

DNA testiranje u medicini

DNA testing in medicine

Gorazd Rudolf, Borut Peterlin*

Institut za medicinsku genetiku,
Klinika za ginekologiju i porodništvo,
Ljubljana

Prispjelo: 17. 11. 2008.
Prihvaćeno: 23. 12. 2008.

Adresa za dopisivanje:

*Prof. dr. sc. Borut Peterlin, dr. med.,
Institut za medicinsku genetiku,
Klinika za ginekologiju i porodništvo,
KC Ljubljana, Šljajmerjeva 3,
1000 Ljubljana, Slovenija
e-mail: borut.peterlin@guest.arnes.si

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

SAŽETAK. Brz razvoj genetike kao znanosti pridonio je boljem poznavanju molekularnih osnova bolesti, što je omogućilo razvoj pouzdane dijagnostičke metode – DNA testiranja. Cilj je DNA testiranja otkriti genetičku promjenu – mutaciju, koja je po molekularnoj logici bolesti metoda izbora u dijagnostici genetički uvjetovanih bolesti. Nužno je poznavati kompleksnosti upotrebe genetičkog testiranja, jer je osim racionalne indikacije važan i izbor odgovarajućeg testa, pravilna interpretacija rezultata, poznavanje njegovih ograničenja, specifičnosti te poznavanje etičkih, legalnih i socijalnih implikacija. Genetičko savjetovanje stoga treba biti integralni dio svakog procesa genetičkog testiranja.

Ključne riječi: genetičko savjetovanje, genetičko testiranje

ABSTRACT. The rapid development of genetics as a science has brought with it an increasing knowledge of the molecular bases of diseases, which in turn has allowed the development of better and more accurate diagnostic test – DNA analysis. The goal of DNA analysis in medicine is to detect genetic changes (mutations) which, by molecular logic, is the most accurate way to confirm the presence of genetic disease. It is important to understand the complexity of the use of genetic testing as there are (besides the importance of indicating the appropriate analysis, correct interpretation of any results, an understanding of the limits of testing and its specificity) many legal and ethical implications connected with genetic testing. It therefore follows that genetic counseling should be an integral part of the process of genetic testing.

Key words: genetic counseling, genetic testing

UVOD

Brz razvoj genetike kao znanosti pridonio je boljem poznavanju molekularnih osnova bolesti, što je omogućilo razvoj pouzdane dijagnostičke metode – DNA testiranja. Cilj je DNA testiranja otkriti genetičku promjenu – mutaciju, koja je po molekularnoj logici bolesti metoda izbora u dijagnostici genetički uvjetovanih bolesti.

Genetička dijagnostika dobiva tako u medicini sve važniju ulogu, jer je širenjem 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. Sve veća dostupnost genetičkih testova otkriva i nova važna pitanja. Jedno od takvih pitanja je pravilna uporaba i pravilna indikacija genetičkog testiranja. Pogrešno je pojednostavljenje koncepta genetičkog testiranja u smislu pozitivnog ili negativnog rezultata. Uporaba genetičkog testiranja je kompleksna, jer je, osim racionalne indikacije, važan izbor pravog testa, pravilna interpretacija rezultata, poznavanje njegovih ograničenja, specifičnosti te poznavanje etičkih, legalnih i socijalnih implikacija testiranja. Zato je važno da genetičko savjetovanje bude integralni dio svakog procesa genetičkog testiranja.

ZNAČAJ GENETIČKOG TESTA

Genetički test, osim karakteristika koje ima svaki laboratorijski test, ima i važne posebnosti. Suprotno od većine laboratorijskih pretraga, nalaz genetičkog testiranja je konačan; utvrđena mutacija ostaje u nasljednom zapisu čitav život. Osim toga, moguće je da su zahvaćeni i srodnici, a genetička promjena može se prenijeti i na potomke. Genetički testovi često se izvode kod zdravih osoba, bez znakova bolesti na koju se testiraju, a posebnu važnost ima i genetičko testiranje još nerođenog djeteta.

Kao i kod drugih laboratorijskih testova, za evaluaciju genetičkog testa važna je analitička i klinička valjanost. Mjere za evaluaciju testa su osjetljivost, specifičnost i pozitivna i negativna prediktivna vrijednost. **Analitička osjetljivost** genetičkog testa je vjerojatnost da se testom nađe mutacija koja bi se trebala naći, a **analitička specifičnost** je vjerojatnost da test ne nađe mutacije koje su

odsutne. **Klinička osjetljivost** je vjerojatnost pozitivnog rezultata uz prisutnosti bolesti, a **specifičnost** mogućnost negativnog rezultata u odsutnosti bolesti¹⁻³.

