

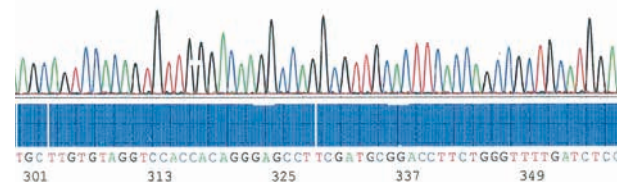


Γενωμικός έλεγχος μιτοχονδριακών νοσημάτων με whole exome sequencing (WES)

Οι πρόσφατες πρόοδοι στην κατανόηση της μοριακής γενετικής βάσης των μιτοχονδριακών παθήσεων βοήθησαν σημαντικά στη ταξινόμηση των διαταραχών αυτών. Η γενετική προσέγγιση της ταξινόμησης έχει όμως κι ορισμένα μειονεκτήματα, αφού ακόμα δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί η γενετική βλάβη σε ένα σημαντικό αριθμό των πασχόντων, ιδιαίτερα στα παιδιά. Για πολλά χρόνια ο στοχευμένος γενετικός έλεγχος των πολυπληθών πυρηνικών και μιτοχονδριακών γονιδίων ήταν πρακτικά αδύνατος και για το λόγο αυτό ένα σχετικά μικρό ποσοστό των ασθενών είχαν επιτυχή γενετική διάγνωση. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη που αφορούσε 152 ασθενείς ηλικίας 6 εβδομάδων μέχρι 81 ετών, με κλινικά συμπτώματα πιθανού μιτοχονδριακού νοσήματος, η γενετική αιτιολογία και διάγνωση του συγκεκριμένου μιτοχονδριακού νοσήματος ήταν εφικτή μόνο σε 16.4% των περιστατικών.

Επομένως, παραμένουν σημαντικές διαγνωστικές προκλήσεις, κύρια λόγω της πρακτικής δυσκολίας ανάλυσης όλων των πυρηνικών και μιτοχονδριακών γονιδίων.

Τα παραπάνω καταδεικνύουν την ιδιαίτερη σημασία της γενωμικής ανάλυσης με whole exome sequencing, που προσφέρει σε ένα βήμα την ταυτόχρονη ανίχνευση μεταλλάξεων όλων των πυρηνικών αλλά και όλων των μιτοχονδριακών γονιδίων, που σήμερα γνωρίζουμε ότι σχετίζονται με τους διάφορους τύπους μιτοχονδριακών νοσημάτων.



Πως εκτελείται ο γενωμικός έλεγχος των μιτοχονδριακών νοσημάτων και σε πόσο χρόνο ολοκληρώνεται η εξέταση

Η εξέταση εκτελείται με τη μέθοδο next generation sequencing (NGS) σε ειδικό αναλυτή Genome Analyzer και με τη βοήθεια σύνθετων και εξειδικευμένων εργαλείων πληροφορικής. Η εξέταση γενικά ολοκληρώνεται σε 3-4 μήνες. Για περισσότερες πληροφορίες, συμβουλευτείτε το σχετικό έντυπο για το γενωμικό έλεγχο όλων των γονιδίων του ανθρώπου.

Ποιοί είναι οι περιορισμοί της εξέτασης

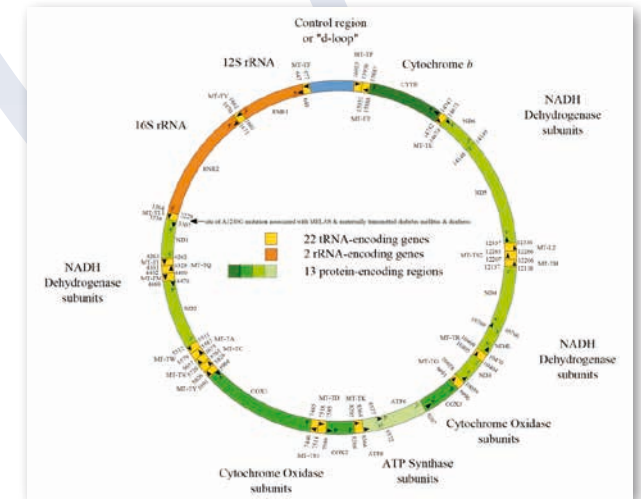
Στο βαθμό που σήμερα ακόμα δεν γνωρίζουμε την ακριβή λειτουργία όλων των γονιδίων του ανθρώπου, αλλά κι όλες τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφόρων γονιδίων, είναι δυνατό ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με ασαφή κλινικά χαρακτηριστικά να μην έχουμε επιτυχή διάγνωση.

