPHAcode, ključnu za poboljšanje vidljivosti rijetkih bolesti u zdravstvenim i istraživačkim informacijskim sustavima. Osnovan je 1997. u Francuskoj od strane INSERM instituta i francuskog ministarstva zdravstva, a danas ga čini mreža sastavljena od 41 zemlje Europe i svijeta te je dostupan na devet jezika (engleskom, francuskom, njemačkom, talijanskom, španjolskom, portugalskom, nizozemskom, poljskom i češkom) (13).

3.3.2. Kako pretraživati?



Slika 16 Orphanet naslovnica

Orphanet je već na naslovnoj stranici podijeljen u osam kategorija unutar kojih se može pretraživati (slika 16). Sadržajno se one mogu razvrstati u četiri grupe koje čine informacije o rijetkim bolestima koje uključuju dvije enciklopedije za stručnjake i za pacijente, informacije o lijekovima za liječenje rijetkih bolesti (*orphan drugs*), direktorij usluga te Orphanet-ova izvješća. Klikom na gumb u gornjem lijevom kutu dostupan u bilo kojem trenutku korištenja Orphaneta, otvara se pregled svih kategorija i nešto detaljniji popis mogućnosti pretraživanja unutar svake kategorije (slika 17).



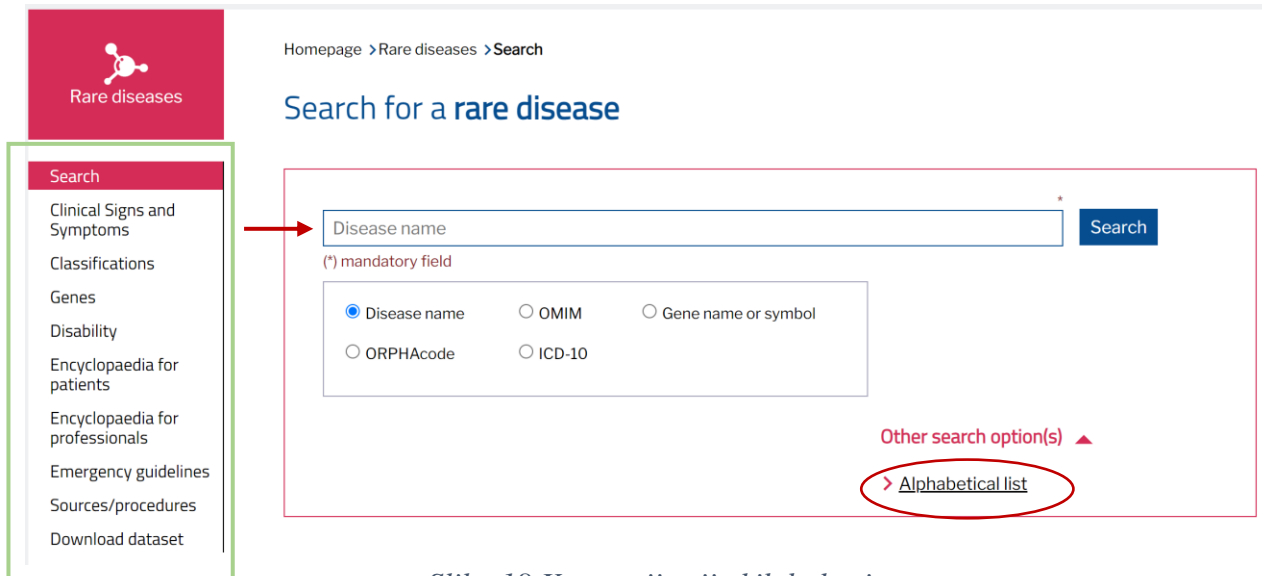
Slika 17 Detaljniji prikaz kategorija i mogućnosti pretraživanja Orphaneta

Klikom na gumb “Help” u gornjem desnom kutu naslovne stranice (slika 16) otvaraju se dodatne upute za lakše snalaženje na Orphanet portalu podijeljene u podkategorije prema interesima: za zdravstvene djelatnike, istraživače, pacijente, predstavnike udruženja pacijenata i članove industrije. Dalje u tekstu bit će detaljnije opisane mogućnosti pretraživanja i prikaz rezultata unutar sadržajnih grupa.

3.3.2.1. Pretraživanje rijetkih bolesti

Pretraživanje prema bolesti može započeti već s naslovne stranice upisom naziva bolesti u tražilicu i odabirom iz padajućeg izbornika (slika 16) ili ulaskom u samu kategoriju (slika 18). Slično kao i kod drugih baza, osim prema nazivu, rijetke se bolesti mogu pretraživati prema ORPHAcode-u,

MIM broju, ICD-10 nomenklaturi, nazivu gena ili simbolu, ili odabirom iz abecednog popisa (slika 18) (14).



Slika 18 Kategorija rijetkih bolesti

Kada se pretražuje neka rijetka bolest, u bilo kojem trenutku se na lijevom rubu ekrana može pronaći popis informacija koje se mogu dobiti o svakoj bolesti i prema kojima se može pretraživati (slika 18). Pretraživanjem prema kliničkim znakovima i simptomima otkriva se popis fenotipskih abnormalnosti temeljen na analizi slučajeva iz biomedicinske literature, a koristi pojmove indeksirane u *The Human Phenotype Ontology*. Fenotipska obilježja poredana su prema učestalosti u populaciji te podijeljena na patognomonične znakove, dijagnostičke kriterije i kriterije za isključivanje.

Nadalje, rijetke se bolesti zbog velike varijabilnosti kliničkih obilježja koja se mogu javiti u pacijenata često svrstavaju u više klasifikacija te se na Orphanetu može pronaći njihov položaj u svim klasifikacijama. Pretraživanjem bolesti dobije se popis svih klasifikacija koje sadrže odabranu bolest te se odabirom klasifikacije od interesa dobije popis nekoliko bolesti iznad (više glavnih pojmova) i nekoliko bolesti ispod (više manjih pojmova) bolesti koja nas zanima. Dalje,

klikom na bolest ponovno se otvara profil bolesti sa svim informacijama. Tako se primjerice Duchenneova mišićna distrofija klasificira u rijetke kardiološke bolesti, rijetke genetičke bolesti, rijetke neurološke bolesti i rijetke poremećaje povezane s transplantacijama. U klasifikaciji rijetkih kardioloških bolesti spada u neuromuskularne bolesti s dilatativnom kardiomiopatijom.

Kao i druge baze, Orphanet pruža informacije o svim genima čiji se poremećaji javljaju u rijetkim bolestima i njihovoj povezanosti s ekspresijom bolesti u pojedinaca.

