



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΠΙΛΕΓΟΜΕΝΟ ΜΑΘΗΜΑ

ΚΛΙΝΙΚΗ & ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ- ΙΑΤΔΕ12

ΔΙΔΑΣΚΩΝ

ΑΧΙΛΛΕΑΣ ΜΗΤΡΑΚΑΣ, PhD, MSc

Μοριακός Βιολόγος & Γενετιστής, Ειδίκευση στη Μοριακή Διαγνωστική

Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής

amitrak@med.duth.gr



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
DEMOCRITUS UNIVERSITY OF THRACE

ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

8. Γενετική συμβουλευτική-Προγεννητικός έλεγχος- Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση

Προγεννητική διάγνωση...Αντικειμενικός σκοπός

- Η παροχή, κατόπιν ενημέρωσης, ενός εύρους επιλογών στους γονείς που διατρέχουν κίνδυνο να αποκτήσουν απόγονο με κάποια ανωμαλία
- Να μειώσει την ανησυχία στις ομάδες υψηλού κινδύνου
- Να επιτρέψει σε υψηλού κινδύνου ζευγάρια να αποκτήσουν απόγονο ενημερώνοντας τα ότι είναι δυνατή η διάγνωση της διαταραχής από την αρχή

Προγεννητική διάγνωση...γιατί τι ζητά μία μέλλουσα μητέρα

- Διακοπή της κύησης σε περίπτωση ανωμαλίας

- Διασφάλιση της ψυχικής ηρεμίας σε γυναίκες οι οποίες απορρίπτουν την περίπτωση έκτρωσης

Προγεννητική διάγνωση...γιατί τι ζητά μία μέλλουσα μητέρα;

- Διακοπή της κύησης σε περίπτωση ανωμαλίας
- Διασφάλιση της ψυχικής ηρεμίας σε γυναίκες οι οποίες απορρίπτουν την περίπτωση έκτρωσης



Μόνο το 2% των εκτρώσεων είναι αποτέλεσμα διάγνωσης γενετικής ανωμαλίας

Προγεννητική διάγνωση...μία συνεργασία διαφορετικών κλάδων



Προγεννητική διάγνωση...κατευθυντήριες γραμμές

- Προχωρημένη ηλικία μητέρας
 - Τουλάχιστον άνω των 35 ετών
 - Το κατώτερο ηλικιακό όριο είναι τα 31-32 έτη

Προγεννητική διάγνωση...κατευθυντήριες γραμμές

- Προχωρημένη ηλικία μητέρας
 - Τουλάχιστον άνω των 35 ετών
 - Το κατώτερο ηλικιακό όριο είναι τα 31-32 έτη
- Προγενέστερο παιδί με *de novo* χρωμοσωμική ανωμαλία
 - Γονείς με φυσιολογικό καρυότυπο αλλά το πρώτο παιδί με χρωμοσωμική ανωμαλία
 - Κίνδυνος επανεμφάνισης 1/100

Προγεννητική διάγνωση...κατευθυντήριες γραμμές

- Προχωρημένη ηλικία μητέρας
 - Τουλάχιστον άνω των 35 ετών
 - Το κατώτερο ηλικιακό όριο είναι τα 31-32 έτη
- Προγενέστερο παιδί με *de novo* χρωμοσωμική ανωμαλία
 - Γονείς με φυσιολογικό καρυότυπο αλλά το πρώτο παιδί με χρωμοσωμική ανωμαλία
 - Κίνδυνος επανεμφάνισης 1/100
- Οικογενειακό ιστορικό γενετικής ατέλειας η οποία μπορεί να διαγνωσθεί ή να αποκλεισθεί με βιοχημική ανάλυση ή ανάλυση DNA
 - Μονογονιδιακές βλάβες
 - Διάγνωση με βιοχημική εξέταση ή με ανάλυση DNA

Προγεννητική διάγνωση...κατευθυντήριες γραμμές

- Προχωρημένη ηλικία μητέρας
 - Τουλάχιστον άνω των 35 ετών
 - Το κατώτερο ηλικιακό όριο είναι τα 31-32 έτη
- Προγενέστερο παιδί με *de novo* χρωμοσωμική ανωμαλία
 - Γονείς με φυσιολογικό καρυότυπο αλλά το πρώτο παιδί με χρωμοσωμική ανωμαλία
 - Κίνδυνος επανεμφάνισης 1/100
- Οικογενειακό ιστορικό γενετικής ατέλειας η οποία μπορεί να διαγνωσθεί ή να αποκλεισθεί με βιοχημική ανάλυση ή ανάλυση DNA
 - Μονογονιδιακές βλάβες
 - Διάγνωση με βιοχημική εξέταση ή με ανάλυση DNA

