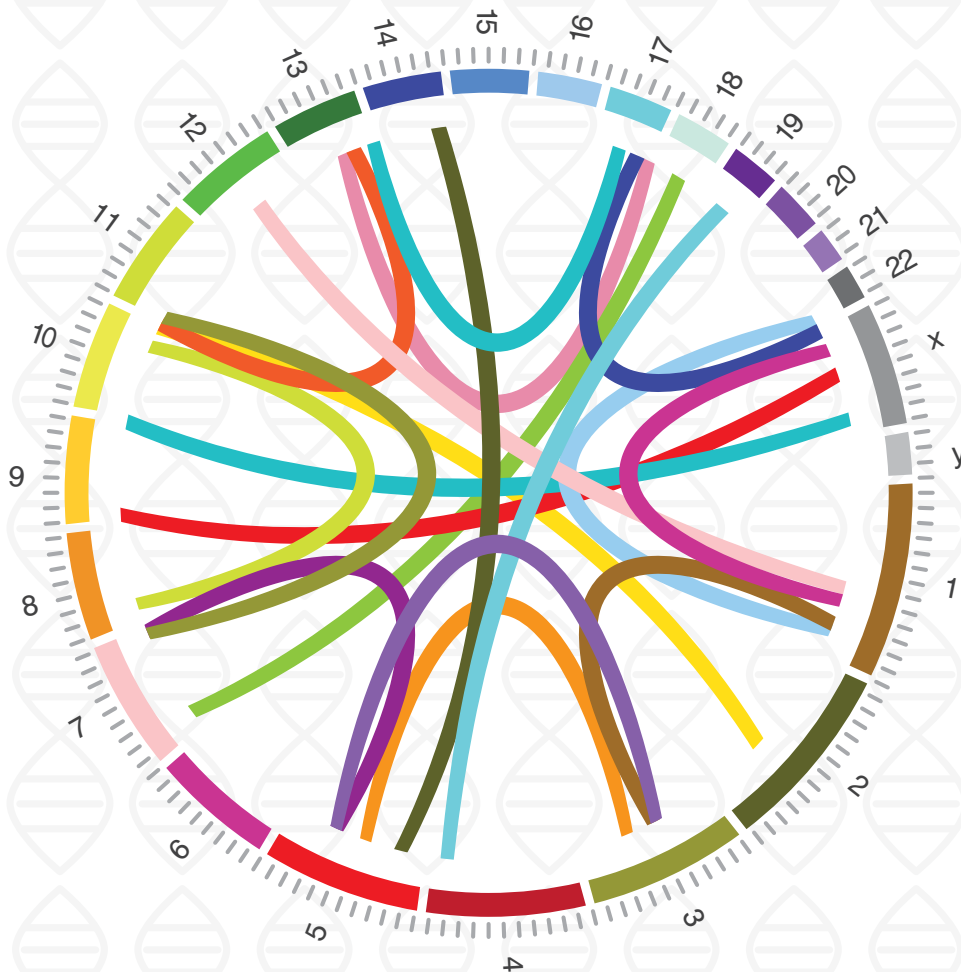


VIRTUAL



4^o

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
"ΔΙΕΡΕΥΝΩΝΤΑΣ ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ
ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ, ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΟΝΤΑΣ
ΤΑ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ"



20-21 Νοεμβρίου 2021

ΒΙΒΛΙΟ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ

VIRTUAL



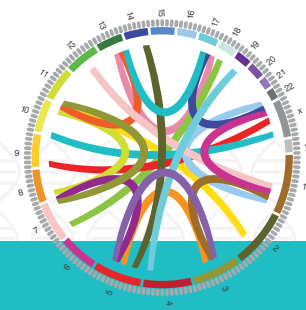
4^ο

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
"ΔΙΕΡΕΥΝΩΝΤΑΣ ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ
ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ, ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΟΝΤΑΣ
ΤΑ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ"



20-21 Νοεμβρίου 2021

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΕΑ01-ΕΑ06



20-21 Νοεμβρίου 2021

EA01. Ο ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΤΟΠΟΣ ΤΗΣ ΑΓΚΡΙΝΗΣ (AGRN), ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ, ΣΥΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

Τοπαλούδη Α.¹, Ζαγορίτη Ζ.², Flint A.C.¹, Martinez M.B.¹, Yang Z.¹, Τσέτσος Φ.³, Χρήστου Γ-Π.⁴, Λαγουμιντζής Γ.², Γιαννάκη Ε.⁵, Ζάμπα-Παπανικολάου Ε.^{4,6}, Τζάρτος Ι.⁷, Τσεκμεκίδου Ξ.⁸, Κώτσα Κ.⁸, Μαλτέζος Ε.⁹, Παπάνας Ν.⁹, Παπάζογλου Δ.⁹, Πασαδάκης Π.¹⁰, Ρουμελιώτης Α.¹¹, Ρουμελιώτης Σ.¹¹, Θεοδωρίδης Μ.¹⁰, Θώδης Η.¹⁰, Παναγιώτσης Σ.¹⁰, Γιώβος Ι.⁸, Stamatoyannopoulos J.¹², Πουλιάς Κ.², Κλέοπα Κ.^{4,13}, Τζάρτος Σ.^{2,14}, Γεωργίτση Μ.^{15*}, Πάσχου Π.^{1*}

¹ Department of Biological Sciences, Purdue University, West Lafayette, IN, United States, ² Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ρίο, Ελλάδα, ³ Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα, ⁴ The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia, Cyprus, ⁵ Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Γεώργιος Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, ⁶ Department of Neuroepidemiology and Centre for Neuromuscular Disorders, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics and Cyprus School of Molecular Medicine, Nicosia, Cyprus, ⁷ Τζάρτος Νευροδιαγνωστική, Αθήνα, Ελλάδα, ⁸ Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού-Διαβητολογικό Κέντρο, Α' Παθολογική Κλινική, ΓΠΝ ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, ⁹ Διαβητολογικό Κέντρο, Β' Παθολογική Κλινική, ΓΠΝ Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα, ¹⁰ Νεφρολογική Κλινική, ΓΠΝ Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα, ¹¹ Τμήμα Νεφρολογίας-Αρτηριακής Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική, ΓΠΝ ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, ¹² Departments of Medicine and Genome Sciences, University of Washington, Seattle, WA, United States, ¹³ Department of Neuroscience and Centre for Neuromuscular Disorders, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics and Cyprus School of Molecular Medicine, Nicosia, Cyprus, ¹⁴ Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Αθήνα, Ελλάδα, ¹⁵ Α' Εργαστήριο Ιατρικής Βιολογίας-Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

* Από κοινού συγγραφείς αλληλογραφίας

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

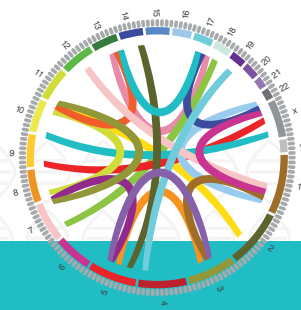
Η μυασθένεια είναι σπάνια αυτοάνοση νόσος που πλήττει τη νευρομυική σύναψη (ΝΜΣ). Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η γενετική βάση της νόσου εφαρμόζοντας την προσέγγιση της μελέτης συσχέτισης γονιδιωματικής κλίμακας μέσω ανάλυσης γενετικών δεδομένων του μεγαλύτερου πληθυσμιακού δείγματος που έχει αναλυθεί μέχρι σήμερα.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση τριών ομάδων δεδομένων γονιδιωματικής κλίμακας συνολικά 1401 μυασθενών και 3508 ατόμων ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων 211 μυασθενών και 1289 ατόμων ελέγχου Ελληνικής και Ελληνοκυπριακής καταγωγής. Πραγματοποιήθηκε στοχευμένη χαρτογράφηση στην περιοχή του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (γονίδια HLA), ανάλυση σε επίπεδο γονιδίων και εμπλουτισμού συνόλου γονιδίων σε ιστούς και εξετάστηκε η γενετική συσχέτιση της μυασθένειας με 13 αυτοάνοσες ασθένειες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αρχικά, επιβεβαιώθηκαν ήδη γνωστές συσχετίσεις γενετικών παραλλαγών με την μυασθένεια (TNFRSF11A, HLA). Ανάλυση σε επίπεδο γονιδίων κατέδειξε το γονίδιο AGRN, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη της ΝΜΣ



20-21 Νοεμβρίου 2021

αγκρίνη, ως ένα νέο τόπο γενετικής προδιάθεσης. Λεπτομερής χαρτογράφηση των γονιδίων HLA κατέδειξε δύο ανεξάρτητους τόπους: τον HLA-DRB1 και τον HLA-B. Επιμέρους αναλύσεις, διχοτομώντας το δείγμα ως προς την ηλικία έναρξης της μυασθένειας, επιβεβαίωσαν την ύπαρξη διαφορετικής γενετικής αρχιτεκτονικής μεταξύ πρώιμης (EOMG) και όψιμης μορφής της νόσου (LOMG). Η μυασθένεια παρουσιάζει γενετική συσχέτιση με το Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1), τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (ΡΑ), τη λεύκη όψιμης έναρξης και την Αυτοάνοση Θυρεοειδική Νόσο (ΑΘΝ). Μετα-ανάλυση διασταυρούμενων διαταραχών μεταξύ μυασθένειας και λοιπών αυτοάνοσων νοσημάτων κατέδειξε την ύπαρξη γενετικών τόπων κινδύνου με πλειοτροπικό χαρακτήρα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το γονίδιο της αγκρίνης αναδείχθηκε ως προδιαθεσικός γενετικός τόπος εμπλέκοντας, για πρώτη φορά στη μελέτη της γενετικής βάσης της μυασθένειας, μία πρωτεΐνη με άμεσο δομικό-λειτουργικό ρόλο στη ΝΜΣ. Μεταλλάξεις στο AGRN έχουν συσχετισθεί με το Συγγενές Μυασθενικό Σύνδρομο. Συνολικά, τα αποτελέσματα συνάδουν με προηγούμενες μελέτες που ανέδειξαν τον προδιαθεσικό ρόλο γονιδίων στη γενετική αιτιολογία τόσο της μυασθένειας γενικά όσο και της EOMG και LOMG νόσου. Η μυασθένεια συσχετίζεται γενετικά με το ΣΔΤ1, τη ΡΑ, τη λεύκη και την ΑΝΘ, γεγονός που καταδεικνύει ένα πιθανό κοινό γενετικό υπόβαθρο ή κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς στην αυτοανοσία.

EA02. ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΩΝΤΑΣ ΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΔΙΑΘΕΤΟΥΝ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ/ΩΟΘΗΚΩΝ

Αποστόλου Π., Καλφακάκου Δ., Δελλατόλα Β., Παπαθανασίου Α., Γιαννουκάκος Δ., Κωνσταντοπούλου Ε., Φωστήρα Φ.

Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής, ΙΠΡΕΤΕΑ, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος, Αθήνα, Ελλάδα

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η καταγραφή και ο χαρακτηρισμός γενετικών παραλλαγών σε γονίδια προδιάθεσης στον καρκίνο μαστού/ωοθηκών στον ελληνικό πληθυσμό και οι προεκτάσεις στην πρόληψη και τη θεραπεία.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Συνολικά επιλέχθηκαν, 2997 γυναίκες με διάγνωση κακοήθειας μαστού ή/και ωοθηκών και 111 άνδρες με καρκίνο μαστού. Η γονιδιακή ανάλυση πραγματοποιήθηκε με αλληλούχηση επόμενης γενιάς και περιελάμβανε την ανάλυση 42 γονιδίων. Η ανίχνευση μεγάλων γονιδιακών αναδιατάξεων πραγματοποιήθηκε με MLPA. Ανάλυση πολυμορφικών δεικτών χρησιμοποιήθηκε για την περαιτέρω διερεύνηση των επανεμφανιζόμενων γενετικών παραλλαγών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά ανιχνεύθηκαν 95 και 87 διακριτές παθογόνοι παραλλαγές στα γονίδια BRCA1 και BRCA2, αντίστοιχα, εκ των οποίων οι 18 και οι 11 ήταν επανεμφανιζόμενες. Στο γονίδιο BRCA1, η παθογόνος παραλλαγή c.5266dupC αποτελεί τη συχνότερη και ακολουθούν οι παραλλαγές c.5212G>A, c.5497G>A και c.181T>G. Αξιοσημείωτη είναι υψηλή συχνότητα πέντε μεγάλων γονιδιακών αναδιατάξεων στα γονίδια BRCA1 και BRCA2. Συγκεντρωτικά, 10 παραλλαγές έχουν χαρακτηριστεί ως ιδρυτικές για τον ελληνικό πληθυσμό στα γονίδια BRCA1 και BRCA2. Επιπρόσθετα, έχουν ταυτοποιηθεί 10 επανεμφανιζόμενες παραλλαγές στα



20-21 Νοεμβρίου 2021

γονίδια ATM, CHEK2, PALB2 και RAD51C, εκ των οποίων οι 5 είναι ιδρυτικές. Σε εξέλιξη είναι ο χαρακτηρισμός των υπολοίπων επανεμφανιζόμενων παραλλαγών στα προαναφερθέντα γονίδια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ελληνικός πληθυσμός παρουσιάζει γενετική ετερογένεια και χαρακτηρίζεται από ιδρυτικά φαινόμενα, με ιδιαίτερη γεωγραφική κατανομή. Η πληροφορία αυτή μπορεί να συμβάλει στο σχεδιασμό μιας ευρέως χρησιμοποιούμενης, γρήγορης και χαμηλού κόστους ανάλυσης, που θα χρησιμεύει σε διαγνωστικό επίπεδο, συμβάλλοντας στη βέλτιστη κλινική διαχείριση των ογκολογικών ασθενών και την πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου.