ANALITIČKA VALJANOST

U praksi je sve laboratorijske, pa tako i genetičke testove, teško tehnički proizvesti tako da dosegnu stopostotnu specifičnost i osjetljivost. Čest problem kod genetičkog testiranja je identifikacija mutacija za koje ne možemo potvrditi jesu li nor-

PRIMJER 1. Vrlo je važno da prije testiranja žena koje dolaze na presimptomatsko genetičko testiranje zbog pozitivne obiteljske anamneze raka dojke, znamo za mutaciju u BRCA1/BRCA2 genu u obitelji. Ako bismo genetički test izvodili kod asimptomatskih pacijentica, negativan rezultat genetičkog testa može značiti sljedeće: (1) da u obitelji nema mutacije u BRCA1/2 genu, ali da može biti prisutna mutacija u drugom genu za predispoziciju raka dojke; (2) da u obitelji postoji mutacija u BRCA1/2 genu, ali se trenutnom metodologijom ne može analizirati; (3) da pacijentica nije naslijedila u obitelji prisutne mutacije u BRCA1/2 genu.

malne varijante ili su stvarno patološke. Pritom nam može pomoći određivanje iste mutacije kod srodnika, opis nađene mutacije u skupinama drugih pojedinaca s istom bolešću i odsutnost ove promjene kod zdravih pojedinaca (isključenje normalnih varijanti – polimorfizma).

Osim toga, dotični genetički test može pokazati samo dio svih mutacija kod bolesnika, ovisno o metodologiji i molekularnoj osnovi genetičke promjene koje se koriste. Mutacije se sustavno traže najčešće u egzonima i u graničnim dijelovima s intronima, a ne u samim intronima i cijelim regulatornim predjelima gena. Ovisno o metodologiji koja se koristi, genetički test može otkriti jednu, poneke ili pak veći dio mutacija u egzonima. Zato je potrebno da rezultat genetičkog testiranja, osim metodologije, sadrži i precizan opis traženih mutacija⁴⁻⁶.

Kod genetičkog testiranja pojedinaca logična je odluka da genetički test izvodimo na njima samima, dakle pojedincima koji dolaze na testiranje. Ovo, naravno, vrijedi za dijagnostičko genetičko testiranje.

Kod testiranja asimptomatskih srodnika bolesnika, zbog činjenice da veći dio genetičkih testova nije 100 % osjetljivo ali i zbog genetičke heterogenosti mnogih bolesti, najprije testiramo bolesnog člana obitelji, kako bismo dobili što precizniju informaciju. S obzirom na pronađene mutacije, genetičko testiranje možemo ponuditi i drugim članovima obitelji kod kojih postoji visoki rizik. Ako mutacija u obitelji nije poznata, odsutnost mutacije kod asimptomatskog člana ne znači nam mnogo, jer ne možemo razlučiti pravu odsutnost mutacije kod spomenutog pojedinca od nepotpune osjetljivosti genetičkog testa ili drugog genetičkog faktora (primjer 1).

KLINIČKA VALJANOST

Lažno pozitivan rezultat genetičkog testiranja (test nije 100 % klinički specifičan) možemo dobiti kada je utvrđen pravilan genotip, ali se fenotip ne izražava zbog snižene penetrantnosti (probojnosti) gena. Kod mnogih bolesti prisutnost određenog genotipa (mutacije) ne znači i izraženost bolesti, ali predstavlja rizik za njenu pojavu. Tako pozitivan rezultat genetičkog testa još ne znači da pojedinac kojeg smo testirali ima ili će razviti bolest. *Stopostotna penetrantnost* znači da će svi koji imaju mutaciju oboliti. *Nepotpuna penetrantnost* znači da se fenotip (bolest) izražava u samo određenom postotku onih s mutacijom. Neke bolesti pokazuju *penetrantnost ovisnu o dobnoj starosti*, poput, primjerice, Huntingtonove bolesti. Razlozi za lažno negativan rezultat su sljedeći (test nije 100 % osjetljiv):

- klinička dijagnoza nije pravilno postavljena;
- osim testiranog gena bolest uzrokuju i mutacije u drugim genima (genetička heterogenost);
- unutar gena, osim tražene mutacije, bolest uzrokuju još i druge mutacije.