Na portalu Orphanet može se pristupiti i dvjema enciklopedijama. Enciklopedija za pacijente sastavljena je od informativnih tekstova namijenjenih općoj populaciji koje je sastavio Orphanet ili treća strana, a recenzirali su stručnjaci i odabrana udruženja pacijenata. Enciklopediju za stručnjake čine stručni autorski i recenzirani članci. Uključuje pregledne članke, smjernice za kliničku praksu, dijagnostičke kriterije, smjernice za genetsko testiranje i praktičnu genetiku, pregled kliničke genetike, smjernice za hitne slučajeve, smjernice za anesteziju, listove s podacima o invalidnosti i sažete informacije o bolesti.

Smjernice za hitna stanja temeljene su na recenziranim stručnim autorskim člancima, a namijenjene su zdravstvenim djelatnicima kao brzi pristup informacijama o hitnim stanjima koja se javljaju u nekim rijetkim bolestima te kako ih obrađivati.

3.3.2.2. Prikaz rezultata pretraživanja

Prikaz rezultata pretraživanja rijetkih bolesti bit će opisan na primjeru Duchenneove mišićne distrofije. Upisom naziva bolesti u tražilicu prvo se otvara popis sličnih bolesti od kojih se odabere ona od interesa (slika 19).

The screenshot displays the Orphanet search interface. On the left is a navigation menu with categories like 'Clinical Signs and Symptoms', 'Classifications', and 'Genes'. The main area is titled 'Search for a rare disease'. A search bar contains the text 'Duchenne muscular dystrophy' and a 'Search' button. Below the search bar are radio buttons for search criteria: 'Disease name' (selected), 'OMIM', 'Gene name or symbol', 'ORPHAcode', and 'ICD-10'. A dropdown menu for 'Other search option(s)' is visible. The search results section, titled '3 Result(s)', lists three entries: 'ORPHA:262 (Group of disorders) Duchenne and Becker muscular dystrophy', 'ORPHA:98896 (Disorder) Duchenne muscular dystrophy', and 'ORPHA:206546 (Disorder) Symptomatic form of muscular dystrophy of Duchenne and Becker in female carriers'. Each entry has a 'More information' button, with the first one circled in red.

Slika 19 Orphanet, prikaz rezultata pretraživanja

Potom se klikom na “More information” otvara profil bolesti prikazan na slici 20. Ispod samog naziva bolesti, nalazi se kratka definicija, a potom u obliku natuknica osnovni podaci o bolesti koji uključuju razinu klasifikacije, sinonime bolesti, prevalenciju, način nasljeđivanja, dob javljanja te *cross- reference* na druge baze s vanjskim poveznicama.

Duchenne muscular dystrophy

[Suggest an update](#)

Disease definition

A rare, genetic, muscular dystrophy characterized by rapidly progressive muscle weakness and wasting due to degeneration of skeletal, smooth and cardiac muscle.

ORPHA:98896

[Classification level: Disorder](#)

Synonym(s):

DMD

Severe dystrophinopathy, Duchenne type

Prevalence: 1-9/100 000

Inheritance: X-linked recessive

Age of onset: Childhood

ICD-10: G71.0

OMIM: [310200](#)

UMLS: C0013264

MeSH: D020388

GARD: [6291](#)

MedDRA: 10013801

Summary

Epidemiology

DMD primarily affects males with an estimated male birth prevalence of 1/3,500-1/9,300.

Clinical description

Slika 20 Orphanet, Profil rijetke bolesti

Slijedi tekstualni sažetak bolesti koji uključuje epidemiološke podatke, klinička obilježja, etiologiju, dijagnostičke metode te diferencijalnu dijagnostiku i mogućnosti antenatalne dijagnostike, genetičko savjetovanje, liječenje i dijagnozu. Na dnu teksta naveden je datum zadnje revizije i ime recenzenta.

Ispod samog teksta nalaze se detaljnije informacije u obliku poveznica na pdf članke za opću populaciju i članke za stručnjake prevedene na više jezika koji su ujedno sastavni dijelovi Orphanetovih enciklopedija. Na kraju se nalaze poveznice na dodatne informacije o samoj bolesti, mogućnostima djelovanja usmjerene na pacijenta (*Patient-centred resources for this disease*), istraživačkim aktivnostima i specijaliziranim socijalnim uslugama.

3.3.2.3. Lijekovi za liječenje rijetkih bolesti, engl. *Orphan drugs*

Portal Orphanet korisnicima pruža cijeli inventar (popis) lijekova indiciranih za liječenje pojedine rijetke bolesti ili grupe rijetkih bolesti u svim fazama istraživanja. To uključuje sve tvari s oznakom “orphan drug” koje su odobrene za liječenje bolesti koje se smatraju rijetkima u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama. Također, uključene su tvari bez oznake “orphan drug” koje su odobrene za stavljanje u promet (*marketing authorization*) sa specifičnom indikacijom za rijetke bolesti. I na kraju, uključene su tvari koje su testirane u kliničkim istraživanjima, ali nemaju još regulatornu oznaku.

Orphan drugs mogu se pretraživati prema bolesti za koju su namijenjeni te prema generičkom ili tvorničkom nazivu lijeka. Pretraga se može suziti prema geografskom području (15).

3.3.2.4. Direktorij usluga

Direktorij usluga još je jedna od posebnosti Orphanet-a, a možda i jedna od najvećih praktičnih vrijednosti Orphanet portala za kliničara koji pred sobom ima pacijenta s dijagnozom rijetke bolesti. U direktoriju usluga moguće je pretraživanjem prema nazivu bolesti pronaći stručne centre ili mreže stručnih centara koji su visoko specijalizirani za liječenje rijetkih bolesti ili za genetičko savjetovanje. Jedna od prednosti je i to što se pretraživanje može uvjetovati po geografskom kriteriju, točnije prema državi u kojoj se nalazimo. Također, pretraga se može filtrirati prema tome traže li se centri za terapijsko praćenje pacijenata ili genetičko savjetovanje, te prema dobi za djecu i odrasle. Rezultati se sortiraju prema već spomenutom geografskom kriteriju ili prema specifičnosti (16). Tako je primjerice nama najbliži centar za genetičko savjetovanje rijetkih genetičkih bolesti Klinični institut za genomske medicinu pri Univerzitetnom kliničkom centru Ljubljana. Odabirom „More information“ na Orphanet-u je moguće dobiti sve podatke potrebne

za stupiti u kontakt s jednim takvim stručnim centrom kao i podatke o stručnjacima članovima tima .

Nadalje, u direktoriju usluga moguće je prema nazivu bolesti pronaći informacije o dijagnostičkim testovima kojima se može postaviti dijagnoza odabrane rijetke bolesti te u kojim se laboratorijima oni provode. Pretražuje se dakle prema nazivu bolesti, a rezultati se mogu filtrirati prema specifičnosti i svrsi testiranja, metodi, stupnju kvalitete ili prema državi (17). Tako se primjerice u Hrvatskoj može provesti prenatalno i postnatalno genetičko testiranje na Duchenneovu i Beckerovu mišićnu distrofiju u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Kao i u slučaju pretraživanja stručnog centra, odabirom “More information” otvaraju se kontakt podaci i profil stručnjaka.