Η εξέταση είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη και σύνθετη, επομένως η εφαρμογή της συνιστάται σε επιλεγμένα περιστατικά. Επίσης, είναι απαραίτητο τα αποτελέσματα να εκτιμηθούν από εξειδικευμένη ομάδα ειδικών, όπως παιδιάτρων, κλινικών και μοριακών γενετιστών, για τη μέγιστη δυνατή ασφάλειά και περαιτέρω διαχείριση του κάθε περιστατικού.

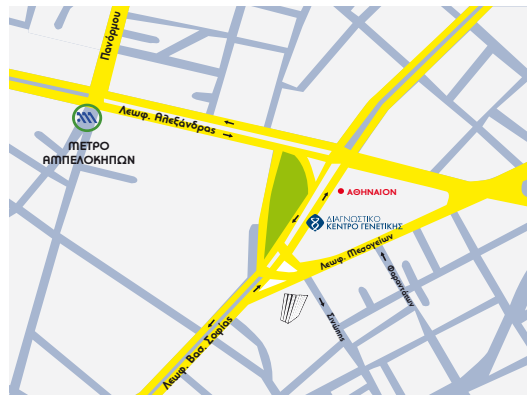
Γενετική συμβουλευτική

Η σωστή κλινική γενετική εκτίμηση του περιστατικού και η γενετική συμβουλή, τόσο πριν όσο και μετά την εξέταση, είναι απαραίτητη προϋπόθεση, ώστε να καθορισθεί η σωστή στρατηγική του εργαστηριακού ελέγχου και να μπορέσουν να αποδοθούν σωστά οι έννοιες του πάσχοντος και του φυσιολογικού.

ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ



- ✓ δυνατότητα γενετικού ελέγχου όλων των γνωστών μιτοχονδριακών νοσημάτων που οφείλονται σε γενετικές βλάβες του μιτοχονδριακού DNA
- ✓ ο μέχρι σήμερα γενετικός έλεγχος ήταν επιλεκτικός, ατελής και συχνά δαπανηρός, ελέγχοντας μερικά μόνο γονίδια και συχνά χωρίς επιτυχή κατάληξη
- ✓ ο πλήρης και μαζικός γενωμικός έλεγχος όλων των γονιδίων του ανθρώπου, οδηγεί με ένα μόνο βήμα σε σημαντική αύξηση της διαγνωστικής απόδοσης για τις μιτοχονδριακές παθήσεις



info@intergenetics.eu
210 9949332

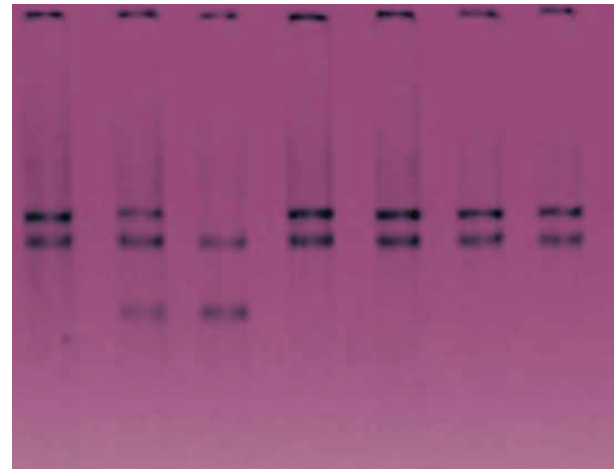


Λίγα λόγια για τα μιτοχονδριακά νοσήματα

Ο όρος “μιτοχονδριακά νοσήματα” αναφέρεται σε μια μεγάλη και ετερογενή ομάδα γενετικών νοσημάτων, τα οποία όλα οδηγούν σε ανωμαλίες της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας. Ένα μιτοχονδριακό νόσημα μπορεί να είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων του πυρηνικού DNA (γονίδια που βρίσκονται στα ανθρώπινα χρωμοσώματα) ή μεταλλάξεων γονιδίων του μιτοχονδριακού DNA (DNA που βρίσκεται στα μιτοχόνδρια).