EA03. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΠΡΟΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ FMR1 ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΙΚΗ ΑΤΑΞΙΑ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ

Σεφεριάδη Μ.^{1*}, Καρτάνου Χ.^{1*}, Σοφοκλέους Χ.², Traeger-Συνοδινού Ι.², Κούτσης Γ.^{1*}, Καραδήμα Γ.^{*1}

¹Μονάδα Νευρογενετικής, Α΄ Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Αιγινήτειο», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

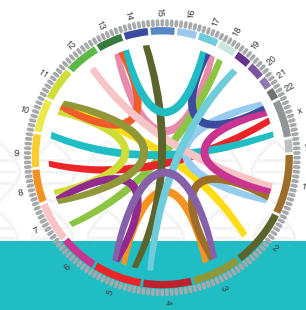
²Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ Χωρέμιο Ερευνητικό Εργαστήριο Νοσοκομείων Παιδών «Αγ. Σοφία»

*ίση συνεισφορά

Το σύνδρομο του εύθραυστου Χ που σχετίζεται με τρόμο/αταξία (FXTAS) είναι μια φυλοσύνδετη, νευροεκφυλιστική διαταραχή, όψιμης έναρξης, που οφείλεται σε επέκταση επαναλήψεων του τρινουκλεοτιδίου CGG στο γονίδιο FMR1, στο εύρος της προμετάλλαξης (55-200). Κλινικά, χαρακτηρίζεται πρωτίστως από αταξία βάδισης και τρόμο ενεργείας και δευτερευόντως από παρκινσονισμό, έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών και περιφερική πολυνευροπάθεια. Στα πλαίσια της μελέτης των κληρονομικών αταξιών, η παρούσα μελέτη έχει σκοπό να διερευνήσει τη συχνότητα και το γονοτυπικό και φαινοτυπικό προφίλ των φορέων της προμετάλλαξης του γονιδίου FMR1 σε έλληνες ασθενείς με παρεγκεφαλιδική αταξία όψιμης έναρξης.

Από μία ομάδα 454 ασθενών με αταξία, αρνητικών για SCA1, 2, 3, 6 και 7, επιλέχθηκαν 92 ασθενείς δείκτες. Όλες οι περιπτώσεις ακολουθούσαν τον φυλοσύνδετο τρόπο κληρονομής. Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε περιελάμβανε τη χρήση της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ακολουθούμενη από ηλεκτροφόρηση τριχοειδούς σε γενετικό αναλυτή.

Η προμετάλλαξη του γονιδίου FMR1 ανευρέθηκε σε δύο ασθενείς (2,2%) της μελέτης. Το ποσοστό αυτό βρίσκεται ελαφρώς πάνω από το εύρος που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία για ομάδες ασθενών με αταξία (0-1,9%). Και οι δύο θετικοί ασθενείς εμφάνιζαν παρεγκεφαλιδική αταξία και πολυνευροπάθεια. Ο ένας ασθενής παρουσίαζε παρκινσονισμό και γνωσιακή έκπτωση, ενώ ο άλλος εξωπυραμιδική συνδρομή. Συμπερασματικά, η προμετάλλαξη του γονιδίου FMR1 ανευρίσκεται σπάνια σε έλληνες ασθενείς με παρεγκεφαλιδική αταξία όψιμης έναρξης. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο γενετικός έλεγχος για FXTAS θα πρέπει πραγματοποιείται σε περιπτώσεις ασθενών με κληρονομούμενη αταξία, αρνητικών για SCA1, 2, 3, 6 και 7, σε περίπτωση κλινικής υποψίας. Τα ευρήματα της μελέτης αναμένεται να συμβάλλουν στην έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με FXTAS.



20-21 Νοεμβρίου 2021

ΕΑ04. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΓΟΝΟΤΥΠΟΥ ΚΑΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΪΝΩΜΑΤΩΣΗ ΤΥΠΟΥ 1

Γεωργαντά Ε-Μ., Σκουλάκης Ε.

Ινστιτούτο Βασιικής Βιοϊατρικής Έρευνας, Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών "Αλέξανδρος Φλέμιγκ"

Η Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1) είναι μια κληρονομική γενετική διαταραχή με μεγάλο εύρος συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων νευρολογικών και δερματικών ανωμαλιών και προδιάθεσης για νεοπλασία. Η NF1 προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της νευροϊνωμίνης (Nf1), χαρακτηρίζεται από μεγάλη κλινική ποικιλότητα, ενώ μέχρι σήμερα υπάρχουν ελάχιστες συσχετίσεις μεταξύ γονότυπου και φαινότυπου. Παρόλο που το 50-80% των προσβεβλημένων παιδιών παρουσιάζει ελλειμματική μάθηση, μνήμη και προσοχή, οι μηχανισμοί που διέπουν τις ποικίλες NF1-σχετιζόμενες γνωσιακές και συμπεριφορικές διαταραχές παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της νόσου στη μύγα *Drosophila melanogaster* έχουμε δείξει ότι η απώλεια του εξαιρετικά συντηρημένου ορθόλογου Nf1 γονιδίου (dNf1) οδηγεί σε μειωμένο μέγεθος της Δροσόφιλας και σε ελλειμματική μάθηση και μνήμη, προσομοιάζοντας συμπτώματα των ασθενών με NF1.

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η μοντελοποίηση της κλινικής ποικιλότητας της NF1 στη Δροσόφιλα και η συσχέτιση συγκεκριμένων μεταλλάξεων με συγκεκριμένους φαινότυπους, χρησιμοποιώντας διαφορετικά Nf1 μεταλλάγματα που μιμούνται ανθρώπινες μεταλλάξεις.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

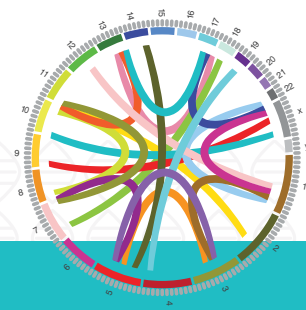
Καθιερωμένα πειράματα συμπεριφοράς στη Δροσόφιλα σε συνδυασμό με φαρμακολογικές, γενετικές και πρωτεομικές προσεγγίσεις, καθώς και τεχνικές απεικόνισης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Διαφορετικές μεταλλάξεις του Nf1 γονιδίου επηρεάζουν διακριτούς κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται σε συμπεριφορικές διαταραχές του μοντέλου και πιθανώς συμβάλλουν σημαντικά στην κλινική ποικιλότητα της NF1 ασθένειας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ταυτοποίηση γενετικών παραγόντων που τροποποιούν τους NF1 φαινότυπους θα συμβάλει στην κατανόηση της NF1 παθοφυσιολογίας και σε μια πιο εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση για τους ασθενείς.



20-21 Νοεμβρίου 2021

ΕΑ05. Η ΜΕΘΥΛΙΩΣΗ ΤΗΣ SIRT1 ΣΕ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΚΑ ΧΟΝΔΡΟΚΥΤΤΑΡΑ

Παπαγεωργίου Α-Α.¹, Παπαθανασίου Ι.^{1,2}, Τσέζου Α.^{1,2}

¹Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, Εργαστήριο Κυτταρογενετικής και Μοριακής Γενετικής, Λάρισα

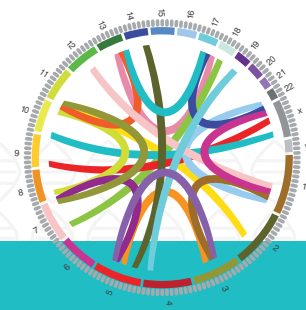
²Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, Εργαστήριο Βιολογίας, Λάρισα

Διερευνήθηκε ο ρόλος της μεθυλίωσης του γονιδίου της σιρτουίνης 1 (SIRT1) στην καταβολική δράση των οστεοαρθριτικών χονδροκυττάρων.

Πραγματοποιήθηκε προσδιορισμός των επιπέδων μεθυλίωσης του υποκινητή του γονιδίου της SIRT1 με Bisulfite Sequencing PCR (BSP) σε οστεοαρθρικά (ΟΑ) και φυσιολογικά χονδροκύτταρα. Η πρόσδεση του μεταγραφικού παράγοντα C/EBPα στον υποκινητή του γονιδίου της SIRT1 μελετήθηκε με ανοσοκαθίζηση χρωματίνης (Chromatin Immunoprecipitation, ChIP). Κατόπιν, πραγματοποιήθηκαν επιδράσεις με τον αναστολέα της μεθυλίωσης 5-aza-2'-deoxycytidine (5aza) ή/και siRNA έναντι της SIRT1 (siSIRT1) σε ΟΑ χονδροκύτταρα και μελετήθηκαν τα μεταγραφικά επίπεδα έκφρασης της SIRT1 και των καταβολικών ενζύμων MMP-1, MMP-9, ADAMTS-5 με real-time PCR, καθώς και τα πρωτεϊνικά επίπεδα της SIRT1 και τα επίπεδα ακετυλίωσης της υπομονάδας p65 του NF-κΒ με Western blot.

Από το BSP βρέθηκε υπερμεθυλίωση συγκεκριμένων CG δινοκυλεοτιδίων στον υποκινητή του γονιδίου της SIRT1, γεγονός που παρεμποδίζει την πρόσδεση του C/EBPα, όπως έδειξε η ChIP. Αναστολή της μεθυλίωσης με 5aza επέφερε αύξηση της έκφρασης της SIRT1 και μείωση τόσο των επιπέδων ακετυλίωσης του NF-κΒ p65 όσο και των μεταγραφικών επιπέδων των τριών καταβολικών ενζύμων. Κατόπιν διπλής επίδρασης (5aza+siSIRT1) η SIRT1 μειώθηκε ξανά, ενώ τα μεταγραφικά επίπεδα των τριών καταβολικών ενζύμων και τα επίπεδα ακετυλίωσης του NF-κΒ p65 φάνηκε να ανακάμπτουν.

Η μεθυλίωση του DNA ευθύνεται, εν μέρει, για τα μειωμένα επίπεδα έκφρασης της SIRT1 στην ΟΑ και ευνοεί τον εκφυλισμό του αρθρικού χόνδρου, καθώς φαίνεται ότι επηρεάζει το μονοπάτι SIRT1/NF-κΒ/MMPs, ADAMTS. Χημική αναστολή της μεθυλίωσης οδηγεί σε αύξηση της έκφρασης της SIRT1, η οποία μέσω αποακετυλίωσης του NF-κΒ ρυθμίζει τη μεταγραφή των καταβολικών αυτών ενζύμων.



20-21 Νοεμβρίου 2021

ΕΑ06. ΝΕΑ ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑΣ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΩΝ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΓΟΝΩΝ

Δραγώνα Ε., Τσερνίντσεβα Β., Παπαλουκά Χ., Κυριακάκη Μ., Γκάγκος Σ.

Εργαστήριο Γενετικής, Κέντρο Κλινικής, Πειραματικής Χειρουργικής και Μεταφραστικής Έρευνας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ)

Κυτταρογενετικές μέθοδοι βιολογικής δοσιμετρίας εφαρμόζονται κλινικά και επιδημιολογικά για τον προσδιορισμό γενοτοξικού φορτίου ατόμων και πληθυσμών που εμπλέκονται σε πυρηνικά ατυχήματα ή αντιμετωπίζουν οξεία ή χρόνια επαγγελματική έκθεση σε ιοντίζουσες ακτινοβολίες ή χημικούς γενοτοξικούς παράγοντες. Παρουσιάζουμε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, νέα μέθοδο μοριακής κυτταρογενετικής, η οποία βασίζεται στην τεχνολογία κλωνο-ειδικού τελομερικού CO-FISH (telomere-strand-specific Chromatid-Oriented Fluorescence In Situ Hybridization). Η μέθοδος απαιτεί ζωντανά κύτταρα περιφερικού αίματος ή άλλου ιστού, τα οποία έχουν πραγματοποιήσει δυο πλήρεις κυτταρικούς διπλασιασμούς σε κυτταρική καλλιέργεια παρουσία αναλόγων Θυμίνης και Κυτοσίνης. Σε συνδυασμό με φθορισμικό επιχρωματισμό μέσω ανάστροφου DAPI, επιτρέπει ταυτόχρονη ποσοτικοποίηση σε παρασκευάσματα μεταφασικών χρωμοσωμάτων: α) γονιδιωματικών ανταλλαγών μεταξύ αδελφών χρωματίδων, (Sister Chromatid Exchanges-SCE), β) ανταλλαγών τελομερικών αλληλουχιών μεταξύ αδελφών χρωματίδων (Telomeric Sister Chromatid Exchanges-TSCE) και γ) επιδιόρθωση μονόπλευρων διπλών θραύσεων του τελομερικού DNA με συντηρητική αντιγραφή. Η μέθοδος ανιχνεύει με μεγάλη ευαισθησία δραστηριοποίηση τριών διαφορετικών βιολογικών συστημάτων ανταπόκρισης σε βλάβες γονιδιωματικού και τελομερικού DNA, έχει σημαντικές ερευνητικές εφαρμογές στην έρευνα κατά του καρκίνου, μπορεί να αποτελέσει υπερευαίσθητη μέθοδο βιολογικής δοσιμετρίας της έκθεσης σε μεταλλαξιγόνους παράγοντες και αναμένεται ότι θα έχει άμεσες διαγνωστικές/προγνωστικές εφαρμογές σε αιματολογία-ογκολογία.