Προγεννητική διάγνωση...κατευθυντήριες γραμμές

- Προχωρημένη ηλικία μητέρας
 - Τουλάχιστον άνω των 35 ετών
 - Το κατώτερο ηλικιακό όριο είναι τα 31-32 έτη
- Προγενέστερο παιδί με *de novo* χρωμοσωμική ανωμαλία
 - Γονείς με φυσιολογικό καρυότυπο αλλά το πρώτο παιδί με χρωμοσωμική ανωμαλία
 - Κίνδυνος επανεμφάνισης 1/100
- Οικογενειακό ιστορικό γενετικής ατέλειας η οποία μπορεί να διαγνωσθεί ή να αποκλεισθεί με βιοχημική ανάλυση ή ανάλυση DNA
 - Μονογονιδιακές βλάβες
 - Διάγνωση με βιοχημική εξέταση ή με ανάλυση DNA
- Οικογενειακό ιστορικό συνδεδεμένης με το X διαταραχής για την οποία δεν υπάρχει διαγνωστικός έλεγχος

Προγεννητική διάγνωση...κατευθυντήριες γραμμές

- Προχωρημένη ηλικία μητέρας
 - Τουλάχιστον άνω των 35 ετών
 - Το κατώτερο ηλικιακό όριο είναι τα 31-32 έτη
- Προγενέστερο παιδί με *de novo* χρωμοσωμική ανωμαλία
 - Γονείς με φυσιολογικό καρυότυπο αλλά το πρώτο παιδί με χρωμοσωμική ανωμαλία
 - Κίνδυνος επανεμφάνισης 1/100
- Οικογενειακό ιστορικό γενετικής ατέλειας η οποία μπορεί να διαγνωσθεί ή να αποκλεισθεί με βιοχημική ανάλυση ή ανάλυση DNA
 - Μονογονιδιακές βλάβες
 - Διάγνωση με βιοχημική εξέταση ή με ανάλυση DNA
- Οικογενειακό ιστορικό συνδεδεμένης με το X διαταραχής για την οποία δεν υπάρχει διαγνωστικός έλεγχος
- Κίνδυνος ατέλειας του νευρικού σωλήνα

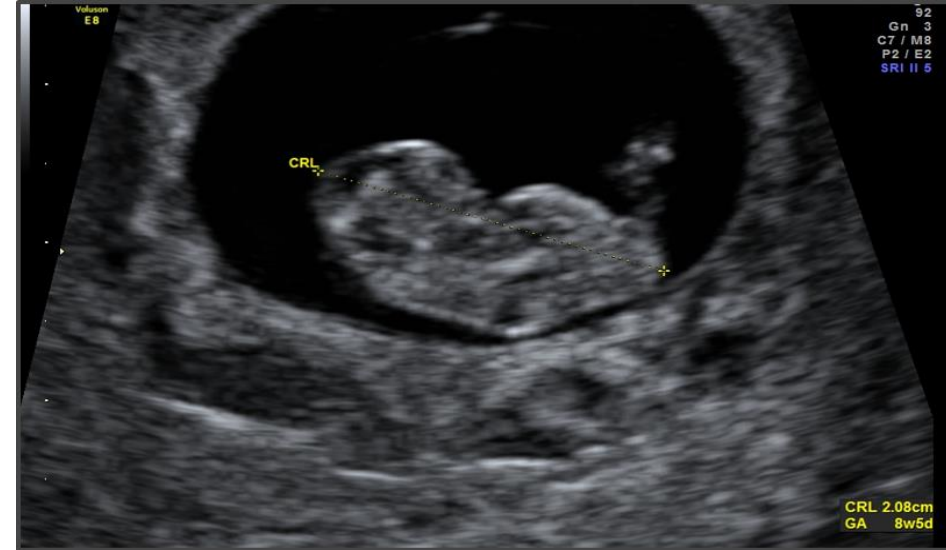
Προγεννητική διάγνωση...πριν την προγεννητική διάγνωση

- Πρέπει να ενημερώνονται οι γονείς που προβληματίζονται αν πρέπει να προχωρήσουν σε προγεννητική διάγνωση
- Να γίνει υπολογισμός του κινδύνου (π.χ. κίνδυνος Tay-Sachs σε έμβρυο ζεύγους Ασκενάζι)
- Λεπτομερής προκαταρκτική γενετική καθοδήγηση:
 - Υπολογισμός κινδύνου το έμβρυο να είναι προσβεβλημένο
 - Ενημέρωση για τις συνέπειες του συγκεκριμένου προβλήματος
 - Ενημέρωση για τους κινδύνους της εξέτασης
 - Χρόνος απάντησης & ενδεχόμενο αναγκαστικής επανάληψης της διαδικασίας
 - Κάποια νοσήματα είναι αδύνατο να διαγνωστούν προγεννητικά