Stručnjake i institucije specijalizirane za rijetke bolesti moguće je na Orphanet-u pretraživati i poimence u zasebnoj kategoriji direktorija usluga. Stručnjaci registrirani u Orphanet-u su liječnici koji vode stručne centre za rijetke bolesti, biolozi u laboratorijima, znanstvenici koji rade na istraživanjima rijetkih bolesti, voditelji kliničkih studija, stručnjaci koji pišu i recenziraju članke za Orphanet, predstavnici udruženja pacijenata i drugi (18).

Dalje se u Orphanet-ovom direktoriju usluga mogu pronaći informacije o istraživačkim projektima u tijeku i kliničkim ispitivanjima usmjerenim na neku rijetku bolest ili skupinu rijetkih bolesti. Ispitivanja se sastoje od interventnih studija s ciljem procjene lijeka (ili kombinacije lijekova ili biološkog proizvoda) za liječenje (ili prevenciju) rijetke bolesti ili skupine rijetkih bolesti. Kliničke studije registrirane u Orphanet-u mogu biti jednocentrične i nacionalne ili međunarodne multinacionalne studije te se mogu nalaziti u fazi regrutiranja pacijenata, biti u tijeku ili već završene. Kao i kod ostalih usluga, pretražuje se prema nazivu bolesti, a rezultati se sortiraju prema specifičnosti ili geografskom području. Osim prema nazivu bolesti kliničke studije mogu se pretraživati prema naslovu same studije ili tvari koja se testira (19).

Na kraju, posljednja usluga je mogućnost pronalaska organizacija pacijenata te nacionalnih, europskih i međunarodnih udruženja posvećenih jednoj rijetkoj bolesti ili skupini rijetkih bolesti. Tako se prema nazivu bolesti može pronaći udruga koja djeluje na odabranom geografskom području te koja može pacijentima pružiti informacije i podršku u nošenju s bolesti (20).

3.3.3. Posebnosti Orphanet-a

Dodatne usluge koje portal Orphanet pruža su slobodan pristup OrphaNews, OrphaData i ORDO (*The Orphanet Rare Disease Ontology*). OrphaNews je dvomjesečni elektronički bilten s pregledom znanstvenih i političkih novosti vezanih za rijetke bolesti. U svakom broju izdaju se najnovija postignuća iz područja rijetkih bolesti i lijekova uključujući otkrića novih sindroma, gena, klinička istraživanja, odobrenja za lijekove, internacionalne politike i nove publikacije. OrphaData je platforma koja znanstvenoj zajednici pruža slobodno dostupne, jasne i visoko kvalitetne setove podataka ekstrahirane iz Orphanet-ove baze rijetkih bolesti i lijekova. Podaci se ažuriraju na mjesečnoj bazi i dostupni su u elektroničkom obliku na svih devet Orphanet-ovih jezika. ORDO od *Orphanet Rare Disease Ontology* strukturirani je vokabular rijetkih bolesti izveden iz Orphanet-ove baze podataka. Osmišljen je kao integrirani alat za kompjuterske analize dostupnih podataka (21).

Od ostalih posebnosti Orphanet-a ističu se već spomenute enciklopedije za pacijente i stručnjake te smjernice za hitna stranja i direktorij usluga, detaljnije objašnjeni u prethodnim poglavljima.

3.3.4. Prednosti i nedostaci

Glavna prednost Orphanet portala je što na jednom mjestu okuplja sve relevantne poznate informacije o rijetkim bolestima namijenjene za edukaciju i pomoć kako zdravstvenim djelatnicima tako i pacijentima. S obzirom na to da se pretraživanje uglavnom temelji na nazivu bolesti, portal je maksimalno pojednostavljen za korištenje. Direktorij usluga jedinstveni je alat koji nemaju druge baze, s velikom praktičnom vrijednosti jer se pomoću njega mogu pronaći informacije o dijagnostici i liječenju rijetkih bolesti u visoko kvalificiranim centrima na odabranom geografskom području čime se omogućuje bolja i usmjerenija medicinska skrb za pacijente te više mogućnosti uključivanja u kliničke studije i stupanje u kontakt sa stručnjacima. Dodatne usluge poput OrphaNews i OrphaData također olakšavaju kliničarima čije je područje interesa praćenje najnovijih promjena i otkrića u rijetkim bolestima te pristup podacima u svrhu istraživanja.

Nedostatak Orphanet-a je kao i kod dosad opisanih baza manjak fotodokumentacije te činjenica da nije dovoljan sam za sebe, ali zbog toga i unutar njega postoje vanjske poveznice na druge baze. To vrijedi za sve baze, trebaju se koristiti svi dostupni resursi. Također, često različita pretraživanja rezultiraju istim rezultatima što može pridonijeti osjećaju da se „vrtimo u krug“, ali treba ostati uporan i uvijek provjeriti je li traženi pojam točno upisan ili proširiti pretragu.

3.4. PharmGKB

3.4.1. Opis baze

The Pharmacogenomics Knowledgebase, skraćeno PharmGKB, sveobuhvatan je izvor informacija za kliničare i istraživače koji prikuplja, integrira i dijeli znanje o utjecaju ljudskih genskih

varijacija na odgovor na određeni lijek. To je javno dostupna online baza kojoj je cilj pomoći korisniku u razumijevanju kako genske varijacije individua doprinose različitim reakcijama na lijekove te potaknuti primjenu istog u kontekstu personalizirane medicine. Informacije dostupne na PharmGKB temeljene su na poznatoj literaturi iz područja farmakogenetike i farmakogenomike. Vrijedne kliničke informacije uključuju popise lijekova s genskim varijantama, kliničke smjernice, potencijalno klinički djelotvorne asocijacije gen-lijek i odnose genotip-fenotip (22,23). Poznavanje ove baze podataka kliničaru može biti od iznimne vrijednosti kada pred sobom ima pacijenta s neočekivanom reakcijom na lijek ili pak izostalom reakcijom na primijenjeni lijek, a farmakogenomskim testiranjem je određen genotip.

PharmGKB vodi tim stručnjaka sa Sveučilišta Stanford u Sjedinjenim Američkim Državama, a financiran je od strane američkog National Health Institute-a (22).

3.4.2. Kako pretraživati?

PHARMGKB

Publications News Downloads Contact Help

Search PharmGKB

Search for a molecule, gene, variant, or combination

PharmGKB data are under a Creative Commons license. More details are in our [Data Usage Policy](#). Please [cite PharmGKB](#) if you use our information or images.