VIRTUAL



4^ο

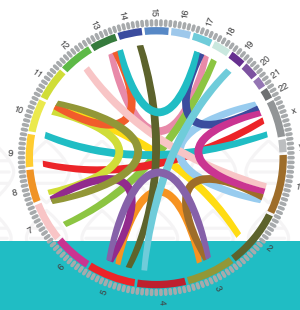
ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
"ΔΙΕΡΕΥΝΩΝΤΑΣ ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ
ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ, ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΟΝΤΑΣ
ΤΑ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ"



20-21 Νοεμβρίου 2021

e-Poster

EP01-EP49



20-21 Νοεμβρίου 2021

ΕΡ01. ΑΝΔΡΑΣ ΜΕ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΦΥΛΟΥ (46,XX ARREN)

Ζαχάκη Σ.¹, Κουβίδη Ε.¹, Τσιμέλα Χ.¹, Λάζαρος Λ.¹, Μανωλά Κ.², Dobrescu R.³, Τσώνη Θ.¹, Καρανδρέα Ε.¹, Καναβάκης Ε.¹, Μαύρου Α.¹

¹Genesis Genoma Lab, Γενετική Διάγνωση, Κλινική Γενετική & Έρευνα

²Εργαστήριο Υγειοφυσικής, Ραδιοβιολογίας & Κυτταρογενετικής, Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος»

³Medsana Medical Center SRL, Bucharest, Romania

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Το σύνδρομο αναστροφής φύλου 46,XX άρρεν (σύνδρομο De la Chapelle) είναι μια σπάνια φυλετική χρωμοσωμική ανωμαλία και συνδέεται με την ανδρική υπογονιμότητα. Περιγράφεται η περίπτωση ενός άρρενος ατόμου με καρύτυπο 46,XX.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Άνδρας 39 ετών παραπέμφθηκε για κυτταρογενετικό έλεγχο εξαιτίας πρωτοπαθούς υπογοναδισμού και υπογονιμότητας. Παρουσίαζε φυσιολογικά δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου, γυναικομαστία πρώτου βαθμού, μικρό μέγεθος όρχεων, υψηλές τιμές FSH και LH, φυσιολογικά επίπεδα οιστραδιόλης και προλακτίνης και ήταν υπό θεραπεία τεστοστερόνης. Πραγματοποιήθηκε κλασικός καρύτυπος σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος με ταινίες G και μελετήθηκαν 20 μεταφάσεις από 2 ανεξάρτητες καλλιέργειες. Ακολούθησε έλεγχος με τεχνικές μοριακής γενετικής (PCR, QFPCR) και FISH για την ανίχνευση του γονιδίου SRY και του κεντρομεριδίου του X χρωμοσώματος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο κλασικός καρύτυπος αποκάλυψε ότι όλες οι μεταφάσεις είχαν 46 χρωμοσώματα, με σύνθεση χρωμοσωμάτων του φύλου XX. Οι μοριακές τεχνικές επιβεβαίωσαν την παρουσία των δύο X φυλετικών χρωμοσωμάτων, έδειξαν την παρουσία του γονιδίου SRY, καθώς και την απουσία όλων των AZF υποπεριοχών. Η τεχνική FISH αποκάλυψε τη μετατόπιση του γονιδίου SRY στο βραχύ σκέλος του ενός X χρωμοσώματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το σύνδρομο αναστροφής φύλου 46,XX άρρεν είναι πολύ σπάνιο και λίγα περιστατικά έχουν δημοσιευτεί ως τώρα. Έφηβοι και ενήλικες άνδρες με χαρακτηριστικά του συνδρόμου αυτού πρέπει μετά τον κλασικό καρύτυπο να υποβάλλονται σε περαιτέρω εξειδικευμένο μοριακό έλεγχο. Η θεραπεία με χρήση τεστοστερόνης βελτιώνει την κλινική εικόνα, ενώ είναι απαραίτητη η γενετική καθοδήγηση για την απόκτηση παιδιού με άλλες μεθόδους, όπως η δωρεά σπέρματος.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP02. ΓΟΝΙΔΙΟ ANO5: ΣΥΜΠΛΗΡΩΝΟΝΤΑΣ ΤΟ ΠΑΖΛ ΤΩΝ ΖΩΝΙΑΙΩΝ ΜΥΪΚΩΝ ΔΥΣΤΡΟΦΙΩΝ (LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHIES, LGMDS)

Σβίγγου Μ.¹, Παπαδήμας Γ.³, Παπαδόπουλος Κ.³, Μαρινάκης Ν.¹, Σοφοκλέους Χ.^{1,2}, Traeger-Συνοδιού J.¹, Κέκου Κ.¹

¹Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», Αθήνα

²Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Μελέτης και Αντιμετώπισης Γενετικών και Κακοηθών Νοσημάτων της Παιδικής Ηλικίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα

³Α' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η προσέγγιση των υπολειπόμενων ζωνιαίων μυϊκών δυστροφιών παρουσιάζει δυσκολίες καθώς αποτελούν μια ετερογενή ομάδα 23 μέχρι σήμερα σπάνιων μορφών με παρόμοια κλινική εικόνα. Η (ανοκταμινοπάθεια) LGMDR12 είναι μια από τις συχνότερες μορφές και η μεγάλη κλινική ετερογένεια και τα μη ειδικά ευρήματα στη βιοψία μυός καθιστούν τη διάγνωση της νόσου μια τεράστια πρόκληση. Παρουσιάζονται ασθενείς με ευρύ φάσμα φαινοτύπων και παθογόνες παραλλαγές στο γονίδιο ANO5.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

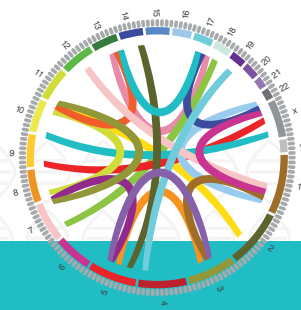
Δεκαέξι άτομα (9 ασθενείς αναφοράς και 7 συγγενείς) ηλικίας 10-62 ετών παραπέμφθηκαν για γενετική διερεύνηση φάσματος κλινικών εικόνων από ασυμπτωματική υπερ-CK-αιμία μέχρι προοδευτικά εξελισσόμενη κεντρομελική μυϊκή αδυναμία. Μετά από αρνητικό έλεγχο για ελλείψεις και διπλασιασμούς στο γονίδιο της δυστροφίνης πραγματοποιήθηκε Whole Exome Sequencing-WES ή ανάλυση του συνόλου ~4.500 γονιδίων που έχουν συσχετισθεί με νόσους (Clinical Exome Panel Sequencing-CES). Η βιοπληροφορική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τα συστήματα SOPHIA DDM και VarAFT και οι παραλλαγές αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια του ACMG.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο μοριακός έλεγχος αποκάλυψε 11 διαφορετικές παθογόνες παραλλαγές στο γονίδιο ANO5 εκ των οποίων 4 νέες, συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης του εξονίου 5. Η πλειοψηφία είναι παρερμηνεύσιμες (n=7) με συχνότερη την παθογόνο παραλλαγή c.2272C>T, p.(Arg758Cys). Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν σύνθετοι ετεροζυγώτες ενώ, μόλις 3 έφεραν ομόζυγη παθογόνο παραλλαγή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συστηματική χρήση τεχνικών αλληλούχησης επόμενης γενιάς τα τελευταία χρόνια αύξησε σημαντικά τη διαγνωστική απόδοση στο πεδίο των νευρομυϊκών παθήσεων συμπεριλαμβανομένων και των LGMD. Στο πλαίσιο αυτών των επιστημονικών εξελίξεων, η διάγνωση ασθενών με ανοκταμινοπάθεια, προσθέτει νέες πληροφορίες για την παθογένεια της νόσου και διευρύνει τη επιδημιολογική προσέγγιση της στον Ελλαδικό χώρο.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP03. ΙΣΟΔΙΚΕΝΤΡΙΚΟ Υ (idic Y) ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ (DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT/DSD)

Σελέντη Ν.¹, Τσαρουχά Χ.¹, Βελτρά Δ.¹, Σοφοκλέους Χ.^{1,2}, Κολιαλέξη Α.¹, Traeger-Συνοδινού J.¹

¹Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», Αθήνα

²Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Μελέτης και Αντιμετώπισης Γενετικών και Κακοηθών Νοσημάτων της Παιδικής Ηλικίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Οι διαταραχές ανάπτυξης του φύλου (Disorders of SexDevelopment - DSD) εμφανίζονται σε 1 στα 4.000 νεογνά και είναι δυνατόν να οφείλονται σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες, γονιδιακές βλάβες ή ορμονικές διαταραχές. Περιγράφεται νεογνό ηλικίας 5 ημερών που παραπέμφθηκε για γενετική διερεύνηση λόγω αμφίβολων έξω γεννητικών οργάνων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Κυτταρογενετική ανάλυση με ζώνωση G κατόπιν διενέργειας δύο ανεξάρτητων καλλιιεργειών λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και μοριακή μελέτη που περιελάμβανε απομόνωση DNA, PCR με εκκινητές για περιοχές του χρωμοσώματος Y, αλληλούχηση του γονιδίου καθορισμού του φύλου SRY και MLPA για την ποιοτική και ποσοτική μελέτη περιοχών από το χρωμόσωμα Y.

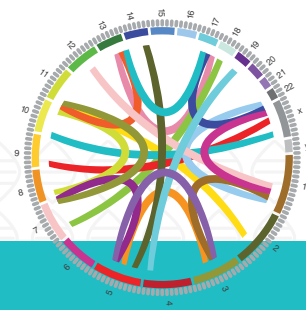
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η κυτταρογενετική ανάλυση 100 μεταφάσεων ανέδειξε την παρουσία δύο κυτταρικών σειρών, μιας με 45 χρωμοσώματα και απουσία του ενός φυλετικού χρωμοσώματος (45,X στις 77 μεταφάσεις) και μιας με 46 χρωμοσώματα, παρουσία ενός ισοδικεντρικού χρωμοσώματος Y [46,X,idic(Y)(q11.22) στις 23 μεταφάσεις]. Από τον μοριακό έλεγχο αναδείχθηκε:

- 1)παρουσία αλληλουχιών από τα βραχεία σκέλη του Y και SRY ελεύθερο αλλοιώσεων,
- 2)παρουσία τμήματος των μακρών σκελών και της περιοχής AZFa του παράγοντα αζωοσπερμίας AZF,
- 3)απουσία τμήματος των μακρών σκελών και των περιοχών AZFb και AZFc.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ένα από τα κυτταρογενετικά ευρήματα που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία σε περιπτώσεις DSD είναι η παρουσία ισοδικεντρικού Y και ταυτόχρονα κυτταρικής σειράς 45,X. Η παρουσία SRY δικαιολογεί αρρενοποίηση αλλά δεν διασφαλίζει την ολοκληρωμένη διαδικασία ανάπτυξης πρωτογενών και δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Σύμφωνα με τα εργαστηριακά ευρήματα και τα κλινικά στοιχεία (μικροπείσμος, παρουσία άρρενων γονάδων) το νεογνό παρακολουθείται από ενδοκρινολόγους και χειρουργούς για την διαχείριση της ανάπτυξης του με κοινωνικό φύλο άρρενος.



20-21 Νοεμβρίου 2021

ΕΡ04. ΔΥΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ: ΝΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ XRCC2 ΚΑΙ ΔΙΠΛΟΣ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΗΣ ΣΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ BRCA1 ΚΑΙ ATM

Κοντελής Β.¹, Τζέτη Μ.², Μουρμούρα Ε.¹, Μητράκος Α.², Παπαθανασίου Ι.¹, Πουλτσίδου Α.³, Τσέζου Α.¹

¹ Εργαστήριο Κυτταρογενετικής και Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Θεσσαλίας.

² Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

³ Χειρουργική Κλινική Παν/μίου Θεσσαλίας

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο καρκίνος του μαστού (ΚΜ) είναι ο συχνότερος τύπος καρκίνου στις γυναίκες. Το 5-10% των περιπτώσεων ΚΜ είναι κληρονομικού τύπου (HBOC). Τα γνωστά, μέχρι σήμερα, αλληλόμορφα εξηγούν περίπου το 35% του κινδύνου εμφάνισης κληρονομικού ΚΜ. Στην παρούσα εργασία περιγράφουμε την εμπειρία του Εργαστηρίου μας στην εφαρμογή αλληλούχισης επόμενης γενεάς (NGS) με πάνελ γονιδίων για την ανίχνευση μεταλλάξεων σε ασθενείς με κληρονομικό ΚΜ.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Έγινε λήψη περιφερικού αίματος από 170 άτομα που έπασχαν από ΚΜ, κατοίκων της Περιφέρειας Θεσσαλίας. Μελετήθηκαν 22 γονίδια που σχετίζονται με κληρονομικό ΚΜ, με εμπλουτισμό μέσω ανιχνευτών σχεδιασμένων για τις εξονικές αλληλουχίες του γονιδιώματος. Η αξιολόγηση των παραλλαγών πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό SureCall (Agilent Technologies), βάσεις δεδομένων και in-silico εργαλεία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

A) Γονίδιο XRCC2: c.96delC

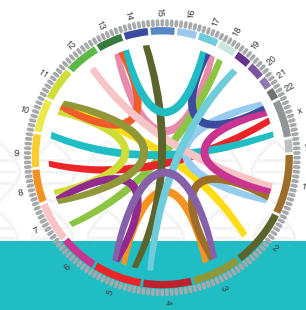
Έγινε γονιδιακός έλεγχος σε γυναίκα 47 ετών με διηθητικό καρκίνωμα πόρων και σε 5 μέλη της οικογένειάς της. Ανιχνεύθηκε η παθογόνος μετάλλαξη c.96delT στο γονίδιο XRCC2 που οδηγεί σε πρόωρο κωδικόνιο λήξης και σε πρωτεΐνη (p.F32fs) η οποία χάνει το μεγαλύτερο λειτουργικό της τμήμα. Η μετάλλαξη βρέθηκε στην κόρη και την αδερφή της ασθενούς.