Kao primjer navodimo genetičko testiranje cistične fibroze. Na našim prostorima analizira se 29 najčešćih mutacija koje su značajne za cističnu fibrozu, no testirana osoba može imati neku vrlo rijetku mutaciju. Različita ekspresivnost bolesti stupanj je izraženosti određene bolesti kod pojedinca. Kod promjenjive ekspresivnosti težina kliničke slike razlikuje se od bolesnika do bolesnika, čak i u iste obitelji za istu mutaciju. Pri tuberoznoj sklerozi promjene variraju od onih u odraslih osoba s minimalnim kožnim znakovima, pa sve do onih u djeteta s infantilnim spazmima i teškim

zastojem u razvoju. Kod nekih je stupanj ekspresivnosti iznimno nizak, pa kliničke znakova ne prepoznamo i možemo ih pogrešno uvrstiti u asimptomatske.

Lažno negativan rezultat može biti posljedica mozaicizma pri čemu je organizam ili pojedino tkivo sastavljeno iz različitih staničnih linija, odnosno stanice nisu jednakog genetičkog sastava, što je posljedica greške u mitotičkoj diobi (anafazno zaostajanje ili nerazdvajanje). Razlikujemo mozaicizam somatskih stanica i mozaicizam spolnih stanica. Pri somatskom mozaicizmu možemo očekivati blažu kliničku sliku, jer je genetička promjena prisutna samo u nekih stanica organizma, no kod genetičkog testiranja predstavlja poteškoću jer nije nužno da je u tkivu koje testiramo promjena doista prisutna. Također, pri mozaicizmu spolnih stanica genetička promjena je prisutna samo u dijelu spolnih stanica, no za razliku od somatskog mozaicizma, gdje je moguće da pojedinac nema kliničkih znakova bolesti, mozaicizam spolnih stanica može posljedično uzrokovati reproduktivne teškoće u bolesnika, kao i kromosomske abnormalnosti ploda. Većina autosomno dominantnih bolesti, koje bitno smanjuju reproduktivnu sposobnost pojedinca, posljedica su genetičkih promjena koje nastaju *de novo*, primjerice u spermatogenezi. Rizik za ponovno rođenje bolesnog djeteta u sljedećoj trudnoći tako nije jako povećan, osim u primjeru mozaicizma spolnih stanica⁴⁻⁶.

INDIKACIJE I VRSTE GENETIČKOG TESTIRANJA

Genetički testovi su po naravi vrlo heterogeni, zato karakteristike genetičkog testa za pravilnu interpretaciju moraju biti precizno specificirane. Tako genetički test najbolje definiramo kao test za otkrivanje specifične genetičke promjene (ili više promjena) za specifičnu bolest, u specifičnoj populaciji i s određenom namjenom (slika 1).

DIJAGNOSTIČKO TESTIRANJE

Dijagnostičko genetičko testiranje izvodi se kod simptomatskih bolesnika. Svrha testiranja je potvrditi kliničku dijagnozu, a može biti i važno oružje pri uspostavljanju diferencijalne dijagnoze. Ne smije se zaboraviti da je korišteni genetički test specifičan za dotičan gen ili bolest, tako da njime ne obuhvaćamo srodne bolesti.

1. Dijagnostičko testiranje za potvrdu poznate ili sumnjive genetičke bolesti kod simptomatskog pojedinca.
2. Presimptomatsko (prediktivno) testiranje s namjenom ocjene vjerojatnosti razvoja kliničkih znakova kod asimptomatskog pojedinca kod kojeg, s obzirom na obiteljsku anamnezu, postoji mogućnost prisutnosti određene bolesti.
3. Predispozicijsko testiranje kod kojeg utvrđujemo mogućnost pojave bolesti kod pojedinca s poznatom mutacijom u obitelji.
4. Utvrđivanje tipa nasljeđivanja bolesti koje su autosomno recesivne ili X vezano recesivne.
5. *Screening* u populaciji
6. Prenatalno testiranje za određivanje genetičke bolesti embrija ili ploda.