Drug Label Annotations 810	Clinical Guideline Annotations 175	Curated Pathways 186	Annotated Drugs 742
-------------------------------	---------------------------------------	-------------------------	------------------------

Slika 21 PharmGKB naslovnica

Sadržaj baze podataka PharmGKB sastoji se od nekoliko odjeljaka prikazanih na naslovnici (slika 21). S desna na lijevo, prvi odjeljak je *Annotated drugs*, kojeg čini popis svih poznatih lijekova s farmakogenomskim varijantama. Zatim slijedi *Curated Pathways*, koje čine dijagrami popraćeni tekstualnim opisom metaboličkih puteva i utjecaja farmakogenetike na farmakokinetiku i farmakodinamiku. Pod *Clinical guideline annotations* nalaze se preporuke za propisivanje lijekova i prilagodbu doze prema genskoj informaciji pacijenta, temeljene na *Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium (CPIC)* i *the Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG)* smjernicama, te poveznice na publikacije i literaturu. *Drug Label Annotations* su oznake lijekova s farmakogenomskim učinkom prema uputama agencija za odobrenje lijekova u Sjedinjenim Američkim Državama (FDA), Europskoj Uniji (EMA), Kanadi (HCSC), Švicarskoj (Swissmedic) i Japanu (PMDA) s obzirom na koje se lijek obilježava kao onaj koji zahtjeva farmakogenomsko testiranje prije primjene (*Testing Required*), preporuča se testiranje (*Testing Recommended*), ne zahtjeva niti preporuča testiranje, ali može imati farmakogenomske učinke u nekim skupina pacijenata (*Actionable PGx*) ili informativno da utjecaj genotipa nije klinički značajan (*Informative PGx*). Kada se klikne na ove odlomke otvara se tablični prikaz abecedno poredanih lijekova iz kojeg se mogu dobiti opisane informacije i unutar kojeg se također može pretraživati po imenu lijeka.

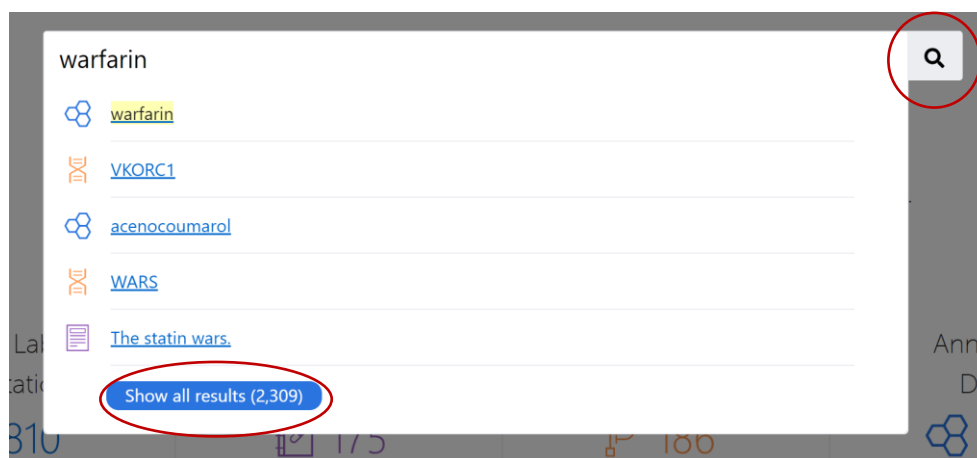
Niže na naslovnoj stranici nalaze se odlomci za istraživanja. VIPs ili *Very Important Pharmacogene Summaries* čine pregledi gena koji su važni za područje farmakogenomike te su pisani za laike koji žele znati više. Anotacije varijanti (*Variant Annotations*) ključna su komponenta ove baze koje uključuju sažetke bazirane na objavljenim člancima koji opisuju poveznice između genskih varijanti i fenotipa. Na njih se nadograđuju kliničke anotacije (*Clinical*

Annotations) koje sačinjavaju više anotacija varijanti kombinirane u jedan sažetak koji objašnjava odnos gena i lijeka (23,24).

3.4.2.1. Jednostavno pretraživanje i prikaz rezultata

PharmGKB se može pretraživati direktnim upisom u tražilicu s naslovnice (slika 21) kada se traži određeni lijek, bolest, gen ili specifična genska promjena. PharmGKB je internacionalna baza i pretražuje se na engleskom jeziku. Pretraživanje će dalje biti objašnjeno po koracima na primjeru varfarina.

Upisom pojma “warfarin” u tražilicu otvara se padajući izbornik iz kojega se odabire željeni pojam (slika 22). Ukoliko se želi proširiti pretraga, može se samo kliknuti “enter” na tipkovnici, tipka s povećalom ili “show all results” naznačeno na slici 22. Na taj način prikazat će se svi rezultati iz baze koji u sebi sadrže pojam “warfarin”. Takva pretraga često rezultira ogromnim brojem rezultata (na slici 22 navodi se 2309 mogućih rezultata) te se u tom slučaju pretraga može suziti po kriterijima koji se nalaze u lijevom rubu ekrana na kojem su prikazani rezultati. Kriteriji mogu biti dakle tip entiteta (molekula, gen, fenotip) i tip anotacije (slika 23).



Slika 22 Jednostavno pretraživanje PharmGKB

Slika 23 Prikaz rezultata opširnijeg pretraživanja

Odabirom prvog rezultata iz padajućeg izbornika otvara se stranica posvećena varfarinu (slika 24). Pri vrhu stranice nalaze se prečaci do najtraženijih informacija iz odjeljaka prikazanih i na naslovnoj strani (slika 21) koji su ovdje povezani sa varfarinom. Tu se nalaze informacije o prepisivanju lijekova, oznake lijeka, kliničke anotacije i metabolički putovi. Niže je prikaz strukture molekule varfarina, tip entiteta te identifikacijski broj lijeka unutar baze. Potom slijedi tekstualni pregled (*Overview*) u kojem su sažeti farmakogenetska obilježja povezana sa samim lijekom te farmakokinetika i farmakodinamika lijeka. Navedene su klasifikacije lijeka (primjerice varfarin se klasificira u antitrombotske tvari i antagoniste vitamina K), metaboliti i sinonimi. U lijevom dijelu ekrana nalazi se sadržaj sa svim poznatim informacijama o lijeku koje, osim već spomenutih, uključuju anotacije varijanti, literaturne sažetke publikacija o lijeku, poveznice s genima (*Related To*), automatske anotacije iz članaka objavljenih na Pubmedu te vanjske poveznice (slika 24).