B) Διπλοί ετεροζυγώτες για μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και ATM

Έγινε έλεγχος σε γυναίκα 58 ετών με διηθητικό πορογενές καρκίνωμα μαστού και οικογενειακό ιστορικό. Ο έλεγχος επεκτάθηκε και στους 2 γιούς της. Η γενετική ανάλυση ανέδειξε την ύπαρξη δύο παθογόνων μεταλλάξεων στα γονίδια BRCA1 (c.5497G>A) και ATM (c.67C>T) τόσο στην ασθενή, όσο και στον ένα από τους δύο γιούς της ενώ ο άλλος γιός έφερε μόνο την μία μετάλλαξη στο γονίδιο ATM (c.67C>T).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συμβολή των παραλλαγών του γονιδίου XRCC2 στον HBOC ποικίλλει μεταξύ μελετών. Μελέτες σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες ασθενών θα απαντήσουν για τον ακριβή ρόλο του XRCC2 στην κληρονομική βάση της νόσου. Περιπτώσεις διπλής ετεροζυγωτίας BRCA1 και άλλων γονιδίων (PALB2-CHEK2) είναι κοινές, ενώ διπλή ετεροζυγωτία με μετάλλαξη στο γονίδιο ATM είναι εξαιρετικά σπάνια.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP05. ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ LDLR ΣΤΗ Β.Δ ΕΛΛΑΔΑ

Κωστούλας Χ.¹, Μπούμπα Ι.¹, Σακάλογλου Π.¹, Λαδιάς Π.¹, Χατζή Ε.⁴, Λυμπερόπουλος Ε.², Μηλιώνης Χ.³, Γεωργίου Ι.¹

¹Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής στην Κλινική Πράξη, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

²Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

³Παθολογική κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

⁴Μονάδα Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία είναι η πιο συχνή κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού η οποία κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται συνήθως από την ύπαρξη μεταλλάξεων του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL). Ο σκοπός της εργασίας μας ήταν να καταγράψουμε και να ανιχνεύσουμε τις παθολογικές παραλλαγές του γονιδίου LDL οι οποίες έχουν μεγάλη συχνότητα εμφάνισης στον πληθυσμό της Βορειοδυτικής Ελλάδας.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

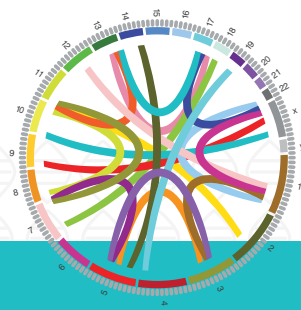
98 ασθενείς διαγνωσμένοι κλινικά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και καταγωγή από την Β.Δ Ελλάδα. Πραγματοποιήθηκε ενίσχυση και αλληλούχιση δύο κατευθύνσεων (Sanger sequencing) των εξωνίων του γονιδίου LDLR με τη χρήση ιντρονικών εκκινήτων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε 91 ασθενείς η κλινική διάγνωσης της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας επιβεβαιώθηκε με παθολογικές παραλλαγές στο γονίδιο LDLR. Οι 82 ασθενείς ήταν ετεροζυγώτες ενώ οι 2 ασθενείς ήταν ομοζυγώτες και οι 7 διπλοί ετεροζυγώτες. Καταγράφηκαν 13 συνολικά παθολογικές παραλλαγές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

6 παραλλαγές ευθύνονται για το >85% των ατόμων με FH στην Β.Δ Ελλάδα και εμφανίζουν γεωγραφική κατανομή κυρίως στους νομούς Ιωαννίνων, Πρεβέζης, Θεσπρωτίας και Κοζάνης. Η γνώση της περιοχής από την οποία κατάγεται ένα άτομο μας βοηθάει να διερευνήσουμε αρχικά συγκεκριμένα εξώνια στα πλαίσια της γενετικής διάγνωσης της νόσου.



20-21 Νοεμβρίου 2021

ΕΡ06. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΘΗΛΕΟΣ ΑΤΟΜΟΥ ΜΕ ΚΑΡΥΟΤΥΠΟ 46,XX,t(X;20)(p21;p12) ΚΑΙ ΥΠΕΡΣΚΑΙΜΙΑ

Τσαρουχά Χ., Σβίγγου Μ., Κοσμά Κ., Βελτρά Δ., Σελέντη Ν., Κέκου Κ., Σοφοκλέους Κ., Συνοδινού-Traeger I.
 Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Χωρέμιο Ερευνητικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Παιδών "Η Αγία Σοφία"

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Χρωμοσωμικές ανακατατάξεις που περιλαμβάνουν θραύση στην ταινία Χρ21 μπορεί να επηρεάσουν την έκφραση του γονιδίου της δυστροφίνης που εδράζεται στη ταινία αυτή. Παρουσιάζεται περίπτωση θήλεος ατόμου με αμοιβαία μετάθεση t(X;20)(p21;p12) και υπερσκαίμια.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

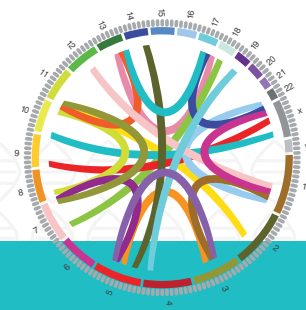
Θήλυ 5 ετών παρατέμφθηκε για γενετικό έλεγχο λόγω χαμηλού αναστήματος, υπολειπόμενης ανάπτυξης και ύπερσκαίμιας. Πραγματοποιήθηκε μελέτη καρυοτύπου σε 30 μεταφάσεις από δύο καλλιέργειες και η περιγραφή του καρυοτύπου έγινε σύμφωνα με το ISCN 2020. Παράλληλα, εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων CK, εφαρμόστηκε MLPA (MRC Holland MLPA kit, P034/35) για την διερεύνηση ελλείψεων ή διπλασιασμών στα 79 εξόνια του γονιδίου της δυστροφίνης. Ακολούθησε μοριακή μελέτη του προτύπου μεθυλίωσης του χρωμοσώματος καθώς και κυτταρογενετική ανάλυση περιφερικού αίματος και στους γονείς.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε όλες τις μεταφάσεις του δείγματος της ασθενούς παρατηρήθηκε καρυότυπος θήλεος με de novo φαινομενικά ισοζυγισμένη αμοιβαία μετάθεση μεταξύ των βραχέων σκελών ενός χρωμοσώματος Χ και ενός χρωμοσώματος 20 στα σημεία θραύσης Χρ21 και 20p12: 46,XX,t(X;20)(p21;p12)dn,. Από την μοριακή μελέτη αποκαλύφθηκε έλλειμμα του εξονίου 77 του γονιδίου της δυστροφίνης και επιλεκτικό πρότυπο απενεργοποίησης του χρωμοσώματος Χ (Χρα:Χμα ~98:2) στο περιφερικό αίμα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μετάθεση που παρατηρήθηκε περιλαμβάνει θραύση του χρωμοσώματος Χ στην ταινία Χρ21 και συγκεκριμένα στο εξόνιο 77 του γονιδίου της δυστροφίνης αναδεικνύει τη χρησιμότητα της μελέτης καρυοτύπου σε θήλεα άτομα με παρόμοια κλινική εικόνα. Φορείς χρωμοσωμικών ανακατατάξεων που επιφέρουν βλάβες σε γονίδια όπως το γονίδιο της δυστροφίνης μπορεί, σε συνδυασμό με επιλεκτική απενεργοποίηση του φυσιολογικού χρωμοσώματος Χ, να εκδηλώσουν συμπτώματα δυστροφιοπαθειών («manifesting carriers») συμπεριλαμβανομένης της υπερσκαίμιας.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP07. ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΑΠΟΒΛΗΘΕΝΤΑ ΕΜΒΡΥΪΚΟ ΙΣΤΟ ΑΠΟ ΔΙΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ

Τσαρουχά Χ.¹, Κουβίδη Ε.¹, Πάντου Α.¹, Σφακιανούδης Κ.², Καναβάκης Ε.¹, Μαύρου Α.¹

¹Genesis Genoma Lab, Γενετική διάγνωση, Κλινική Γενετική και Έρευνα, Αθήνα

²Κλινική «Γένεσις Αθηνών», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κλασικός καρυότυπος προϊόντων αποβολής ανιχνεύει χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε ποσοστό >50% των περιπτώσεων. Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζουμε τα ευρήματα της κυτταρογενετικής ανάλυσης σε προϊόν αποβολής από δίδυμη κύηση.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε κλασική κυτταρογενετική ανάλυση αποβληθέντος εμβρυϊκού ιστού από κύηση ηλικίας 8 εβδομάδων μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση. Η ηλικία της εγκύου ήταν 44 έτη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μελέτη κλασικού καρυότυπου εντόπισε δυο κυτταρικούς πληθυσμούς:

1. Σε 10 μεταφάσεις παρατηρήθηκε καρυότυπος 48,XX,+15,+16, δηλαδή καρυότυπος θήλεος με τρισωμία 15 και 16.
2. Σε 2 μεταφάσεις παρατηρήθηκε καρυότυπος 48,XY,+13,+15, δηλαδή καρυότυπος άρρενος με τρισωμία 13 και 15. Επιπλέον, ένα χρωμόσωμα 9 έφερε περικεντρική αναστροφή [inv(9)(p12q13)] η οποία θεωρείται πολυμορφικό εύρημα.

Σύμφωνα με τα κλινικά στοιχεία της εγκύου, το προς εξέταση δείγμα προήλθε από δίδυμη διχοριακή κύηση. Συνεπώς, φαίνεται ότι οι δυο διακριτοί πληθυσμοί που εντοπίστηκαν αντιστοιχούν σε δυο ξεχωριστά έμβρυα:

Έμβryo 1: Καρυότυπος θήλεος με τρισωμία 15 και 16: 48,XX,+15,+16

Έμβryo 2: Καρυότυπος άρρενος με περικεντρική αναστροφή σε ένα χρωμόσωμα 9, τρισωμία 13 και 15: 48,XY,inv(9)(p12q13),+13,+15

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο κλασικός καρυότυπος αποβληθέντων εμβρύων είναι πολύτιμος για τη διερεύνηση των αιτιών απώλειας κύησης. Εντοπίζει χαμηλό μωσαϊκισμό και περιπτώσεις απώλειας πολλαπλών εμβρύων με ποικιλία χρωμοσωμικών ανωμαλιών όπως η παρούσα. Πρόκειται για σπάνια περίπτωση όπου και τα δυο έμβρυα που μεταφέρθηκαν στη μήτρα της γυναίκας ήταν παθολογικά με διαφορετικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Τέτοιες περιπτώσεις αναδεικνύουν την αναγκαιότητα του προεμφυτευτικού ελέγχου με τον οποίο, αποφεύγεται η μεταφορά εμβρύων με παθολογικό καρυότυπο σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP08. Ο ΝΕΟΣ ΛΕΝΤΙΪΚΟΣ ΦΟΡΕΑΣ γ-ΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟ ΦΑΚΕΛΟ ΗF ΑΠΟΚΑΘΙΣΤΑ ΤΗΝ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΗ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΖΕΙ ΕΝΑ ΑΣΦΑΛΕΣ ΠΡΟΤΥΠΟ ΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗΣ

Τσεμπερά Ε.¹, Δρακοπούλου Ε.¹, Lederer C. W. ², Καλαφάτη Ε.¹, Schmidt M.³, Βαλάκος Δ.⁴, Βατσέλλας Γ. ⁵, Verhoeven E.^{6,7}, Ανάγνου Ν. Π. ¹

¹Εργαστήριο Κυτταρικής και Γονιδιακής Θεραπείας, Κέντρο Βασικής Ερευνας, Ιδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), Αθήνα

² Molecular Genetics Thalassaemia Department, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia, Cyprus and Cyprus School of Molecular Medicine, Nicosia, Cyprus

³ GeneWerk GmbH, Heidelberg, Germany

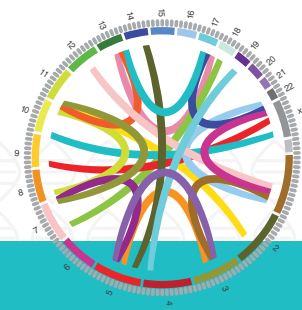
⁴ Κέντρο Βασικής Ερευνας, Ιδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), Αθήνα

⁵ Ελληνικό Κέντρο Γονιδιωματικής, Ιδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), Αθήνα

⁶ Centre International de Recherche en Infectiologie, Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM, U-1111, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), UMR 5308, Ecole Nonmale Supérieure de Lyon, Lyon, France

⁷ Université Côte d'Azur, INSERM U-1065, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire, Nice, France