Slika 1. Indikacije za genetičko testiranje
Figure 1 Indications for genetic testing

Za dijagnostičko testiranje odlučujemo se posebno, kada klinički test nije 100 % osjetljiv ni specifičan, kada nam rezultat pomaže kod predviđanja prognoze, tijeka bolesti ili liječenja i kod reproduktivnih odluka. Za dijagnostičko testiranje nećemo se odlučiti samo iz "akademskih" razloga, tj. samo da bismo potvrdili genetičke promjene kod pojedinca koji ispunjava sve kliničke kriterije dotične bolesti (osim u primjeru reproduktivnih odluka) (primjer 2).

Za genetičko testiranje važno je da pojedinac zadovoljava dovoljne dijagnostičke kriterije bolesti; tako, primjerice, zbog nepotpune osjetljivosti genetičkog testa ne bi imalo pravog smisla testirati na Marfanov sindrom sve visoke osobe s visokim nepcem i prolapsom mitralnog zaliska. U takvim slučajevima za genetičko testiranje odlučujemo se iznimno i isključivo prema procjeni kliničkog genetičara.

Dijagnostičko genetičko testiranje može nam često pomoći točnije definirati kliničku dijagnozu; na primjer, u djeteta s prirođenom senzoričnom gluhoćom (dijagnosticirana audiometrijom) prisutnost mutacije u genu za koneksin 26 točnije definira vrstu gluhoće, što je važno kod predviđanja prognoze i preciznijeg liječenja.

PRESIMPTOMATSKO/PREDISPOZICIJSKO GENETIČKO TESTIRANJE

Posebno mjesto u genetičkom testiranju ima presimptomatsko genetičko testiranje. To je genetičko testiranje prije pojave znakova bolesti. U sklo-

pu genetičkog testiranja to je noviji koncept koji zahtijeva kompleksnu medicinsku obradu. Izvodi se, naime, kod zdravog pojedinca, a pozitivan rezultat lako dovodi do izrazitih psiholoških, socijalnih i etičkih opterećenja pojedinca. Izvodi se kod osoba kod kojih je prisutan veliki obiteljski rizik za nasljeđivanje bolesnog gena. Kod bolesti s penetrantnosti nižom od 100 % govorimo o predispozicijskom testiranju. Testiranje se koristi posebno kod autosomno dominantnih bolesti koje se izražavaju u odrasloj dobi ili kasnom djetinjstvu. Pri-

PRIMJER 2. U genetičku ambulantu na obradu dolazi pacijentica koja ispunjava kriterije za kliničko postavljene dijagnoze Marfanovog sindroma. S obzirom na to da je klinička dijagnoza dovoljno pouzdana, genetička potvrda bolesti nema pravog značenja. U slučaju planiranja obitelji potrebno je učiniti genetičko testiranje, jer se na temelju poznavanja njene genetičke promjene savjetuje prenatalna dijagnostika.

mjer takvog testiranja je presimptomatsko testiranje Huntingtonove bolesti. Zbog izrazito visoke penetrantnosti pozitivan rezultat testiranja prediktivan je u smislu nastupa bolesti, iako na osnovi rezultata ne možemo precizno predvidjeti vrijeme početka bolesti niti njenog razvoja.

Presimptomatsko (predispozicijsko) testiranje važno je i kod osoba koje imaju obiteljsko opterećenje kanceroznim bolestima. Svrha testiranja je otkriti rizične osobe s određenom mutacijom s posljedičnim prilagođenim planiranjem i akcijama ranog otkrivanja ili liječenja raka. Tako se može napraviti genetičko testiranje djece bolesnika s familijarnom adenomatoznom polipozom koja se nasljeđuje autosomno dominantno, s poznatom mutacijom. U slučaju da dijete od bolesnog roditelja nije naslijedilo mutacije, mogu se izbjeći nepotrebne kolonoskopije. Kod djeteta s naslijeđenom mutacijom provest će se rano otkrivanje polipa.

ODREĐIVANJE STATUSA PRENOSIOCA I SCREENING

Genetičko probiranje (engl. *screening*) koristi se za određivanje prisutnosti recesivnih mutacija u heterozigotnom stanju kod zdravih osoba kod kojih postoji veća mogućnost za postojanje mutacije

zbog pozitivne obiteljske anamneze ili kod osoba specifične etničke skupine, u kojoj postoji visoka frekvencija mutiranog alela. Primjer za ovo je utvrđivanje prenosioca mutacije za cističnu fibrozu kod roditelja, gdje je u obitelji jednog partnera prisutna cistična fibroza, a time veća mogućnost da je dotični partner nosilac mutacije. U slučaju potvrde genetičke promjene kod ovog partnera, nudi se testiranje i drugom partneru, a kod pozitivnog rezultata i prenatalna dijagnostika.