Η μεγάλη ετερογένεια τους οφείλεται εν μέρει στη βιοχημική πολυπλοκότητα του μηχανισμού της μιτοχονδριακής αναπνοής αλλά και στο γεγονός ότι δυο γονιδιώματα, το μιτοχονδριακό και το πυρηνικό, κωδικοποιούν τις υπομονάδες πρωτεΐνης των αναπνευστικών συμπλοκών. Γενικά, όργανα και ιστοί με την υψηλότερη ενεργειακή απαίτηση, όπως ο εγκέφαλος και οι μύες, είναι πιο πιθανό να επηρεαστούν, και γι αυτό τα νοσήματα αυτά συχνά αναφέρονται κι ως “μιτοχονδριακές εγκεφαλομυοπάθειες”.

Η ομάδα των παθήσεων, που σχετίζονται με την οξειδωτική φωσφορύλιωση (Oxidative phosphorylation - OXPHOS), είναι τα σχετικά συχνότερα, με χαρακτηριστικά κλινικά χαρακτηριστικά αλλά μεγάλη γενετική ετερογένεια.



Οι μιτοχονδριακές παθήσεις γενικά αποτελούν τη συνθεότερη αιτία νευρομεταβολικών νοσημάτων κατά την παιδική ηλικία, με συχνότητα εμφάνισης 1/10.000 γεννήσεις, κι η κλινική τους πορεία είναι συνήθως προοδευτική.

Η ετερογένεια στην κατανομή του μιτοχονδριακού DNA (ετεροπλησμία) και η ιστο-ειδική έκφραση πολλών γονιδίων του πυρηνικού DNA αποτελούν τις κύριες αιτίες για τη μεγάλη ποικιλία των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών που εκδηλώνουν οι ασθενείς.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η διάγνωση είναι δύσκολη αν και ορισμένες ασθένειες (π.χ. κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber) διαγιγνώσκονται πιο εύκολα. Επιπλέον, ο φαινότυπος των μιτοχονδριακών νοσημάτων ποικίλει, αφού πολλά προσβάλλουν τις λειτουργίες πολλών οργάνων (π.χ. ακοή, καρδιά κλπ) ή ένα μόνο όργανο (π.χ. τα μάτια). Γενικά, η διάγνωση βασίζεται σε ένα λεπτομερές ιατρικό οικογενειακό ιστορικό και σε γενετικό έλεγχο για συγκεκριμένες μεταλλάξεις του μιτοχονδριακού DNA, που θα επιβεβαιώσει την παρουσία του συγκεκριμένου νοσήματος.

Η γενετική των μιτοχονδριακών νοσημάτων

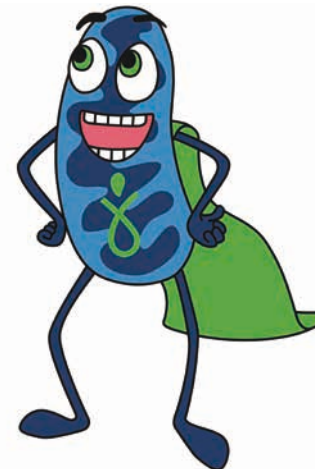
Ο τύπος της κληρονομικότητας των μιτοχονδριακών νοσημάτων μπορεί να ποικίλει, αλλά ένα νόσημα που οφείλεται αποκλειστικά σε μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA κληρονομείται πάντα από τη μητέρα (μητρική κληρονομικότητα) και έτσι τα άρρενα τέκνα δεν μεταδίδουν τη νόσο στους απογόνους τους.

Ο πατέρας του πάσχοντος δεν είναι σε κίνδυνο να φέρει την παθολογική μετάλλαξη στο mtDNA, αλλά η μητέρα (συνήθως) έχει την μιτοχονδριακή μετάλλαξη και είναι δυνατό να εκδηλώνει συμπτώματα της νόσου ή όχι. Ελλείψεις του μιτοχονδριακού DNA είναι γενικά *de novo* και έτσι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για άλλα μέλη της οικογένειας. Αντίστοιχα, σημειακές μεταλλάξεις

του μιτοχονδριακού DNA και διπλοπλησμία μπορεί να μεταδίδονται από τη μητρική γραμμή, ενώ μια γυναίκα που φέρει σε ετεροπλησμία μια μετάλλαξη μπορεί να μεταδώσει ένα μεταβλητό ποσό του μεταλλαγμένου mtDNA στους απογόνους της, με αποτέλεσμα τη σημαντική κλινική ετερογένεια μεταξύ πασχόντων μέσα στην ίδια οικογένεια.