Η β-θαλασσαιμία χαρακτηρίζεται από ποσοτικές μεταβολές της β-σφαιρίνης, και σοβαρή αναιμία. Η γονιδιακή θεραπεία με φορείς γ-σφαιρίνης βασιζόμενη στην ευεργετική δράση της HbF (α2γ2), δύναται να αποκαταστήσει την παθοφυσιολογία, αποτελώντας μία ριζική δια βίου προσέγγιση. Σκοπός. Η in vitro αξιολόγηση σε αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (CD34+) υγιών και θαλασσαιμικών ασθενών (β+ και βο), του λεντιϊκού φορέα γ-σφαιρίνης GGHI-mB-3D με το καινοτόμο στοιχείο του φακέλου ΗF, ο οποίος παρουσιάζει ηυξημένο τροπισμό προς τα κύτταρα-στόχους. Υλικά και μέθοδοι. Η μεταγωγή πραγματοποιήθηκε σε χαμηλή πολλαπλότητα μόλυνσης (MOI=25). Τα F-κύτταρα μετρήθηκαν με κυτταρομετρία ροής, ενώ ο αριθμός ιϊκών αντιγράφων/κύτταρο (VCN) υπολογίσθηκε με qPCR. Η βελτίωση της ερυθροποίησης τεκμηριώθηκε με τον προσδιορισμό των υποπληθυσμών των ερυθροβλαστών και ακολούθησε ανάλυση του μεταγραφώματος πριν και μετά τη μεταγωγή με RNASeq, και ανάλυση των θέσεων ενσωμάτωσης του ιού στο γονιδίωμα για την εκτίμηση της ασφάλειας. Αποτελέσματα. Η μεταγωγή οδήγησε σε σημαντική αύξηση των F-κυττάρων τόσο στους υγιείς ($14.2\% \pm 7.3$, $p=0.04$, $n=4$) όσο και στους θαλασσαιμικούς ασθενείς ($7.2\% \pm 5.0$, $p=0.04$, $n=5$) και συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση της ερυθροποίησης, μέσω αύξησης του αριθμού των ορθοχρωματικών και μείωσης των πολυχρωματικών ερυθροβλαστών, με VCN 0.9 ± 0.9 ($n=4$). Η ανάλυση μεταγραφώματος έδειξε ότι μετά τη μεταγωγή ο θαλασσαιμικός φαινότυπος συγκλίνει προς τον φυσιολογικό ιδίως στη βιοσύνθεση της αίμης και του κυτταρικού θανάτου μέσω TNFα, ενώ οι β+ και βο θαλασσαιμικοί φαινότυποι ανταποκρίνονται διαφορετικά. Η ανάλυση του γονιδιώματος δεν έδειξε σημαντική ενσωμάτωση του φορέα σε ογκογονίδια ή σε ρυθμιστικά ενεργές περιοχές. Συμπεράσματα. Ο νέος φορέας γ-σφαιρίνης αποτελεί ένα ασφαλές και βελτιωμένο εργαλείο για τη γονιδιακή θεραπεία της β-θαλασσαιμίας.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP09. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΑΛΛΑΓΗΣ rs7020782 ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΤΗΣ PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEIN-A (PAPP-A) ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΣΕ ΩΘΟΥΛΑΚΙΚΟ ΥΓΡΟ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΤΗΣ IVF

Γκέλης Κ.¹, Κωστούλας Χ.¹, Μπούμπα Ι.¹, Σακάλογλου Π.¹, Λάζαρος Λ.², Χατζή Ε.³, Γεωργίου Ι.¹

¹ Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής στην Κλινική Πράξη, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

² Genoma Lab, Γενετική Διάγνωση, Κλινική Γενετική & Έρευνα, Αθήνα

³ Τμήμα Ιατρικής Γενετικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, (ΠΓΝΙ), Ιωάννινα

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης της παραλλαγής rs7020782 (Ser1224Tyr) του γονιδίου της PAPP-A, μιας εκκρινόμενης μεταλλοπρωτεΐνης, με το μέγεθος των ωοθυλακίων και με τη συγκέντρωσή της στα ωοθυλακικά υγρά γυναικών που υπεβλήθησαν σε ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή κατόπιν πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας (IVF). Η PAPP-A είναι μια εκκρινόμενη μεταλλοπρωτεΐνη, με κύριο υπόστρωμα τις πρωτεΐνες της οικογένειας των IGFβPs (Insulin-like growth factor binding proteins), οι οποίες συμμετέχουν με καθοριστικό τρόπο σε διάφορα στάδια της ωοθυλακιογένεσης.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ο προσδιορισμός των γονοτύπων της παραλλαγής rs7020782 πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο αλληλούχισης κατά Sanger (83 δείγματα γυναικών). Επίσης, προσδιορίστηκε με την χρήση αυτόματου αναλυτή (KRYPTOR-BRAHMS), η συγκέντρωση της PAPP-A σε 200 ωοθυλακικά υγρά προερχόμενα από μεγάλα (≥ 18 mm), μεσαία (12-18 mm) και μικρά ωοθυλάκια (≤ 12 mm) γυναικών που υπεβλήθησαν σε IVF στο ΠΓΝΙ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στις γυναίκες που μελετήθηκαν, η κατανομή των γονοτύπων της rs7020782 ήταν η ακόλουθη: AA: 54.1%, AC: 29.2%, CC: 16.7%, με τις τελευταίες να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη συγκέντρωση της PAPP-A στα ωοθυλακικά υγρά τους, ανεξαρτήτως μεγέθους ωοθυλακίων. Όσον αφορά τις συγκεντρώσεις της PAPP-A, οι υψηλότερες εντοπίστηκαν σε ωοθυλακικά υγρά μεγάλων και μεσαίων ωοθυλακίων ενώ είναι σημαντικά μικρότερες στα μικρά ωοθυλάκια (585.22 ± 30.46 mU/l, 477.12 ± 32.31 mU/l, $p = 0.007$, 336.75 ± 21.22 mU/l αντίστοιχα).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η PAPP-A μπορεί να εμπλέκεται στην ωοθυλακιογένεση, ρυθμίζοντας την ωρίμανση των ωοθυλακίων και των ωαρίων, παίζοντας σημαντικό ρόλο στην έκβαση της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP10. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΛΙΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΛΗΠΤΟΓΕΝΕΣΗ

Γκιάκα Κ.¹, Μαλταμπέ Β.², Μπούμπα Ι.¹, Γεωργίου Ι.¹, Μαρκούλα Σ.^{1,3}

¹Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής στην Κλινική Πράξη, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

²Εργαστήριο Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

³Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η σχέση μεταξύ μη λειτουργικών διαύλων καλίου και επιληπτικών φαινοτύπων φαίνεται να αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τους επιληπτικούς ασθενείς. Τα γονίδια *KCNH2* και *KCNQ1*, κωδικοποιούν διαύλους καλίου και εκφράζονται σε περιοχές του εγκεφάλου που συνδέονται άμεσα με την επιληπτογένεση.

Σκοπός της παρούσας εργασίας αποτελεί η μελέτη της έκφρασης των παραπάνω γονιδίων στον ιππόκαμπο του εγκεφάλου ενήλικων επίμυων στα διάφορα στάδια της επιληπτογένεσης (λανθάνουσα φάση, πρώιμο και όψιμο στάδιο), έπειτα από την πρόκληση Status Epilepticus (SE).

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

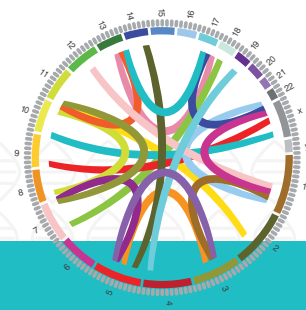
Χρησιμοποιήθηκαν ενήλικοι επίμυες στους οποίους εφαρμόστηκε το μοντέλο λίθιου-πιλοκαρπίνης για την πρόκληση SE. Δημιουργήθηκαν 3 πειραματικές ομάδες που αντιστοιχούν στα παραπάνω στάδια επιληπτογένεσης. Σε κάθε ομάδα μελέτης χρησιμοποιήθηκαν 5 επιληπτικά και 2 ζώα ομάδας ελέγχου. Ακολούθησε εξαγωγή RNA από τον ιππόκαμπο και real-time PCR.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Για το γονίδιο *KCNH2* δεν εντοπίζεται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα στάδια της επιληπτογένεσης. Όσον αφορά το γονίδιο *KCNQ1* παρατηρείται σημαντική διαφορά ανάμεσα στα διάφορα στάδια της επιληπτογένεσης. Ειδικότερα, κατά τη λανθάνουσα φάση η έκφραση του γονιδίου μειώνεται σημαντικά ($0,017 \pm 0,004$), ακολουθώντας μια ιδιαίτερη αύξηση ($3,629 \pm 0,329$) στη διάρκεια του πρώιμου σταδίου (συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου του ίδιου σταδίου και με τα επιληπτικά ζώα της λανθάνουσας φάσης). Τέλος, στο όψιμο στάδιο, η έκφραση εντοπίζεται σε χαμηλά επίπεδα ($1,514 \pm 0,107$), χωρίς να προσεγγίζει όμως τα αρχικά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας οι επιληπτικές κρίσεις φαίνεται να επηρεάζουν και να τροποποιούν τις δομικές και λειτουργικές ιδιότητες του ιοντικού διαύλου καλίου (γονίδιο *KCNQ1*) ακόμα και υπό την απουσία κάποιου πρωταρχικού ελλείμματος στο κανάλι, γεγονός που ενδεχομένως να οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία στην πρόκληση κρίσεων.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP11. ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ ΛΟΓΩ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ 21-ΥΔΡΟΞΥΛΑΣΗΣ: ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ CYP21A2

Φυλακτού Ε., Μερτζανιάν Α., Χαρμανδάρη Ε., Κανακά-Gantenbein Χρ., Σερτεδάκη Α.,

Εργαστήριο Μοριακής Ενδοκρινολογίας, Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων (ΣΥΕ) λόγω ανεπάρκειας του ενζύμου της 21-υδροξυλάσης κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε παθολογικές παραλλαγές του γονιδίου CYP21A2. Η κλινική εικόνα των ασθενών καθορίζεται από το βαθμό της δραστηρότητας της 21-υδροξυλάσης (κλασσική και μη κλασσική μορφή). Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση των αποτελεσμάτων της μοριακής διερεύνησης του γονιδίου CYP21A2 σε 500 παραπομπές: 470 με υποψία ΣΥΕ-ομάδα Α (και γονείς όταν ήταν διαθέσιμοι) και 30 στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου-ομάδα Β), σε διάστημα 4 ετών.

ΜΕΘΟΔΟΙ

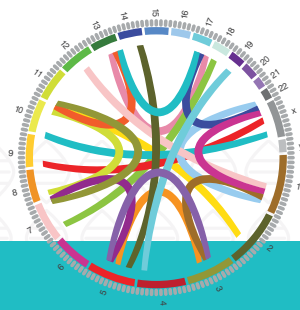
Το DNA υποβλήθηκε σε εκλεκτικό πολλαπλασιασμό του γονιδίου CYP21A2 έναντι του ψευδογονιδίου CYP21A1P και σε αλληλούχηση κατά Sanger. Εφαρμόσθηκε επίσης η μέθοδος MLPA στις περιπτώσεις με ένδειξη διπλασιασμού/απάλειψης γονιδίου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην ομάδα Α ανιχνεύθηκαν 29% ομοζυγώτες/σύνθετοι ετεροζυγώτες της κλασσικής και μη κλασσικής μορφής ΣΥΕ και 39% ετεροζυγώτες ενώ στο 32% δεν ανιχνεύθηκε καμία παθολογική παραλλαγή. Οι πιο συχνές παθολογικές παραλλαγές που ανιχνεύθηκαν ήταν: p.P30L, IVS2-13A/C>G, p.I172N, p.V281L, p.P453S, και c.*13G>A. Επίσης στο 2,1% ανιχνεύθηκε η παθολογική παραλλαγή p.Q318X με διπλασιασμό του γονιδίου (χωρίς επίπτωση στο γονότυπο). Στην ομάδα Β ανιχνεύθηκε μια παθολογική παραλλαγή σε ποσοστό 16,6%.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο χρυσός κανόνας για την ανάλυση του γονιδίου CYP21A2 παραμένει η αλληλούχηση κατά Sanger σε συνδυασμό με το MLPA, στον εξεταζόμενο και τους γονείς του, λόγω της πολυπλοκότητας του γονιδίου και της υψηλής ομολογίας του με το ψευδογονίδιο (98% στα εξώνια και 96% στα εσώνια). Ο ακριβής προσδιορισμός του γονότυπου είναι σημαντικός για την επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης και της σωστής γενετικής καθοδήγησης της οικογένειας.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP12. ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΣΤΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ C4A, CSMD1 ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Χατζημανώλης Α.^{1,2}, Στεφανής Ν.^{1,2}, Γαζούλη Μ.³

¹ Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο;

² Κέντρο Νευροεπιστημών, Ίδρυμα Θεόδωρου-Θεοχάρη Κότσικα

³ Εργαστήριο Βιολογίας, Τμήμα Βασικών Ιατρικών Επιστημών, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Μελέτες γενετικής συσχέτισης κατόπιν σάρωσης του γονιδιώματος (GWAS) στη σχιζοφρένεια, έχουν αναδείξει ισχυρές γενετικές συσχέτισεις με τον παράγοντα C4 του συμπληρώματος αλλά και του πρωτεϊνικού αναστολέα του CSMD1. Υπερέκφραση της ισομορφής C4A έχει εντοπιστεί στον προμετωπιαίο εγκεφαλικό φλοιό ασθενών με σχιζοφρένεια, η οποία οφείλεται στην παρουσία απλοτύπων στο γονίδιο C4A. Επίσης, το γονίδιο CSMD1 έχει συνδεθεί γενετικά με νοητικές δυσλειτουργίες. Στην παρούσα μελέτη, εξετάστηκαν τα επίπεδα της γονιδιακής έκφρασης των γονιδίων C4A και CSMD1 στο περιφερικό αίμα ασθενών με σχιζοφρένεια, οι οποίοι δεν έχουν εκτεθεί σε φαρμακοθεραπεία, και υγιών μαρτύρων. Επιπρόσθετα, μελετήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ γονιδιακής έκφρασης και της παρουσίας νοητικών ελλειμμάτων.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