Slika 24. PharmGKB stranica posvećena varfarinu

Na isti se način mogu pretraživati genske varijante tj. specifične genske promjene. Primjerice CYP2C9 je enzim koji sudjeluje u metabolizmu brojnih lijekova, te genske promjene toga enzima utječu na brzinu kojom se određeni lijekovi metaboliziraju. Konkretno promjena na CYP2C9 djeluje kao inaktivirajuća varijanta te utječe na metabolizam varfarina tako što se on sporije metabolizira, točnije produljuje se njegovo djelovanje te zbog toga uobičajene doze varfarina mogu dovesti do krvarenja u pacijenata s ovom genskom promjenom. Upisom u tražilicu “CYP2C9*2” i odabirom iz padajućeg izbornika ponovno se otvara stranica posvećena svemu što PharmGKB zna o toj genskoj promjeni (slika 25).

PHARMGKB CYP2C9*2

Overview

PRESCRIBING INFO 20 CLINICAL ANNOTATIONS 35

PharmGKB ID PA165816543

Gene [CYP2C9](#)

HGVS Representation NG_008385.2:g.9133C>T

Definition

Any chromosomal positions listed below are assumed to be on the GRCh38 assembly. Be aware, the assembly may differ for variants elsewhere on the PharmGKB site.

[Download Translation Table](#)

CHROMOSOME CHANGE	GENE CHANGE	PROTEIN CHANGE	VARIANT	REFERENCE	DBSNP
NC_000010.11:g.94942290C>T	NG_008385.2:g.9133C>T	NP_000762.2:p.R144C	T	C	rs1799853

Slika 25 PharmGKB stranica posvećena genskoj promjeni

3.4.2.2. Pretraživanje baze kada je poznat nalaz farmakogenomskog testiranja

Pravilnim korištenjem PharmGKB možemo si uvelike pomoći u odabiru pravog lijeka i prave doze za pacijenta kojem je već poznat farmakogenomski nalaz. Tako se odabirom *Clinical Guideline Annotations* s naslovne strane (slika 21), te upisom primjerice “clopidogrel” u tražilicu pri vrhu tablice mogu pronaći CPIC, DPWG ili druge smjernice za primjenu pretraživanog lijeka prema genotipu (slike 26-28).

Filter for Source: All

DRUGS (145)

clopidogrel

CPIC

DPWG

OTHER

CYP2C19 01/20/2022 CPIC

CYP2C19 04/22/2021 DPWG

CYP2C19 02/10/2022 RNPgx

Slika 26 Tablica clinical guideline annotations

Annotation of DPWG Guideline for clopidogrel and CYP2C19

Annotation	>	Summary
Related Chemicals	•	Avoid clopidogrel use in patients who are CYP2C19 poor metabolizers and are undergoing percutaneous coronary intervention, stroke or TIA. For CYP2C19 intermediate metabolizers who are undergoing percutaneous coronary intervention, stroke, or TIA, choose an alternative drug or double the dose to 150 mg/day (600 mg loading dose). No action is required for patients who are CYP2C19 ultra-rapid metabolizers.
Publications	•	
Clinical Annotations	•	
Links		Specify a genotype for specific annotations
History		Pick alleles for CYP2C19 <input type="text" value="--"/> <input type="text" value="--"/> <small>Alleles not present in the above pull-down menus have no guideline recommendation.</small>

Slika 27 DPWG smjernice, upis genotipa

U kvadratiće naznačene na slici 27 može se upisati genotip te se prikaže tablica s preporukama prikazana na slici 28. Tu su opisane sve medicinske implikacije ovog genotipa, fenotip metabolizatora, preporuka prema smjernicama (u ovom slučaju izbjegavati klopidogrel, te ga zamijeniti prasugrelom, tikagrelorom ili acetilsalicilnom kiselinom) te jačina preporuke.

Specify a genotype for specific annotations

Pick alleles for CYP2C19

Alleles not present in the above pull-down menus have no guideline recommendation.

Implications : The risk of serious cardiovascular and cerebrovascular events is increased in patients undergoing balloon angioplasty or stent placement (percutaneous coronary intervention) and in patients with a stroke or TIA, because the genetic variation reduces the activation of clopidogrel. No negative clinical consequences have been proved in other patients.

Metabolizer Status : Poor Metabolizer

Recommendation : PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION, STROKE or TIA: avoid clopidogrel. Prasugrel, ticagrelor and acetylsalicylic acid/dipyridamole are not metabolised by CYP2C19 (or to a lesser extent). OTHER INDICATIONS: determine the level of inhibition of platelet aggregation by clopidogrel. Consider an alternative in poor responders. Prasugrel and ticagrelor are not metabolised by CYP2C19 (or to a lesser extent).

Guideline Strength : N/A

Slika 28 DPWG smjernice

Niže se nalazi tablica s najnovijim preporukama prema svim fenotipovima metabolizatora.

3.4.3. Prednosti i nedostaci

Osim sveobuhvatnosti i slobodne dostupnosti znanstveno provjerenih informacija iz područja farmakogenomike, glavne prednosti PharmGKB baze podataka su interaktivni pristup te pristup praktičnim i svakodnevno korisnim informacijama. Sve se više teži personalizaciji medicine te korištenje PharmGKB omogućuje kliničaru brzi pristup informaciji kako prilagoditi terapiju pacijentu kojeg ima pred sobom. Poznavanjem lijekova s farmakogenomski učinkom mogu se spriječiti neočekivane neželjene reakcije na lijek i dodatne komplikacije liječenja.

Relativnim nedostatkom bi se mogla smatrati potreba za minimalnim predznanjem iz farmakogenomike koja znatno olakšava korištenje ove baze i nužna je za interpretaciju nalaza.

4. Dijagnostičke baze podataka

U drugom dijelu rada slijedi kratkih pregled najčešće korištenih dijagnostičkih genetičkih baza podataka. Obuhvaćene su baze Human Phenotype Ontology, Face2Gene, ClinVar, gnomAD te DECIPHER.

4.1. Human Phenotype Ontology

The Human Phenotype Ontology (HPO) baza je koja pruža cjelokupnu ontologiju medicinski relevantnih fenotipova. Služi za preciznu i sveobuhvatnu analizu fenotipskih abnormalnosti u kojoj se promatraju i opisuju pojedine komponente fenotipa te integraciju kliničkih podataka u translacijska istraživanja (25). HPO se sve više prihvaća kao standardizirani vokabular za fenotipske abnormalnosti od strane različitih skupina kao što su međunarodne organizacije rijetkih bolesti, registri, klinički laboratoriji, biomedicinski resursi i klinički softverski alati (25).

Svaki izraz u HPO opisuje klinički entitet. Većina pojmova ima tekstualnu definiciju i popis sinonima, a organizirani su u obliku direktnih acikličkih grafova od općih prema specifičnijim pojmovima. Dodatne subontologije opisuju obrasce nasljeđivanja, faktore koji utječu na simptomatologiju (precipitirajući i inhibirajući), početak i klinički tijek bolesti te učestalost u populaciji (26). Osim definicije kliničke abnormalnosti, na HPO se može pronaći u kojim se sve poremećajima nalazi tražena abnormalnost te koji su geni povezani s njom. To je vrlo korisno za potrebe laboratorija jer se na taj način može suziti izbor gena na koje će se vršiti genetičko testiranje. Upravo zato se HPO često spominje na nalazima genetičkog testiranja.