Η αποκάλυψη της συγκεκριμένης γενετικής βλάβης στα μιτοχονδριακά νοσήματα είναι συχνά δύσκολη. Πολλά άτομα δεν εμπίπτουν σε μια συγκεκριμένη κατηγορία ασθενειών, ενώ η κατάσταση γίνεται ακόμη πιο περίπλοκη από την ασαφή συσχέτιση μεταξύ γονοτύπου και φαινοτύπου. Για παράδειγμα, ασθενείς με εξωτερική οφθαλμοπληγία μπορεί να έχουν ίδια κλινικά συμπτώματα, αλλά μερικοί μπορεί να φέρουν μια έλλειψη του mtDNA, άλλοι μπορεί να φέρουν μια σημειακή μετάλλαξη του mtDNA (π.χ., m.3243A>G), κι άλλοι μπορεί να φέρουν μια αυτοσωματική επικρατή μετάλλαξη σε πυρηνικό γονίδιο, που σχετίζεται με δευτερογενείς ανωμαλίες του mtDNA (π.χ. μεταλλάξεις στο γονίδιο ANT1).

Επιπλέον, η ίδια γενετική μετάλλαξη μπορεί να προκαλέσει μια σειρά από πολύ διαφορετικά κλινικά σύνδρομα (π.χ., η σημειακή μετάλλαξη m.3243A>G μπορεί να προκαλέσει CPEO, σακχαρώδη διαβήτη και κώφωση, ή μια σοβαρή εγκεφαλοπάθεια με εγκεφαλικά επεισόδια και επιληψία).



Ποια μιτοχονδριακά νοσήματα εξετάζουμε

Τα εργαστήρια της InterGenetics προσφέρουν την ανίχνευση των παρακάτω μιτοχονδριακών νοσημάτων με τις αντίστοιχες μεταλλάξεις του μιτοχονδριακού DNA:

1. **Καρδιομυοπάθεια** - m.3243 A>G, m.4269 A>G
2. **Χρόνια προοδευτική εξωτερική οφθαλμοπληγία** - m.3243 A>G, m.4274 T>C, ελλείψεις
3. **Διαβήτης και βαρνηκία** - m.3243 A>G, m.12258 C>A
4. **Εγκεφαλοπάθεια** - m.1606 G>A, m.10010 T>C
5. **Σύνδρομο Kearns-Sayre** - ελλείψεις
6. **Κληρονομική οπτικονευροπάθεια Leber (LHON)** - m.11778 G>A, m.14484 T>C, m.3460 G>A
7. **Σύνδρομο NARP/Leigh** - m.8993 T>G, m.8993 T>C
8. **MELAS** - m.3243 A>G, m.3271 T>C, m.3251 A>G
9. **MERRF** - m.8344 A>G, m.8356 T>C
10. **Μυοπάθεια** - m.14709 T>C, m.12320 A>G
11. **Mn-συνδρομική βαρνηκία** - m.7445 A>G

Πως γίνεται ο έλεγχος των μιτοχονδριακών νοσημάτων

Στο εργαστήριο μας πραγματοποιούμε ανάλυση της αλληλουχίας όλου του μιτοχονδριακού DNA (automated bi-directional fluorescent DNA sequencing) ή στοχευμένη ανίχνευση συγκεκριμένων μεταλλάξεων - νοσημάτων, καθώς και ανάλυση ελλείψεων ή διπλοπλησμιών, έτσι ώστε να ανιχνεύσουμε την πλειοψηφία των παθολογικών μεταλλάξεων για τα παραπάνω νοσήματα.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Για την ευαίσθητη ανίχνευση μεταλλάξεων του μιτοχονδριακού DNA, σε ορισμένες περιπτώσεις η ανάλυση συνιστάται να γίνεται με την εξαγωγή DNA από δείγμα βιοψίας σκελετικών μυών, καθώς η παρουσία της μετάλλαξης μπορεί να μην ανιχνευθεί σε δείγμα περιφερικού αίματος.