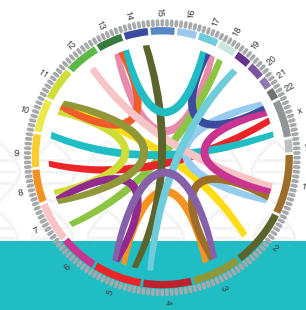
Τα επίπεδα έκφρασης (mRNA) των γονιδίων C4A και CSMD1 εξετάστηκαν σε 76 ασθενείς με σχιζοφρένεια και 48 υγιείς μάρτυρες, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο PCR πραγματικού χρόνου (real-time PCR). Ο προσδιορισμός των C4A απλοτύπων πραγματοποιήθηκε με κατάλληλα εργαλεία βιοπληροφορικής (genotype imputation). Οι νοητικές λειτουργίες των ασθενών αξιολογήθηκαν με τη διαδομένη κλίμακα εξέτασης νοημοσύνης WAIS-IV. Διαφορές στα επίπεδα mRNA ελέγχθηκαν με τη στατιστική δοκιμασία Mann-Whitney U-test και μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκαν για τον έλεγχο συσχετίσεων με την επίδοση στη νοητική λειτουργία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα CSMD1 mRNA στους ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς. Επίσης, οι ασθενείς που φέρουν τον C4A απλότυπο που έχει συσχετιστεί με αυξημένη γενετική προδιάθεση για σχιζοφρένεια παρουσιάζουν υψηλότερη έκφραση του C4A mRNA. Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ υψηλότερων επιπέδων CSMD1 mRNA και ελλειμμάτων στον αντιληπτικό συλλογισμό, την εργαζόμενη μνήμη και το συνολικό δείκτη IQ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπεραίνουμε πως τα γονίδια C4A, CSMD1 του συμπληρώματος αποτελούν γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες για τη σχιζοφρένεια και υποστηρίζουν το ρόλο του CSMD1 σε βιολογικούς μηχανισμούς που ρυθμίζουν τη νοητική ικανότητα.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP13. FIRST CASE OF LOXHD1-ASSOCIATED NON-SYNDROMIC HEARING LOSS REVEALED IN A GREEK FAMILY BY CLINICAL EXOME SEQUENCING

Vasiageorgi A., Dounavi N., Yfanti C., Iliopoulou P., Louizou E.

Department of Molecular Genetics, Bioatriki S.A.

AIM

This is a case study of an 8-year old boy of a twin pregnancy with no family history of consanguinity, who was referred to our laboratory for clinical exome testing to investigate the genetic cause of nephrotic syndrome.

MATERIALS AND METHODS

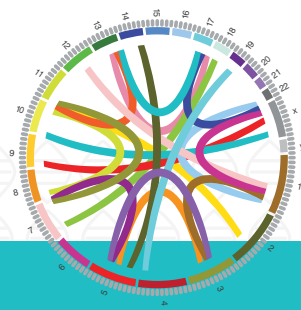
Clinical Exome Sequencing (CES) was performed using the Sophia Genetics Protocol on a MiSeq Illumina platform and the results were analyzed through the Sophia DDM software.

RESULTS

The CES analysis revealed no Nephrotic Syndrome associated mutations, however two heterozygous single nucleotide substitutions were identified, c.3169C>T (p.Arg1057*) and c.4480C>T (p.Arg1494*), on LOXHD1 gene (OMIM_613072) located on chromosome 18. Both mutations were classified as pathogenic and result in a premature stop codon leading to protein truncation. The mutations were confirmed by testing the parents, who were found to be carriers.

CONCLUSIONS

Our patient was incidentally found to be a compound heterozygote of two pathogenic mutations on LOXHD1 gene, a finding that was not connected to the reason of referral. Mutations on LOXHD1 (Lipoxygenase homology domains 1) gene have been shown to cause a type of autosomal recessive non-syndromic hearing loss, with age of onset being 7 to 8-years, which progresses to moderate or severe hearing loss during adulthood. Upon revealing the results to the parents of the proband, they then stated that their child was already followed up by a specialist due to hearing problems. Our study aims to emphasize the need of a detailed medical history report prior to genetic testing with CES, but also the importance of in-depth bioinformatics analysis for clinical exome sequencing interpretation.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP14. ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΤΗΣ ΙΝΟΚΥΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΣΗΣ ΝΕΑΣ ΓΕΝΙΑΣ: ΑΝΑΛΥΣΗ 2.172 ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Ηλιοπούλου Π., Βασιαγεώργη Α., Υφαντή Χ., Τσιρτσάκη Α., Λουίζου Ε.

Τμήμα Μοριακής Γενετικής, Βιοϊατρικής Α.Ε.

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η καταγραφή του φάσματος των μεταλλάξεων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης στο γενικό πληθυσμό με τη χρήση της αλληλούχισης νέας γενιάς (Next Generation Sequencing).

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

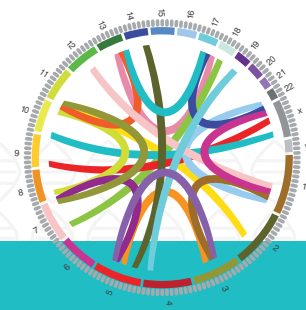
Μελετήθηκε συνολικός αριθμός 2.172 ατόμων που παραπέμφθηκαν στο εργαστήριό μας στα πλαίσια προγεννητικού ελέγχου, σε διάρκεια επτά ετών (2014-2021). Για τον πολλαπλασιασμό του γονιδίου της κυστικής ίνωσης CFTR (OMIM_602421) χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο DEVYSER CFTR (CE-IVD) και η πλήρης αλληλούχιση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της πλατφόρμας Illumina MiSeq. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού Sophia DDM και η κατηγοριοποίηση των μεταλλάξεων έγινε με τη βοήθεια των βάσεων δεδομένων: CFTR2, ClinVar και Varsome.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στα 2.172 περιστατικά, ανιχνεύθηκαν συνολικά 347 νουκλεοτιδικές αλλαγές εκ των οποίων οι 74 (21.3%) θεωρούνται παθογόνες (CF causing) με συχνότερη τη μετάλλαξη c.1521_1523delCTT (p.Phe508del). Το 42.1% (146 περιστατικά) αφορά αλλαγές του γονιδίου CFTR που σχετίζονται με την εκδήλωση άτυπων μορφών της νόσου (CFTR-Related Disorders), με επικρατέστερη την c.2991G>C (p.Leu997Phe) στο εξώνιο 19. Επιπλέον 47 νουκλεοτιδικές αλλαγές (13.5%) κατηγοριοποιήθηκαν ως ποικίλης κλινικής σημασίας (Varying clinical consequences) αφού αν συνδυαστούν με άλλη παθολογική μετάλλαξη μπορούν να προκαλέσουν εκδήλωση ή μη της νόσου. Τέλος, 80 νουκλεοτιδικές αλλαγές (23.1%) θεωρήθηκαν άγνωστης κλινικής σημασίας (VUS) εφόσον δεν έχουν χαρακτηριστεί στις βάσεις δεδομένων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ετερογένεια της νόσου στον ελληνικό πληθυσμό καθιστά τη καταγραφή και κατηγοριοποίηση των μεταλλάξεων του γονιδίου CFTR ιδιαίτερα σημαντική. Παράλληλα υποδεικνύεται η χρησιμότητα της τεχνολογίας NGS ως το χρυσό εργαλείο για τον καλύτερο εντοπισμό των φορέων της νόσου.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP15. PRECISE BREAKPOINT DETERMINATION ON THE CDKL5 GENE BY OPTICAL GENOME MAPPING IN A GIRL WITH EARLY-ONSET EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY

Anagnostopoulou K.¹, Spanou M.², Giorgi M.², Kontos H.¹, Rapti S.M.³, Tsitsopoulos S.⁴, Dinopoulos A.²

¹Genomedica S.A. Genetics Laboratory, Piraeus,

²3rd Department of Pediatrics, University Hospital "Attikon", Athens,

³Faculty of Medicine, University of Iceland, ⁴Medomix IKE, Athens

⁴Medomix IKE, Athens

AIM

Pathogenic variants in the CDKL5 gene are responsible for X-linked dominant severe early-onset epileptic encephalopathy. We present a 9-year-old girl with intractable seizures since the age of 3 months, with karyotype: 46,X,t(X;2)(p22;p25.1)dn. Further genetic analysis, CMA and WES did not reveal any other pathogenic alterations.

MATERIALS AND METHODS

Optical genome mapping (OGM) was used to determine the precise breakpoints on chromosomes 2 and X. Ultra-long molecules of gDNA were isolated from peripheral blood, followed by tagging and optical image analysis processing in the Saphyr instrument of Bionano Genomics. A de novo genome assembly was used to identify SV (>500bp), while depth of coverage was used to find CNV (>500kbp). The experimental procedure was performed by Bionano Genomics in France.

RESULTS

OGM specified the precise breakpoints (Xp22.13 and 2p25.2) and revealed that Xp22.13 breakpoint interrupts the CDKL5 gene.

CONCLUSIONS

OGM provided important insight into the girl's phenotype revealing CDKL5 disruption due to a balanced de novo reciprocal translocation [46,X,t(X;2)(p22.13;p25.2)]. OGM has been considered as a next-generation cytogenomics tool unraveling complex genetics events where karyotype and CMA have limitations. Our case, further supports that those newer technologies can identify precise genomic variants, permitting genotype-phenotype correlations.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP16. Η ΝΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑΓΗ A30G ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ SNCA ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ PARKINSON

Αλεφάντη Ι.¹, Κορός Χ.², Καρτάνου Χ.¹, Μανιάτη Μ.³, Σιμιτσή Α.², Μπουγέα Α.², Πόταγας Κ.², Παπαγεωργίου Σ.², Μπόζη Μ.⁴, Πάνας Μ.¹, Βουμβουράκης Κ.⁴, Στεφανής Λ.^{2,3*}, Καραδήμα Γ.^{1*}, Κούτσης Γ.^{1*}

¹Μονάδα Νευρογενετικής, Α΄ Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Αιγινήτειο», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

²Α΄ Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Αιγινήτειο», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

³Εργαστήριο Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων, ΙΙΒΕΑΑ

⁴Β΄ Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Αττικόν», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

*Ίση συνεισφορά

Οι κληρονομικές μορφές αποτελούν το 10% της νόσου του Parkinson (PD). Στον ελληνικό πληθυσμό η μεταλλαγή p.A53T είναι η μοναδική που έχει ανιχνευτεί μέχρι τώρα στο γονίδιο SNCA και είναι υπεύνηνη για αυτοσωμική επικρατή μορφή της νόσου. Πρόσφατα, ταυτοποιήθηκε η p.A30G στο γονίδιο SNCA σε Έλληνες ασθενείς με αυτοσωμική επικρατή PD. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η περαιτέρω διερεύνηση της συχνότητας της νέας αυτής μεταλλαγής σε Έλληνες ασθενείς με PD.

Συνολικά μελετήθηκαν 270 ασθενείς-δείκτες με φαινότυπο συμβατό με PD. Οι ασθενείς προέρχονταν από τη Μονάδα Νευρογενετικής της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ καθώς και από τα Ιατρεία Νόσου Πάρκινσον και Κινητικών Διαταραχών της Α΄ και Β΄ Νευρολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ. Η γονοτύπηση πραγματοποιήθηκε με PCR-RFLPs και αλληλούχηση κατά Sanger.

Η μεταλλαγή p.A30G ταυτοποιήθηκε σε δύο ασθενείς-δείκτες (0,7%) με ιστορικό αυτοσωμικής επικρατούς PD. Στην πρώτη οικογένεια ανευρέθηκαν τρεις φορές της μεταλλαγής εκ των οποίων ο ένας ήταν συμπτωματικός (Η.Ε.: 56 έτη). Η κλινική του εικόνα χαρακτηριζόταν από Παρκινσονισμό με χαρακτηριστικές διακυμάνσεις στην κινητικότητα παρά την αρχικά καλή ανταπόκριση στη λεβοντόπα, αλλά και προεξάρχουσα μη-κινητική συμπτωματολογία, όπως ήπια νοητική έκπτωση και RBD. Στη δεύτερη οικογένεια, η συμπτωματική φορέας (Η.Ε.: 50 έτη) εμφάνιζε έντονες ψυχιατρικές εκδηλώσεις παράλληλα με τον Παρκινσονισμό.

Συμπερασματικά, η μεταλλαγή p.A30G του γονιδίου SNCA φαίνεται να έχει αξιοσημείωτη συχνότητα στον ελληνικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματά μας βρίσκονται σε συμφωνία με την αρχική μελέτη και δηλώνουν ότι σε Έλληνες ασθενείς με επικρατή αυτοσωμική κληρονομικότητα PD, ο γενετικός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει και την p.A30G.