PRENATALNO TESTIRANJE

Klasične citogenetičke metode (kariotipizacija) još su uvijek najčešći oblik prenatalnih genetičkih testova, a s nastupom pouzdanih molekularnih tehnika sve je važnije testiranje monogenских bolesti. Neke prirodne smetnje metabolizma lako se dijagnosticiraju biokemijskom analizom plodove vode, a veći dio prenatalne genetičke dijagnostike izvodi se analizom DNA izolirane iz dobivenih uzoraka posteljice i plodove vode (biopsija korionskih resica i amniocenteza).

Noviji pristup prenatalnog testiranja je **preimplantacijska genetička dijagnostika**; genetička dijagnostika izvodi se na stanicama embrija u postupku oplodnje biomedicinskom pomoći još prije nego je embrij prenesen u maternicu. Time se otvara mogućnost da embrij s utvrđenom genetičkom promjenom ne prenosimo u maternicu, te trudnicama zbog neželjenog rezultata genetičkog testa nije potrebno prekidati trudnoću.

Na pojedinačnoj blastomeri možemo izvesti FISH dijagnostiku, primjerice kod sumnje na kromosomske mutacije, ili DNA test s uporabom posebno prilagođene tehnologije kod sumnje na genske mutacije⁷.

GENETIČKO SAVJETOVANJE KOD DNA TESTIRANJA

Suprotno od rezultata većine laboratorijskih pretraga u medicini koje pokazuju neku trenutnu vrijednost ispitanog parametra, nalaz genetičkog testiranja je konačan. Utvrđena mutacija ostaje u nasljednom zapisu čitav život, te se, osim toga, može prenijeti na potomke i možda ugroziti i srodnike.

Zbog navedene kompleksnosti genetičkog testiranja i dalekosežnih posljedica njegovih rezultata,

kako za ispitanika, tako i za obitelj, genetičko savjetovanje treba biti integralni dio svakog procesa genetičkog testiranja. Genetičko savjetovanje uključuje prikupljanje informacija – osobne i obiteljske anamneze, postavljanje ili potvrdu kliničke dijagnoze, određivanje rizika za ispitanika i njegovu obitelj, informiranje ili edukaciju i psihosocijalno savjetovanje i potporu. Genetičko savjetovanje u užem bismo smislu mogli nazvati i genetičkom edukacijom. Budući da pojedinac na genetičkom savjetovanju dobiva genetičke informacije, obrađene mu i približene tako da se na osnovi savjetovanja sa stručnjacima mora sam odlučiti za daljnje postupke, **nedirektivnost** je jedan od temeljnih principa genetičkog savjetovanja⁸.

Istovremeno, liječnik se, prema vlastitoj procjeni da pojedinac ne razumije predstavljene informacije, a na osnovi verbalne ili neverbalne komunikacije s ispitanikom, može odlučiti za ponovno genetičko savjetovanje.

Važno je naglasiti i to da genetičko savjetovanje mora u sklopu genetičkog testa sadržavati savjetovanje prije i poslije DNA testiranja. Potpisan informirani pristanak pojedinca u kojem pojedinac potvrđuje da se slaže s testiranjem i da je informiran o njegovima glavnim značajkama sastavni je dio svakog genetičkog testa^{9,10}.

ETIČKA, SOCIJALNA I PRAVNA PITANJA

Moguće posljedice genetičkog testiranja mogu biti opsežne i kompleksne, tako da obuhvaćaju više nego ono što podrazumijevamo pod pojmom osnovne zdravstvene zaštite. Zato etička, socijalna i pravna pitanja moraju biti u središtu razmišljanja svih zdravstvenih radnika koji se bave ili dolaze u kontakt s područjem genetičkog testiranja (slika 2). Posebno su zahtjevna područja prenatalne dijagnostike, uključujući preimplantacijsku genetičku dijagnostiku, dijagnostičko testiranje kod maloljetnih i presimptomatsko testiranje.