4.2. Face2Gene

Face2Gene niz je aplikacija koje analiziraju fenotipske značajke služeći se fotografijama pacijenata i uspoređuju ih sa morfologijom poznatih sindroma te na taj način olakšavaju diferencijalnu dijagnostiku dismorfnih sindroma. Aplikacije koriste tehnologiju umjetne inteligencije (AI) koja se zasniva na takozvanim *deep learning* algoritmima, a može biti iznimno koristan alat za dijagnozu rijetkih stanja čije fenotipske značajke nisu odmah očite liječniku ili istraživaču (27). Naime, iako se brojni sindromi mogu prezentirati karakterističnom dismorfologijom, velika je heterogenost mogućih uzroka i česte su preklapajuće fenotipske osobine različitih sindroma.

Kada korisnik učitava fotografiju pacijenta, time se stvori virtualni karton pacijenta. Program tu istu fotografiju pretvara u niz matematičkih deidentificirajućih facijalnih deskriptora koji se potom uspoređuju sa poznatim dismorfološkim sindromima te se kvantificira sličnost. Sve to na kraju rezultira popisom sindroma sa sličnom morfologijom poredanih prema stupnju podudarnosti (27).

Konačna dijagnoza mora se potvrditi DNA testiranjem, međutim korištenje Face2Gene aplikacije u dijagnostičkoj obradi pacijenta moglo bi pridonijeti odabiru usmjerenijih metoda, a samim time manjim troškovima i bržem pronalasku dijagnoze. Iako se dosad pokazala visoko senzitivnom u predviđanju konačne dijagnoze, nedostaci ove aplikacije su činjenica da algoritam uči iz baze riješenih slučajeva stoga specifičnost korelira s brojem korisnika, potom relativna etnička pristranost (slabija preciznost za ne-bijele rase) te zloupotreba podataka (28, 29).

Face2Gene namijenjen je za korištenje prvenstveno zdravstvenim djelatnicima za koje je po registraciji besplatan.

4.3. ClinVar

ClinVar je slobodno dostupna javna arhiva u koju su skupljena izvješća o odnosima između ljudskih varijacija genotipa i fenotipa s pratećim dokazima. ClinVar pohranjuje podnesena izvješća o varijantama pronađenim u uzorcima pacijenata, tvrdnje o njihovom kliničkom značaju, informacije o podnosiocu i druge popratne podatke. U konačnici služi kao baza tih podataka i izvor informacija za interaktivne korisnike koji je koriste u svakodnevnom radu s pacijentima. Na taj način ClinVar olakšava pristup i bolje razumijevanje odnosa između varijacija u genotipu i zdravstvenog stanja pacijenta te povijest interpretacije.

ClinVar djeluje kao aktivni partner projekta ClinGen, pružajući podatke za evaluaciju i arhiviranje rezultata interpretacije od strane priznatih stručnih panela i davatelja praktičnih smjernica. ClinVar objedinjuje nazive medicinskih stanja s genetskom osnovom iz izvora kao što su SNOMED CT, GeneReviews, Genetic Home Reference, Office of Rare Diseases, MeSH i OMIM. ClinVar također prikuplja opise povezanih osobina iz HPO, OMIM-a i drugih izvora. Aleli opisani u

ClinVar-ovim izvješćima mapirani su u referentne sekvence i prijavljeni prema HGVS nomenklaturi (30).

4.4. gnomAD

The Genome Aggregation Database (gnomAD) predstavlja koaliciju istraživača koja nastoji okupiti i uskladiti podatke o sekvenciranom egzomu i genomu iz velikih projekata te sažeti te iste podatke i učiniti ih dostupnim široj znanstvenoj zajednici (31).

Najnovija verzija gnomAD v.3, trenutno dostupna na njihovoj internetskoj stranici, obuhvaća 76,156 genoma sekvenciranih u sklopu raznih istraživanja specifičnih za bolest i studija populacijske genetike te je kao takva jedna od najvećih baza podataka u svijetu (31). Analizom ovog bogatog izvora podatak stvoren je katalog postojećih varijanti sekvence te je otkriven potencionalni funkcionalni učinak tih varijanti. Upravo te informacije mogu pridonijeti identifikaciji varijanti koje uzrokuju bolesti i potencijalnih terapijskih ciljeva (32).

Trenutna verzija gnomAD-a financirana je primarno od strane Broad Institute-a, a podaci se objavljuju javno za dobrobit šire biomedicinske zajednice.

4.5. DECIPHER

DECIPHER, punim nazivom Database of genomic Variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources, interaktivna je online baza podataka koja objedinjuje skup alata osmišljenih kao pomoć u interpretaciji strukturnih varijanti genoma. Namijenjena je kao pomoć pri interpretaciji submikroskopskih kromosomskih neravnoteža, inverzija i translokacija (4). Prikuplja informacije iz više bioinformatičkih izvora, a pretraživane varijante prikazuje u kontekstu

normalnih varijanti i prijavljenih patoloških varijanti te tako olakšava postavljanje kliničke dijagnoze i interpretaciju slučaja.

Bazi podataka DECIPHER doprinosi međunarodna zajednica akademskih odjela za kliničku genetiku i genomiku rijetkih bolesti koja sada broji više od 270 centara i koja je u bazu prenijela više od 36 000 slučajeva. Uz pristanak pacijenta, pozicijske genomske informacije zajedno s kratkim opisom povezanog fenotipa postaju vidljive bez zaštite lozinkom. To je od koristi ne samo kliničarima koji savjetuju pacijente sa sličnim nalazima, već i istraživačima koji proučavaju specifične fenotipe, rijetke bolesti, ciljeve lijekova ili ulogu gena u zdravlju i razvoju (33).

5. Rasprava

Glavni dio ovog diplomskog rada podijeljen je u dvije cjeline. Na taj način omogućen je pregledniji prikaz edukativnih i dijagnostičkih genetičkih elektroničkih baza podataka. Odabrane su one baze podataka koje svojim sadržajem i dostupnošću predstavljaju „znanje na dlanu“, a čije razumijevanje danas doprinosi širem znanju i kvalitetnijem radu studenata, liječnika i drugih zdravstvenih djelatnika.

U tablici 2 prikazane su glavne karakteristike opisanih edukativnih baza podataka.