(Με την υποστήριξη του Εθνικού Δικτύου Έρευνας Νευροεκφυλιστικών Παθήσεων, ΕΔΙΑΝ)



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP17. ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΦΥΛΟΥ ΚΑΙ ΔΥΣΤΡΟΦΙΝΟΠΑΘΕΙΑ ΣΕ ΑΤΟΜΟ ΜΕ ΚΑΡΥΟΤΥΠΟ 46,XY

Βελτρά Δ.¹, Σβίγγου Μ.¹, Μαρινάκης Ν.¹, Κοσμά Κ.¹, Σοφοκλέους Χ.^{1,2}, Κέκου Κ.¹, Traeger-Συνοδινού J.¹

¹Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», Αθήνα

²Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Μελέτης και Αντιμετώπισης Γενετικών και Κακοηθών Νοσημάτων της Παιδικής Ηλικίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Περιγράφεται περίπτωση βρέφους δύο μηνών που παραπέμφθηκε για γενετικό έλεγχο για διαταραχές διαφοροποίησης του φύλου (DSD) και ήπια αυξημένη CPK.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Το βρέφος εμφάνιζε αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα και υποπλαστική μήτρα, και η ιστολογική ανάλυση γονάδων κατέδειξε οζίδια από κύτταρα Sertoli σε έδαφος μη κατελθόντων όρχεων. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης, θυλακιοτρόπου ορμόνης, τεστοστερόνης, προλακτίνης, οιστραδιόλης, 17-υδροξυπρογεστερόνης, μειωμένη κορτιζόλη και ήπια αυξημένη CPK. Ο καρυότυπος περιφερικού αίματος ήταν 46,XY και ο μοριακός έλεγχος για μικροελλείμματα του χρωμοσώματος Y, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου καθορισμού του φύλου SRY, ήταν αρνητικός. Η αλληλούχηση του γονιδίου του υποδοχέα των ανδρογόνων (Androgen Receptor, AR), παραλλαγές του οποίου έχουν συσχετισθεί με αναστροφή φύλου δεν ανέδειξε βλάβες. Ακολούθησε ανάλυση όλων των εξωνικών περιοχών του ανθρώπινου γονιδιώματος (Whole Exome Sequencing-WES) και η βιοπληροφορική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τα συστήματα SOPHIA DDM, VarAFT και VarSome Clinical και οι παραλλαγές αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια του ACMG.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αποκαλύφθηκε η παθογόνος παραλλαγή DHX37:c.923G>A που έχει αναφερθεί ξανά στη διεθνή βιβλιογραφία σε ασθενείς με 46,XY δυσγενεσία γονάδων. Επίσης αποκαλύφθηκε έλλειμμα των εξωνίων 44-45 στο γονίδιο DMD που με καρυότυπο 46,XY είναι συμβατό με δυστροφινοπάθεια τύπου Becker.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το βρέφος, το οποίο αναπτύσσεται με κοινωνικό φύλο θήλεος, θα πρέπει λόγω του συμβατού με άρρεν άτομο γενετικού προφίλ να παρακολουθείται συστηματικά από νευρολόγο και καρδιολόγο για πιθανές επιπλοκές από το μυϊκό σύστημα και τη καρδιά. Η περίπτωση αυτή αποτελεί τη μοναδική περίπτωση ατόμου με DSD και δυστροφινοπάθεια τύπου Becker στη βιβλιογραφία.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP18. Η ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ CNVs ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΑΛΛΗΛΟΥΧΗΣΗΣ ΕΠΟΜΕΝΗΣ ΓΕΝΙΑΣ ΣΥΜΒΑΛΕΙ ΣΤΗΝ ΑΠΟΣΑΦΗΝΙΣΗ ΣΠΑΝΙΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Τηλέμης Φ.Ν.^{1,2}, Μαρινάκης Ν.¹, Κοσμά Κ.¹, Traeger-Συνοδινού J.¹

¹Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», Αθήνα

²Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Μελέτης και Αντιμετώπισης Γενετικών και Κακοηθών Νοσημάτων της Παιδικής Ηλικίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η ανάπτυξη των τεχνολογιών αλληλούχησης επόμενης γενιάς άλλαξε δραματικά το πεδίο της κλινικής-μοριακής διαγνωστικής, καθώς μέσω αυτών διαγιγνώσκεται μεγάλο ποσοστό ασθενών με σπάνια γενετικά νοσήματα. Πλέον, η ανίχνευση και CNVs από δεδομένα NGS, με τη χρήση βιοπληροφορικών αλγορίθμων, καθιστά εφικτή την εύρεση ποσοτικών παραλλαγών (ελλείμματα/διπλασιασμοί), συνεισφέροντας περαιτέρω στη διευκρίνιση των γενετικών αιτιών των ασθενών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

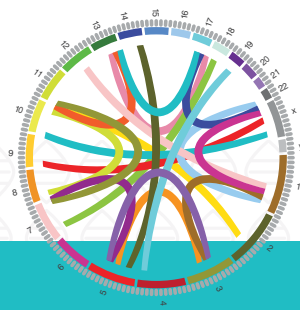
Ασθενής με πολυδακτυλία και ήπια ψυχοκινητική υστέρηση παραπέμφθηκε στο Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής. Έπειτα από λήψη ιστορικού, παροχή γενετικής συμβουλευτικής και υπογραφή συγκατάθεσης πραγματοποιήθηκε Whole Exome Sequencing/WES. Η βιοπληροφορική επεξεργασία των δεδομένων διενεργήθηκε με τα εργαλεία VarAFT και Franklin, σε συνδυασμό με την εφαρμογή του αλγορίθμου ExomeDepth για τον προσδιορισμό των ποσοτικών παραλλαγών. Όλες οι παραλλαγές αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τα ACMG κριτήρια.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ανιχνεύθηκε σε ομοζυγωτία ένα παθογόνο έλλειμμα 10 βάσεων c.895_904del στο εξώνιο 12 του γονιδίου IQCE. Το γονίδιο IQCE σχετίζεται με την εμφάνιση του υπολειπόμενου νοσήματος Postaxial Polydactyly type A7, του οποίου κύρια χαρακτηριστικά αφορούν η πολυδακτυλία και η παρουσία μαθησιακών δυσκολιών. Ωστόσο, μετά την ανίχνευση των CNVs εντοπίστηκε και ένα πιθανώς παθογόνο ετερόζυγο έλλειμμα 34.3kb, μεταξύ των εξωνίων 2-18 του IQCE. Τα δεδομένα αυτά, αλλά και ο στοχευμένος έλεγχος κατά Sanger στους γονείς φανέρωσαν ότι ο ασθενής δεν έφερε μια ομόζυγη παθογόνο παραλλαγή, αλλά ήταν σύνθετος ετεροζυγώτης για το IQCE.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι τεχνολογίες NGS συνιστούν κρίσιμο εργαλείο στην αποσαφήνιση της αιτιολογίας των γενετικών νοσημάτων. Η δυνατότητα εντοπισμού και CNVs αυξάνει τη διαγνωστική απόδοση του NGS, προσφέροντας συγχρόνως απαντήσεις σε περιπτώσεις όπου η ανίχνευση μόνο των σημειακών παραλλαγών θα οδηγούσε σε αδιέξοδο.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP19. Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΜΕ ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΕΣ ΥΨΗΛΗΣ ΔΙΑΚΡΙΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μητράκος Α.^{1,2}, Πούλου Μ.¹, Κοσμά Κ.¹, Τζέτη Μ.¹

¹ Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

² Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Υγείας Μητέρας – Παιδιού και Ιατρικής Ακριβείας

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η χρωμοσωμική ανάλυση με τη μεθοδολογία του συγκριτικού γενωμικού υβριδισμού σε μικροσυστοιχίες (μοριακός καρυότυπος) στο προγεννητικό επίπεδο ενδείκνυται για την διάγνωση εμβρύων με υπερηχογραφικά ευρήματα, οικογενειακό ιστορικό χρωμοσωμικής ανωμαλίας και μεγάλη αναπαραγωγική ηλικία της μητέρας, ενώ σε πολλές περιπτώσεις εφαρμόζεται και προληπτικά. Στην παρούσα εργασία περιγράφουμε την εμπειρία του Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής (ΕΙΓ) από την εφαρμογή μοριακού καρυότυπου υψηλής διακριτικής ικανότητας στην προγεννητική διάγνωση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

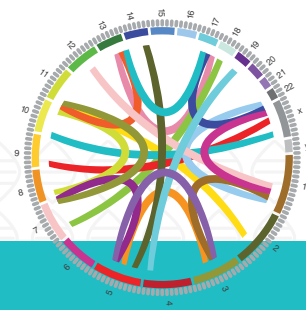
219 ζευγάρια παραπέμφθηκαν στο ΕΙΓ για προγεννητικό χρωμοσωμικό έλεγχο με μοριακό καρυότυπο. Οι ενδείξεις περιελάμβαναν υπερηχογραφικά ευρήματα, προηγούμενη κύηση ή απόγονο με χρωμοσωμική ανωμαλία, γονέα φορέα ισοζυγισμένης χρωμοσωμικής μετάθεσης, αυξημένη αναπαραγωγική ηλικία της μητέρας και προληπτικό έλεγχο. DNA από δείγμα αμνιακού υγρού (AF) ή χοριακών λαχνών (CVS) αναλύθηκε για χρωμοσωμικές αλλοιώσεις με την πλατφόρμα μικροσυστοιχιών υψηλής ανάλυσης 4x180K G3 CGH+SNP (Agilent Technologies). Για όλα τα δείγματα πραγματοποιήθηκε επιπρόσθετα ανάλυση με χρήση μικροδορυφορικών δεικτών για τον αποκλεισμό μητρικής επιμόλυνσης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν 250 δείγματα (143 AF, 107 CVS). 141 αφορούσαν άρρενα έμβρυα και 109 αφορούσαν θήλεα έμβρυα. 195 δείγματα (78%) είχαν φυσιολογικό καρυότυπο και 55 (22%) έφεραν μια ή περισσότερες χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Σε 29 περιπτώσεις τα ευρήματα χαρακτηρίστηκαν ως παθολογικά ή πιθανώς παθολογικά και σε 26 περιπτώσεις ως αβέβαιης κλινικής σημασίας (Variants of Unknown Clinical Significance, VUS).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο μοριακός καρυότυπος υψηλής ανάλυσης είναι ένα σημαντικό εργαλείο για την αποκάλυψη υπομικροσκοπικών χρωμοσωμικών αλλοιώσεων στο προγεννητικό επίπεδο. Με την ολοένα αυξανόμενη γνώση για την σημασία των ευρημάτων η εφαρμογή μικροσυστοιχιών υψηλής ανάλυσης μπορεί να ενισχύσει την διαγνωστική απόδοση.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP20. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ SIRT1 ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΥΤΟΦΑΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Παπαγεωργίου Α-Α.¹, Γούτας Α.², Τραχανά Β.², Τσέζου Α.^{1,2}

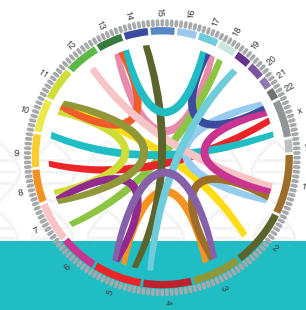
¹Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, Εργαστήριο Κυτταρογενετικής και Μοριακής Γενετικής, Λάρισα

²Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, Εργαστήριο Βιολογίας, Λάρισα

Σκοπό της μελέτης αποτέλεσε η διερεύνηση του ρόλου της σιρτουίνης 1 (SIRT1) στη δυσλειτουργία της αυτοφαγίας και στο μεταβολισμό των λιπιδίων στα ανθρώπινα οστεοαρθρικά (ΟΑ) χονδροκύτταρα.

Πραγματοποιήθηκαν επιδράσεις σε ΟΑ χονδροκύτταρα με Resveratrol, Hydroxychloroquine (HCQ) και siRNA έναντι της SIRT1 (siSIRT1) κατόπιν της HCQ. Στη συνέχεια, μελετήθηκαν με Western blot τα πρωτεϊνικά επίπεδα των SIRT1, AcNF-κBp65, LOX-1 καθώς και των σχετιζόμενων με την αυτοφαγία πρωτεϊνών ATG5, ATG13, Beclin-1, PI3K CIII, LC3 και ULK. Με ανοσοφθορισμό αναλύθηκαν, μικροσκοπικά, τα πρότυπα χρώσης των LC3/p62 και LOX-1, ενώ ο σχηματισμός του συμπλόκου SIRT1/LC3 μελετήθηκε με ανοσοκατακρήμνιση. Τα αποτελέσματα έδειξαν αρνητική συσχέτιση της έκφρασης των SIRT1 και LOX-1 στα ΟΑ χονδροκύτταρα. Η SIRT1 ρυθμίζει την έκφραση της LOX-1 μέσω αποακετυλίωσης της υπομονάδας p65 του NF-κB, ενώ η επίδραση με Resveratrol οδήγησε σε αύξηση της έκφρασης και δραστηριότητας της SIRT1 με ταυτόχρονη μείωση της LOX-1 και επαγωγή της αυτοφαγίας. Στα ΟΑ χονδροκύτταρα η SIRT1 αναγνωρίστηκε ως αυτοφαγικό υπόστρωμα, καθώς σχημάτισε σύμπλεγμα με το LC3, υποδηλώνοντας ότι υποβάλλεται σε κυτταροπλασματική αποικοδόμηση από το αυτοφαγολυσόσωμα.