Προγεννητική διάγνωση...υπερηχογραφία

- Η σάρωση σε πραγματικό χρόνο με την τεχνολογία υπερήχων
- Επιτρέπει:
 - Τον ακριβή προσδιορισμό της εμβρυϊκής ηλικίας
 - Την αναγνώριση της πολλαπλής κύησης
 - Την επαλήθευση ότι το έμβρυο είναι ζωντανό
 - Την αναγνώριση συγκεκριμένων ανωμαλιών
 - Αναγνώριση ανωμαλιών της καρδιάς, λαγόχειλου κτλ.
- Δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος για το έμβρυο
- Η διάγνωση απαιτεί την επιπλέον εξετάσεις

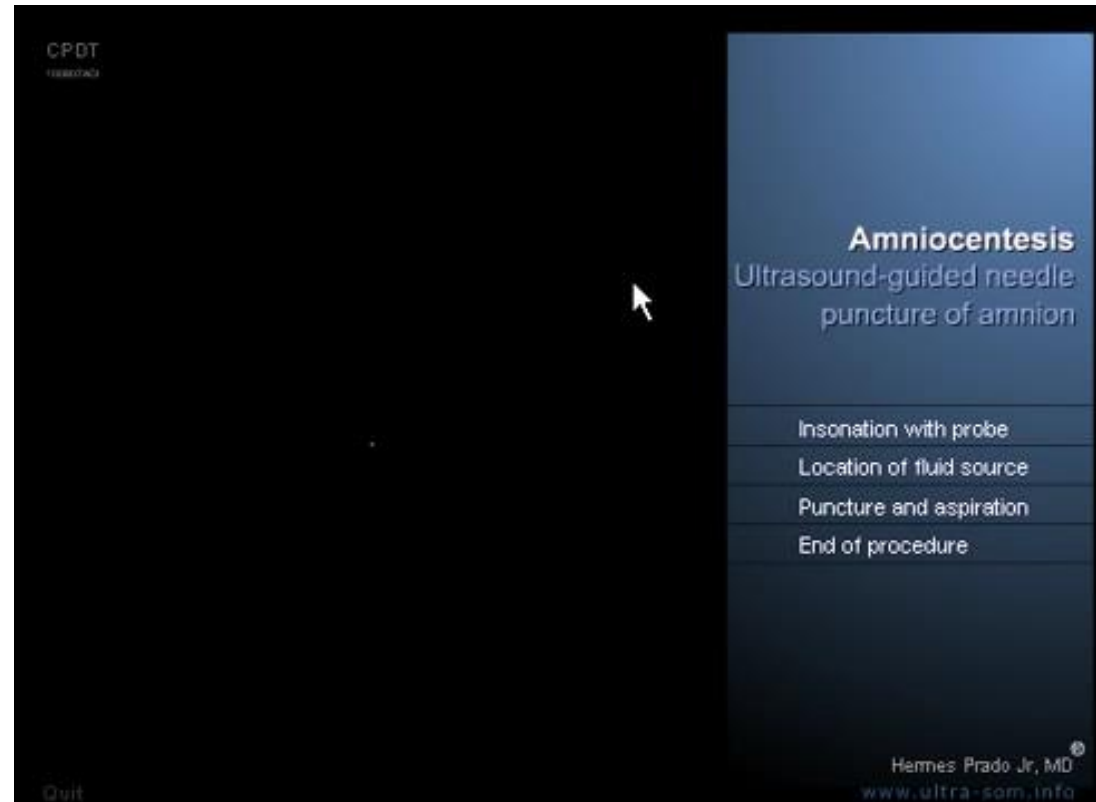
Προγεννητική διάγνωση...υπερηχογραφία



Προγεννητική διάγνωση...διαδικασίες λήψη εμβρυϊκού ιστού

Αμνιοπαρακέντηση

- Η διαδικασία της λήψης δείγματος αμνιακού υγρού με χρήση σύριγγας
- Γίνεται σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου, συνήθως, περίπου την 16^η εβδομάδα μετά τη τελευταία έμμηνο ρύση
- Κίνδυνος βλάβης ή αποβολής <0,5%
- Χορήγηση ανοσοσφαιρίνης για να προληφθεί η Rh ανοσοποίηση της μητέρας