Tablica 2 Glavna obilježja edukativnih genetičkih baza podataka

	OMIM	GeneReviews	Orphanet	PharmGKB
VRSTE POREMEĆAJA				
Genski poremećaji	+	+	+	+
Kromosomski poremećaji	+	-	+	-
KRITERIJI PRETRAŽIVANJA				
Naziv sindroma	+	+	+	+
Kombinacija kliničkih obilježja	+	-	+	-
Naziv/simbol gena	+	+	+	+
Literatura	+	+	+	+

Jezik	Engleski	Engleski	*prihvaća 9 stranih jezika	Engleski
OPISI GENETIČKOG POREMEĆAJA				
Detaljni/prošireni opis	+	+	-	-
Kratki opis osnovnih obilježja	+	+	+	+
POPIS KLINIČKIH OBILJEŽJA				
Popis karakterističnih obilježja	+	+	+	+
Popis rijetkih obilježja	-	+	+	-
PRIMJERI BOLESNIKA	-	-	-	-
LITERATURA	+	+	-	+
POVEZNICE NA LABORATORIJE I ISTRAŽIVAČKE PROJEKTE	+	+	+	+
EDUKATIVNI MATERIJAL I POVEZNICE ZA PACIJENTE	-	+	+	-
INFORMACIJE O TERAPIJSKIM MOGUĆNOSTIMA	-	+	+	+

Sve četiti opisane edukativne genetičke baze podataka mogu se koristiti za pretraživanje genskih poremećaja, dok OMIM i Orphanet sadrže opise nekih kromosomskih poremećaja. Nadalje, sve četiri baze mogu se pretraživati prema nazivu sindroma, nazivu ili simbolu gena i literaturi. OMIM i Orphanet, za razliku od drugih baza, mogu se pretraživati upisom kliničkih obilježja i njihovim kombinacijama. Jezik pretraživanja je najčešće engleski. Jedino je Orphanet preveden na devet stranih jezika uključujući engleski, francuski, njemački, talijanski, španjolski, portugalski, nizozemski, poljski i češki. U svim opisanim bazama mogu se pronaći kratki opisi osnovnih kliničkih obilježja, a OMIM i GeneReviews pružaju detaljne proširene opise genetičkih poremećaja. Sve opisane baze sadrže popise osnovnih karakterističnih obilježja pojedinih genetičkih poremećaja, a na GeneReviews i Orphanet-u se mogu pronaći i rijetka obilježja. Popis relevantne literature naveden je u OMIM-u, GeneReviews i PharmGKB. Također sve četiri edukativne baze na svojim stranicama sadrže poveznice na laboratorije i istraživačke projekte.

Edukativni materijal i poveznice za pacijente mogu se pronaći u bazi GeneReviews i Orphanet. Informacije o terapijskim mogućnostima pružaju GeneReviews, Orphanet i PharmGKB. Međutim, nijedna opisana edukativna baza ne sadrži primjere bolesnika.

To je obilježje interaktivnih dijagnostičkih genetičkih baza podataka poput Face2Gene i DECIPHER u koje se mogu spremati virtualni kartoni pacijenata. Takve baze namijenjene su kliničkim liječnicima kao pomoć pri postavljanju radne dijagnoze. ClinVar je također interaktivna baza koja se može koristiti u svakodnevnom radu. Ujedno je i javni arhiv čiji podaci služe boljem razumijevanju odnosa između varijacija u genotipu i zdravstvenog stanja pacijenta te povijesti interpretacije. HPO je dijagnostička genetička baza koja se prvenstveno koristi za potrebe laboratorija jer osim standardiziranog vokabulara, sadrži informacije o svim poremećajima u kojima se nalazi tražena abnormalnost te koji su geni povezani s njom. Na taj se način odabiru specifični geni na koje će se vršiti genetičko testiranje i zato se HPO često spominje na nalazima genetičkog testiranja. GnomAD je jedna od najvećih baza u svijetu koja zapravo okuplja i sažima informacije o sekvenciranom egzomu i cjelokupnom genomu iz velikih istraživačkih projekata. Namijenjena se za korištenje stručnjacima i istraživačima.

No, čak i uz korištenje različitih genetičkih baza podataka, postavljanje adekvatne diferencijalne kliničke dijagnoze može biti zahtjevan i dugotrajan proces. Dobiveni popis poremećaja samo je prvi korak u dijagnostičkom procesu, često nedovoljan sam za sebe, te zahtijeva daljnje proučavanje medicinski relevantne literature i dodatne pretrage i preglede pacijenta, što konačno dovodi do pravilnog izbora vrste genetičkog testiranja (1, 3).

6. Zaključak

Zahvaljujući sve većoj primjenjivosti saznanja iz medicinske genetike, potrebno je da se studenti medicine i drugih struka te liječnici raznih specijalnosti upoznaju s principima genetike te dostupnošću genetičkih baza podataka na internetu kao iznimno vrijednim resursom za edukaciju. Važno je zapamtiti da nikada nije dovoljno koristiti samo jednu genetičku bazu podataka, već je nužno (i jedino ispravno) koristiti kombinaciju baza, zbog raznolikosti poremećaja koje pojedine baze sadrže. U diferencijalnoj dijagnostici kliničkih slučajeva za koje se smatra da imaju genetičku podlogu, kliničko znanje i praksa uvijek su temelj složenih potraga za pravim odgovorom, a korištenje dostupnih elektroničkih genetičkih baza podataka kvalitativno im pridonosi (3).

7. Sažetak

Napretkom genetičke tehnologije, genomike i bioinformatike znanje medicinske genetike postaje sve nužnije i korisnije u svakodnevnoj praksi studenata, liječnika, drugih stručnjaka i zdravstvenih djelatnika. Za dobro funkcioniranje multidisciplinarnog tima koji uključuje medicinske genetičare i druge stručnjake važno je poznavanje vokabulara medicinske genetike te alata za dijagnostiku. Upravo su glavni alati za dijagnostiku genetičkih poremećaja dijagnostičke i edukativne baze podataka genetičkih bolesti. Većina takvih baza slobodno je dostupna na internetu, a pružaju relevantne informacije temeljene na dokazima. Genetičke baze podataka imaju dvije osnovne funkcije, edukativnu i dijagnostičku. Svrha ovog rada je dati pregled edukativnih i dijagnostičkih elektroničkih baza podataka s ciljem omogućavanja njihovog lakšeg korištenja te uputiti čitatelja gdje i na koji način potražiti informacije o genetičkim poremećajima. Poznavanje genetičkih baza podataka, njihovo razumijevanje i korištenje ima nevjerovatnu vrijednost za današnju i buduću medicinsku praksu. U prvom dijelu rada prikazan je pregled i upute za korištenje najznačajnijih

edukativnih elektroničkih genetičkih baza podataka, uključujući OMIM, GeneReviews, Orphanet te PharmGKB. U drugom dijelu rada slijedi kratkih pregled najčešće korištenih dijagnostičkih elektroničkih genetičkih baza podataka, uključujući Human Phenotype Ontology, Face2Gene, ClinVar, gnomAD te Decipher.