Autonomija je sinonim za slobodu prava u odlučivanju. Ovo načelo u odnosu liječnik – pojedinac (bolesnik) zahtijeva nedirektivno informiranje, na osnovi kojeg ispitanik može samostalno odlučiti hoće li nastaviti s genetičkim testiranjem ili ne. Pojam *diskriminacije* ispitanika u području genetičkog testiranja odnosi se na mogući gubitak osobnosti i posljedične diskriminacije na području osiguravanja i zapošljavanja.

1. Odaberi genetički test s najvećom analitičkom i kliničkom osjetljivošću.
2. Kod genetičkog testiranja pojedinac uvijek mora potpisati informirani pristanak.
3. Genetičko testiranje djece radi se samo u svrhu liječenja.
4. Genetičko savjetovanje treba biti sastavni dio genetičkog testiranja, ako je moguće prije, kao i nakon testiranja.
5. Genetičko savjetovanje uvijek treba biti sastavni dio svakog genetičkog testiranja kod presimptomatskog genetičkog testiranja i kod prenatalne genetičke dijagnostike.
6. Preporučuje se da i genetičkom testiranju simptomatskog bolesnika prethodi genetičko savjetovanje koje je nužno u slučaju pozitivnog rezultata testiranja.

Slika 2. Preporuke za genetičko testiranje
Figure 2 Recommendations for genetic testing

Vrlo važno je i načelo koje se temelji na pristupačnosti i dostupnosti genetičkog testiranja pojedincu. Nikako ne smijemo zaboraviti na *povjerljivost i posebnost* genetičkih podataka – podatke o pojedincu nikada ne otkrivamo “trećoj” osobi, osim u slučajevima kada informacija može utjecati na zdravlje treće osobe ili u cilju zaštite javnog zdravlja. Često se kod genetičkog testiranja slučajno otkrije mogućnost lažnog očinstva, stoga je, zbog mogućih psihosocijalnih posljedica, ispitaniku potrebno predstaviti različite “scenarije” s obzirom na ishode testiranja¹¹.

ZAKLJUČAK

U ovom preglednom radu željeli smo objasniti važnost DNA genetičkog testiranja u medicini, kompleksnost njegove uporabe i njegove prednosti i ograničenja. Uputili smo na važnost genetič-

kog savjetovanja kao sastavnog dijela genetičkog testiranja.

Na kraju bismo htjeli upozoriti da je pravilna obrada pojedinca u procesu genetičkog testiranja multidisciplinarna. Proces genetičkog testiranja sa svojim posljedicama za pojedinca i njegovu obitelj i potomke nije zaključen s rezultatom genetičkog testa. U rješavanje pojedinih slučajeva trebali bi se uključiti zdravstveni radnici različitih specijalnosti, kako bi interdisciplinarnim pristupom zajedno izišli u susret svakom pojedincu ili njegovoj obitelji kad god je potrebna njihova pomoć.

LITERATURA

1. Trent RJ, Bing Y, Caramins M. Challenges for clinical genetic DNA testing. *Expert Rev Mol Diagn* 2004;4:201-8.
2. Regina E. Ensenaer in sod. Genetic Testing: Practical, Ethical, and Counseling Considerations. *Mayo Clin Proc* 2005;80:63-73.
3. Pagon RA. Molecular genetic testing for inherited disorders. *Expert Rev Mol Diagn* 2004;4:135-140.
4. Trent RJ, Williamson R, Sutherland GR. The “new genetics” and clinical practice. *Med J Aust* 2003;178:406-9.
5. Kroese M, Zimmern RL, Sanderson S. Genetic tests and their evaluation: Can we answer the key questions? *Genet Med* 2004;6:575-80.
6. Strom CM. Mutation detection, interpretation, and applications in the clinical laboratory setting. *Mutation Research* 2005;573:160-7.
7. Peterlin B, Writzl K. Humana genetika. Ljubljana: Cankarjeva založba, 2003.
8. Genetika v ginekologiji in porodništvu. Zbornik prispevkov. Ginekološka klinika. Ljubljana: Sekcija za humano genetiklo Slovenskega genetskega društva, 1998.
9. Firth HV, Hurst JA. Oxford Desk Reference: Clinical Genetics. Oxford: Oxford University Press, 2005.
10. Biesecker BB. Future directions in genetic counseling: practical and ethical considerations. *Kennedy Inst Ethics J* 1998;8:145-60.
11. Genetic Services in Europe. *European Journal of Human Genetics* 1997;5:Suppl.2.