Προγεννητική διάγνωση...διαδικασίες λήψη εμβρυϊκού ιστού

Ομφαλοκέντηση

- Η διαδικασία λήψης δείγματος εμβρυϊκού αίματος απευθείας από τον ομφάλιο λώρο
- Γίνεται χρήση υπερήχων
- Μετά από καλλιέργεια το δείγμα χρησιμοποιείται για χρωμοσωμική ανάλυση ή άλλες εξετάσεις
- Χρησιμοποιείται όταν είναι απαραίτητο ένα γρήγορο αποτέλεσμα ή όταν η αμνιοπαρακέντηση έχει αποτύχει

Προγεννητική διάγνωση...εργαστηριακές εξετάσεις

- Κυτταρογενετικός έλεγχος
- Χρωμοσωμική ανάλυση
- Βιοχημική ανάλυση
- Ανάλυση DNA
- Προσδιορισμός α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης
- NIPT

Προγεννητική διάγνωση...εργαστηριακές εξετάσεις

Κυτταρογενετικός έλεγχος

- Δημιουργία καρυότυπου, ανάλυση DNA και βιοχημική ανάλυση από καλλιεργημένα κύτταρα τα οποία έχουν ληφθεί με CVS ή αμνιοπαρακέντηση
- Η παρατεταμένη καλλιέργεια κυττάρων μετά από CVS δίνει καλύτερης ποιότητας καρυότυπο
- Είναι δυνατός ο έλεγχος των χρωμοσωμάτων και σε μεσοφασικούς πυρήνες

Προγεννητική διάγνωση...εργαστηριακές εξετάσεις

Χρωμοσωμική ανάλυση

- Συνήθως πραγματοποιείται μετά από υπερηχογραφικά ευρήματα
- Είναι δυνατή η χρήση, επίσης, κυττάρων από ομφαλοκέντηση
- >30% εμβρύων με πολλαπλές διαμαρτίες έφεραν χρωμοσωμική ανωμαλία
- Συνήθως διαπιστώνονται τρισωμίες και Turner

Προγεννητική διάγνωση...εργαστηριακές εξετάσεις

Χρωμοσωμική ανάλυση-Προβλήματα

- Μωσαϊκισμός
 - Ψευδομωσαϊκισμός
 - Αληθής μωσαϊκισμός
- Επιμόλυνση με μητρικά κύτταρα
- Αποτυχία καλλιέργειας
- Απροσδόκητα δυσμενή ευρήματα

Προγεννητική διάγνωση...εργαστηριακές εξετάσεις

Βιοχημική ανάλυση

- >100 μεταβολικές ασθένειες είναι δυνατόν να διαγνωστούν
- Ανιχνεύει οποιαδήποτε αλλαγή σχετίζεται με ένα συγκεκριμένο μεταβολικό μονοπάτι
- Απαιτείται εξειδικευμένο κέντρο για την πραγματοποίηση τέτοιας εξέτασης

Προγεννητική διάγνωση...εργαστηριακές εξετάσεις

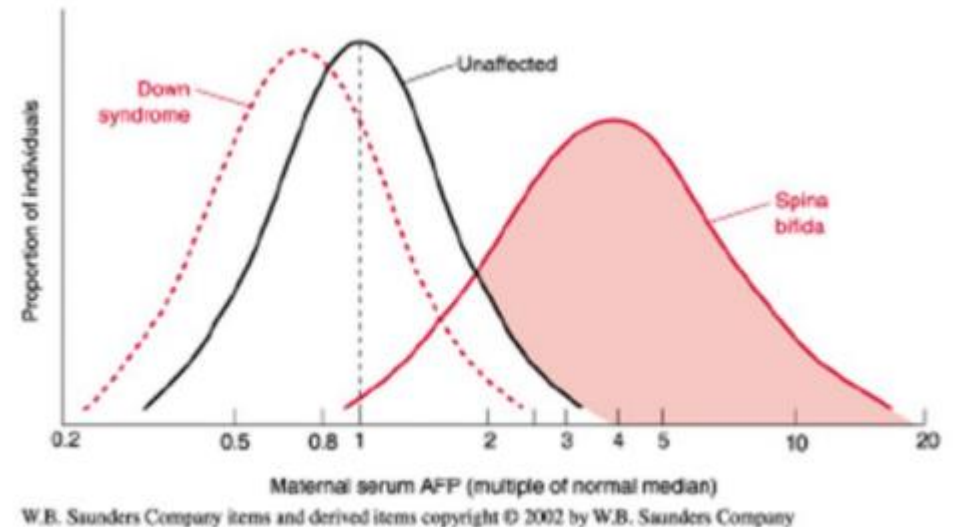
Ανάλυση DNA

- Ποικιλία τεχνικών
- Ακριβής τρόπος διάγνωσης
- Διακρίνονται σε άμεσες και έμμεσες μεθόδους
- Οι έμμεσες μειώνουν το βαθμό βεβαιότητας