8. Summary

With the advancement of genetic technology, genomics and bioinformatics, knowledge of medical genetics is becoming more and more necessary and useful in the daily practice of students, doctors, health professionals and others. Knowledge of medical genetics vocabulary and diagnostic tools is important for the proper functioning of a multidisciplinary team that includes medical geneticists and other experts. Diagnostic and educational databases of genetic diseases are the main tools for diagnosing genetic disorders. Most such databases are freely available online and provide relevant evidence-based information. Genetic databases have two basic functions, educational and diagnostic. The purpose of this paper is to provide an overview of educational and diagnostic electronic databases to facilitate their use and instruct the reader where and how to look for information about genetic disorders. Knowledge of genetic databases, their understanding and use is of incredible value for current and future medical practice. The first part of this paper presents an overview and instructions for using the most important educational electronic genetic databases, including OMIM, GeneReviews, Orphanet and PharmGKB. The second part of the paper follows a brief overview of the most used diagnostic electronic genetic databases, including Human Phenotype Ontology, Face2Gene, ClinVar, gnomAD, and DECIPHER.

9. Literatura

1. Rudolf G, Peterlin B. DNA testiranje u medicini. *Medicina Fluminensis*. 2009;45(1):38-43.
2. Waggoner D, Martin C. Integration of internet-based genetic databases into the medical school pre-clinical and clinical curriculum. *Genet Med*. 2006;8:379–382.
3. Pereza N, Zergollern-Čupak Lj, Ostojić S. Elektroničke baze podataka humanih genetičkih poremećaja: osnove diferencijalne dijagnostike u kliničkoj genetici. *Medicina Fluminensis*. 2009;45(1):22-37.
4. Bianco AM, Marcuzzi A, Zanin V, Girardelli M, Vuch J, Crovella S. Database tools in genetic diseases research. *Genomics*. 2013;101(2):75-85.
5. Tyshenko MG, Leiss W. Current trends in publicly available genetic databases. *Health Informatics Journal*. 2005;11(4):295–308.
6. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® [Internet]. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). OMIM FAQ. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: https://www.omim.org/help/faq#1_8.
7. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® [Internet]. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). About OMIM. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: <https://www.omim.org/about>.
8. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® [Internet]. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). OMIM Search Help. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: <https://www.omim.org/help/search>.
9. Amberger JS, Bocchini CA, Schiettecatte F, Scott AF, Hamosh, A. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Research*. 2015;43(D1):789-798.

10. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.
11. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. GeneReviews Advanced Search Help. 2013 Jun 3. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133289/>.
12. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. European Journal of Human Genetics. 2020;28(2):165-173.
13. Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. [Internet]. © INSERM 1999. About Orphanet. [ažurirano 06.04.2022., pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?lng=EN.
14. Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. [Internet]. © INSERM 1999. Search for a rare disease. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN.
15. Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. [Internet]. © INSERM 1999. Search for an orphan drug. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_Search.php?lng=EN.
16. Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. [Internet]. © INSERM 1999. Search for an expert center. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics_Search.php?lng=EN.

17. Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. [Internet]. © INSERM 1999. Search for a diagnostic test. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs_Search.php?lng=EN.
18. Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. [Internet]. © INSERM 1999. Search for a professional. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Directory_Professionals.php?lng=EN.
19. Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. [Internet]. © INSERM 1999. Search for a clinical trial. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials_ClinicalTrials.php?lng=EN.
20. Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. [Internet]. © INSERM 1999. Search for a patient organisation. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/SupportGroup_Search.php?lng=EN.
21. Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. [Internet]. © INSERM 1999. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: <http://www.orpha.net>.
22. PharmGKB.org [Internet]. Stanford University (U24 HG010615). ©2001-2021 PharmGKB. About PharmGKB. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/about>.
23. Whirl-Carrillo EM, McDonagh JM, Hebert L, Gong K, Sangkuhl CF, Thorn RB, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012;92(4):414-417.
24. PharmGKB.org [Internet]. Stanford University (U24 HG010615). ©2001-2021 PharmGKB. PharmGKB FAQs. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/page/faqs#what-is-the-pharmgkb>.

25. Köhler S, Vasilevsky NA, Engelstad M, Foster E, McMurry J, Aymé S, et al. The Human Phenotype Ontology in 2017. *Nucleic acids research*. 2017;45(D1):865-876.
26. Human Phenotype Ontology. [Internet]. Introduction to Human Phenotype Ontology. [pristupljeno 9.05.2022.]. Dostupno na: <https://hpo.jax.org/app/help/introduction>.
27. Face2Gene. [Internet]. © 2011-2022 FDNA INC. How it works. [pristupljeno 9.05.2022.]. Dostupno na: <https://www.face2gene.com/technology-facial-recognition-feature-detection-phenotype-analysis/>.
28. Dolgin E. AI face-scanning app spots signs of rare genetic disorders. *Nature* [Internet]. 7.01.2019. [citirano 9.05.2022.]. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/d41586-019-00027-x>.
29. Gurovich Y, Hanani Y, Bar O, Nadav G, Fleischer N, Gelbman D, et al. Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. *Nature Medicine*. 2019;25(1):60-64.
30. ClinVar [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004. [citirano 5.06.2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/intro/>.
31. gnomAD [Internet]. About gnomAD. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: <https://gnomad.broadinstitute.org/about>.
32. gnomAD [Internet]. © 2020 Springer Nature Limited. The Genome Aggregation Database (gnomAD). [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: <https://www.nature.com/immersive/d42859-020-00002-x/index.html>.
33. DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources [Internet]. Sanger Institute. Genome Research Limited. [pristupljeno 5.06.2022.]. Dostupno na: <https://www.deciphergenomics.org/about/overview>.

10. Životopis

Klara Radović rođena je 6. kolovoza 1997. godine u Rijeci gdje i odrasta. Osnovnoškolsko obrazovanje završava u Osnovnoj školi Zamet, zatim srednjoškolsko u općem razredu Prve riječke hrvatske gimnazije. Nakon mature 2016. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci.

Tijekom studija pasivno i aktivno sudjeluje na studentskim kongresima. Obnaša dužnost demonstratora u Kabinetu vještina na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje. Sudjeluje u čak dvije Erasmus+ internacionalne mobilnosti. Na ljeto 2021. godine prisustvuje Erasmus+ studentskoj praksi na Sveučilištu La Sapienza u Rimu gdje provodi dva mjeseca na odjelu neurologije u Policlinico Umberto 1. U svibnju 2022. godine prisustvuje kombiniranoj mobilnosti, Erasmus+ Blended Intensive Programme “Diagnostics in Gynaecology” na Sveučilištu u Mariboru.

2022. godine objavljuje prvu znanstvenu publikaciju, prikaz slučaja u časopisu Medicina Fluminensis pod mentorstvom doc. Vladimire Vuletić.

Odlično govori engleski jezik te se aktivno služi talijanskim i njemačkim jezikom.

Kada odraste želi biti sretna.