Προγεννητική διάγνωση...εργαστηριακές εξετάσεις

Προσδιορισμός α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης

- Προσδιορισμός στο αμνιακό υγρό ή στον μητρικό ορό
- Σε συνδυασμό με το υπερηχογράφημα γίνεται διάγνωση του 99% των περιπτώσεων δισχιδούς ράχης και ανεγκεφαλίας
- Χαμηλές τιμές σχετίζονται με σύνδρομο Down, υψηλές με ελλείματα του νωτιαίου μυελού
- Ασυνήθιστα χαμηλές τιμές μπορεί να οφείλονται:
 - Λανθασμένη εκτίμηση της ηλικίας της κύησης
 - Μόλυνση εμβρυϊκού αίματος
 - Εμβρυϊκός θάνατος
 - Δίδυμη κύηση
 - Εμβρυϊκές ανωμαλίες



Προγεννητική διάγνωση...εργαστηριακές εξετάσεις

Μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος

- Πραγματοποιείται με αίμα εγκύου στο διάστημα 10^{ης} – 24^{ης} εβδομάδας
- Χρησιμοποιεί το ελεύθερο εμβρυϊκό DNA
- Αφορά κοινές ανευπλοειδίες
- >99% διάγνωσης συνδρόμου Down, τρισωμίας 13 & 18
- >98% πρόβλεψης του φύλου

Προεμφυτευτική διάγνωση

- Είναι δυνατή εξαιτίας της ανάπτυξης των διαγνωστικών τεχνικών
- Μπορεί να γίνει με αφαίρεση ενός κυττάρου στο στάδιο των 5 κυττάρων

Προεμφυτευτική διάγνωση...ενδείξεις

- **Υπολειπόμενος αυτοσωματικός χαρακτήρας:** θαλασσαιμίες, κυστική ίνωση, νωτιαία μυϊκή δυστροφία
- **Επικρατής αυτοσωματικός χαρακτήρας:** μυοτονική δυστροφία, νόσος Huntington, νόσος Charlot – Marie-Tooth
- **Φυλοσύνδετα: αιμοροφιλία:** μυϊκή δυστροφία Duchenne, σύνδρομο εύθραυστου χρωμοσώματος X (fragile X)
- **Χρωμοσωμικές μεταθέσεις (translocations):** αμοιβαίες (Reciprocal), Robertsonian.
- **Συγγενής προδιάθεση για καρκίνο:** μαστού (BRCA 1-2), Ca ορθοσιγμοειδούς και στομάχου, ρετινοβλάστωμα, συγγενής αδενωματώδης πολυποδίαση

Προεμφυτευτική διάγνωση...προϋποθέσεις

- Όριο ηλικίας είναι θεωρητικά το 50ό, αλλά η προεμφυτευτική διάγνωση έχει πρακτική σημασία μόνο έως την ηλικία των 45 ετών, πέραν της οποίας η πλειονότητα των γυναικών χρησιμοποιεί ωάρια δότης
- Επιτρέπεται η χρήση σε ζευγάρια με ιστορικό φορέα φιλοσύνδετου ή μονογονιδιακού νοσήματος
- Επιτρέπεται η χρήση σε περιστατικά πολλών αποβολών, πολλών αποτυχημένων προσπαθειών IVF
- Επιτρέπεται η χρήση όπου χρειάζεται HLA matching
- Απαγορεύεται η επιλογή φύλου για κοινωνικούς λόγους

Κλινική Γενετική

Προβληματισμός

Ζευγάρι με αχονδροπλασία καταφεύγουν σε έναν κλινικό γενετιστή για να τους συμβουλέψει για την πιθανότητα εμφάνισης της ασθένειας στον απόγονο τους. Κατά τη διάρκεια της συζήτησης δηλώνουν την επιθυμία τους να γεννήσουν ένα παιδί που να είναι στην ίδια κατάσταση με αυτούς. Επιθυμούν δε, να διακόψουν την κύηση έναν το παιδί τους είναι ομόζυγο. Ποια θέση θα παίρνατε ως κλινικός γενετιστής;



Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας!!!