Η SIRT1 ρυθμίζει την ομοιόσταση των λιπιδίων μέσω ρύθμισης της έκφρασης της LOX-1. Επιπρόσθετα, η επιλεκτική αυτοφαγική αποικοδόμηση αυτής στα ΟΑ χονδροκύτταρα θα μπορούσε να εξηγήσει, εν μέρει, τη μειωμένη έκφρασή της στην οστεοαρθρίτιδα. Προτείνουμε, επομένως, ένα νέο ρυθμιστικό σχήμα που συνδέει λειτουργικά το μεταβολισμό των λιπιδίων και την αυτοφαγία στα τελικά στάδια της νόσου.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP21. ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΤΟΥ ΕΛΕΥΘΕΡΟΥ ΕΜΒΡΥΪΚΟΥ DNA ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΤΑΙ ΣΤΟ ΚΑΛΛΙΕΡΓΗΤΙΚΟ ΜΕΣΟ ΕΜΒΡΥΩΝ ΣΤΗΝ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ, ΜΕ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΣΗ ΕΠΟΜΕΝΗΣ ΓΕΝΙΑΣ (NGS)

Χριστοπίκου Δ.
 ΕΜΒΡΥΟΓΕΝΕΣΙΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση του καλλιεργητικού υλικού, όπου αναπτύσσονται έμβρυα στην εξωσωματική γονιμοποίηση, ως μέσου ανάλυσης του συνόλου των χρωμοσωμάτων προεμφυτευτικά.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

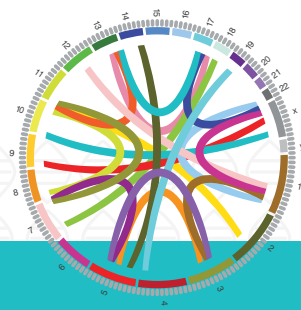
Η μελέτη διεξήχθη στην Εμβρυογένεσης. Το συνολικό δείγμα (144) περιέλαβε την ανάλυση 48 καλλιεργητικών μέσων (SCM), 48 βιοψιών βλαστοκύστης (TE) και 48 εμβρύων (WE) αντίστοιχα με αλληλούχιση επόμενης γενιάς (NGS). Τα έμβρυα προήλθαν από προηγούμενους κύκλους ασθενών που υπεισήλθαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση με προεμφυτευτική γενετική ανάλυση αριθμητικών και δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών (PGTA/PGTSR) και διέθεσαν τα ανευπλοειδικά/μωσαϊκά τους έμβρυα για έρευνα ύστερα από συγκατάθεση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ανάλυση χρωμοσωμικών ανωμαλιών με τη χρήση του καλλιεργητικού μέσου (SCM) και τη βιοψία βλαστοκύστης-TE είχε ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία-NPV 100% αντίστοιχα. Αντιθέτως, το καλλιεργητικό μέσο (SCM) και η βιοψία βλαστοκύστης-TE διέφεραν στην ειδικότητα (80%-4/5 για το καλλιεργητικό μέσο/ SCM, 20%-1/5 για βιοψία βλαστοκύστης-TE) και στη θετική προγνωστική αξία -PPV (97,3%-37/38 για το SCM, 91%-40/44 για την TE) ανά πλοειδία. Δείγματα καλλιεργητικού μέσου από 12 έμβρυα ασθενών με ισοζυγισμένη και αμοιβαία μετάθεση στον καρυότυπό τους είχαν 0% FPR (12/12) και 0% FNR (0/1) αντίστοιχα με 91.66% (11/ 12) αυτών με πλήρη αντιστοιχία ανά μη ισοζυγισμένο χρωμοσωμικό τμήμα (εύρος χρωμοσωμικού τμήματος 35,5 - 172,8 Mbp). Μητρική ή άλλου τύπου επιμόλυνση δεν ανιχνεύθηκε σε αυτό το μικρό αριθμό δειγμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ελεύθερο εμβρυϊκό DNA, που περιέχεται στο καλλιεργητικό μέσο των εμβρύων στην εξωσωματική γονιμοποίηση, μπορεί να είναι ενδεικτικό ως προς τη χρωμοσωμική σύσταση των εμβρύων.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP22. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΜΙΚΡΟΔΙΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ ΜΕ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

Ιερεμιάδου Φ.¹, Βλάχου Μ.¹, Δαράκη Α.¹, Catic A.², Διβανέ Α.¹

¹Ιδιωτικό Διαγνωστικό Εργαστήριο, LIFE CODE, Ιατρική ΕΠΕ, Αθήνα,

²Zavod za ginekologiju, perinatologiju i neplodnost "Mehmedbašić", Sarajevo

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Το NIPT είναι μια πολλά υποσχόμενη και ταχέως εξελισσόμενη μέθοδος εντοπισμού εμβρύων με υψηλές πιθανότητες παρουσίας χρωμοσωμικών ανευπλοειδιών, ενώ βρίσκεται υπό αξιολόγηση η δυνατότητα ανίχνευσης υπομικροσκοπικών ανισοζυγιών. Στα πλαίσια αυτά, παρουσιάζεται η περίπτωση μιας εγκυμονούσας γυναίκας, με ελεύθερο ιστορικό και φυσιολογική εξέλιξη της κύησης, που υπεβλήθη σε NIPT (10η εβδομάδα κύησης), το οποίο ανέδειξε διπλασιασμό χρωμοσωμικής περιοχής στο 15q.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το NIPT πραγματοποιήθηκε με χρήση εμβρυϊκού DNA που απομονώθηκε από μητρικό περιφερικό αίμα. Επιβεβαιωτικά πραγματοποιήθηκε λήψη αμνιακού υγρού για ανάλυση μικροσυστοιχιών, κλασικό καρυότυπο και FISH. Επιπλέον πραγματοποιήθηκε, καρυότυπος και FISH στο περιφερικό αίμα των γονέων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα του NIPT ήταν ενδεικτικά διπλασιασμού της χρωμοσωμικής περιοχής 15q26.1-q26.3 (10,34 Mb). Ο διπλασιασμός επιβεβαιώθηκε σε αμνιακό υγρό με ανάλυση μικροσυστοιχιών Με την κυτταρογενετική ανάλυση μετά από καλλιέργεια των αμνιοκυττάρων, διαπιστώθηκε φυσιολογική μορφολογία των δύο χρωμοσωμάτων 15, ενώ εντοπίστηκε παρουσία επιπρόσθετου γενετικού υλικού στο χρωμόσωμα 18. Με ανάλυση FISH διαπιστώθηκε ότι το επιπλέον γενετικό υλικό αφορά σε τμήμα από το μεγάλο βραχίονα του χρωμοσώματος 15. Ο γονεϊκός έλεγχος με κλασικό καρυότυπο και FISH έδειξε ότι επρόκειτο για de novo εύρημα. Συμπερασματικά ο καρυότυπος του εμβρύου προσδιορίστηκε ως, 46,XX,der(18)t(15;18)(q26.1;q23).arr[GRCh37]15q26.1q26.3(91763147_1024 29112)x3 dn.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος θα μπορούσε να εξελιχθεί σε χρήσιμο εργαλείο για ανίχνευση μικροελλείψεων και μικροδιπλασιασμών. Ωστόσο, η υπάρχουσα τεχνολογία και κυρίως τα περιορισμένα, μέχρι σήμερα, κλινικά δεδομένα δεν επαρκούν προκειμένου να αξιολογηθεί η προγνωστική ακρίβεια και να υπολογιστεί η πιθανότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, ώστε να στοιχειοθετηθεί ένα αδιάσειστο πλαίσιο για την ευρεία εφαρμογή του.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP23. Η ΣΥΝΕΙΣΦΟΡΑ ΤΗΣ ΑΛΛΗΛΟΥΧΗΣΗΣ ΕΠΟΜΕΝΗΣ ΓΕΝΙΑΣ ΣΤΟΝ ΤΕΡΜΑΤΙΣΜΟ 20 ΕΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΟΔΥΣΣΕΙΑΣ

Μαρινάκης Ν.¹, Βελτρά Δ.¹, Σβίγγου Μ.¹, Τηλέμης Φ.², Σοφοκλέους Χ.^{1,2}, Κέκου Κ.¹, Traeger-Συνοδινού J.¹

¹Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», Αθήνα

²Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Μελέτης και Αντιμετώπισης Γενετικών και Κακοηθών Νοσημάτων της Παιδικής Ηλικίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η σπανιότητα των νοσημάτων, η μεγάλη κλινική και γενετική ετερογένεια και η παρουσία άτυπων φαινοτύπων καταλήγουν σε ατέρμονες «διαγνωστικές οδύσσειες», οι οποίες έχουν σοβαρό αντίκτυπο στους ασθενείς και τις οικογένειές τους τόσο οικονομικά, όσο και ψυχολογικά. Πώς με την έλευση της αλληλούχησης επόμενης γενιάς, το λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ανάγεται σε πολύτιμο εργαλείο για τη διευκρινιστική διάγνωση γενετικών νοσημάτων αγνώστου αιτιολογίας και αναδεικνύει την κλινική χρησιμότητα της;

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στην μελέτη περιλήφθηκαν 42 ασθενείς, (20-74 ετών), με νευροαναπτυξιακές (n=22) ή νευρομυϊκές (n=20) διαταραχές σε αναζήτηση διάγνωσης για περισσότερα από 20 έτη. Η εργαστηριακή διερεύνηση περιελάμβανε Whole Exome Sequencing-WES (~19.000 γονίδια) ή Clinical Exome Panel Sequencing-CES (~4.500 γονίδια σχετιζόμενα με νόσο). Η βιοπληροφορική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τα συστήματα SOPHIA DDM, VarAFT και VarSome Clinical και οι παραλλαγές αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια του ACMG.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αποκαλύφθηκαν 25 παθογόνες παραλλαγές (11 νέες και γνωστές 14 παραλλαγές), σε σύνολο 17 γονιδίων (ALPK3, ANO5, ARX, COL4A1, COL6A1, CPLANE1, DDX3X, GMPPB, JAG1, KCNJ10, MECP2, PCDH19, PTPN11, RYR1, SLC25A2, SLC6A8, TCF4). Πέντε περιστατικά εμφάνιζαν αυτοσωμικό επικρατή, 10 αυτοσωμικό υπολειπόμενο και 5 φυλοσύνδετο τρόπο κληρονομής. Στους 20/42 ασθενείς δόθηκε οριστική διάγνωση αναδεικνύοντας διαγνωστική απόδοση (47%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα γενετικά νοσήματα συνήθως σχετίζονται με διαταραχές ενός γονιδίου και οι τεχνολογίες αλληλούχησης επόμενης γενιάς αποτελούν σήμερα εργαλείο κλειδί για την διάγνωση γενετικών νοσημάτων. Η σχέση κόστους απόδοσης έχει βελτιωθεί σημαντικά και η διαγνωστική απόδοση αυξάνεται συστηματικά, προσφέροντας στις οικογένειες των ασθενών την δυνατότητα τερματισμού της επίπονης διαγνωστικής οδύσσειας καθώς και γενετικής συμβουλευτικής για συνειδητές θεραπευτικές και αναπαραγωγικές επιλογές.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP24. ΒΙΟΗΘΙΚΑ ΔΙΛΛΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΖΗΤΗΜΑΤΩΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Γλυνού Α.¹, Σαρέλλα Α.², Κουκάκη Μ.¹, Χασαλεύρη Ε.⁵, Γιαλελής Β. ¹, Φρυσίρα – Κανιούρα Ε.³, Χριστακάκου-Φωτιάδη Κ.⁴ , Σαλάκος Ν.⁵

¹Γ.Ν.Μ. «Έλενα Βενιζέλου»

²Τμήμα Μαιευτικής, ΠΑΔΑ,

³Κλινική / Ιατρική Γενετική ΕΚΠΑ

⁴Νομική Σχολή ΕΚΠΑ,

⁵Β' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, «Αρεταίειο Νοσοκομείο», ΕΚΠΑ

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Τις τελευταίες δεκαετίες ο προγεννητικός έλεγχος διαδραματίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στην παρακολούθηση της πορείας της εγκυμοσύνης και εξαιτίας των ζητημάτων που προκύπτουν αποτελεί συχνά θέμα προβληματισμού στους κύκλους της βιοηθικής. Με την εξέλιξη της εμβρυομητρικής παρέχεται σήμερα η δυνατότητα να αναγνωρίσουμε ένα σημαντικό ποσοστό νοσημάτων, που εμφανίζουν ανατομικές ανωμαλίες καθώς και εκείνων όπου μπορούν να αναγνωριστούν με την εφαρμογή τεχνικών Κυτταρογενετικής ή Μοριακής Βιολογίας. Η γνωστοποίηση διαφόρων ανωμαλιών όμως, θέτει τεράστια και δυσεπίλυτα ηθικά διλήμματα.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στον τομέα της Μαιευτικής, η στάση του μαιευτικού προσωπικού (Μαιευτήρων / Γυναικολόγων, Γενετιστών και Μαιών) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη λήψη αποφάσεων κατά τον προγεννητικό έλεγχο, ο οποίος έχει την δυνατότητα να εντοπίζει ένα σημαντικό ποσοστό νοσημάτων κατά την κύηση με σκοπό την διασφάλιση της υγείας της εγκύου και του εμβρύου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο προγεννητικός έλεγχος και η γενετική μπορούν να μας δώσουν πληροφορίες για το κυοφορούμενο έμβρυο. Στόχος της σωστής παροχής συμβουλών, είναι η ενημέρωση της εγκύου και του ζευγαριού, ο σεβασμός στην αυτονομία τους, αλλά και η προστασία των «δικαιωμάτων» του εμβρύου. Η κατανόηση της κατάστασης και οι επιλογές που παρέχονται σχετικά με θέματα που αφορούν το αγέννητο παιδί τους αποτελεί ηθική, αλλά και νομική ευθύνη της αρμόδιας συμβουλευτικής ομάδας.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP25. ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΓΟΝΙΔΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΛΛΑΓΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Κατάκη Α.¹, Λουκάς Ι.³, Κόνιαρης Ε.⁴, Πανοπούλου Ε.¹, Ζωγράφος Γ.⁴

¹Μονάδα Γενετικής Συμβουλευτικής, Μονάδα Μαστού, Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, ΕΚΠΑ, "Ίπποκράτειο" ΓΝΑ

²Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, ΕΚΠΑ, "Ίπποκράτειο" ΓΝΑ

³Τμήμα Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ, Επιστημονικός Διευθυντής Εργαστηρίου Neoscreen

⁴Παθολογοανατομικό Τμήμα, "Ίπποκράτειο" ΓΝΑ

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η ανάγκη διαχείρισης ασθενών που δεν πληρούν τα καθιερωμένα κλινικά κριτήρια για γνωστό σύνδρομο και η δυνατότητα ανάλυσης πολλαπλών γονιδίων με σχετικά χαμηλό κόστος, έχει εισβάλλει στη κλινική πράξη δημιουργώντας προκλήσεις στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

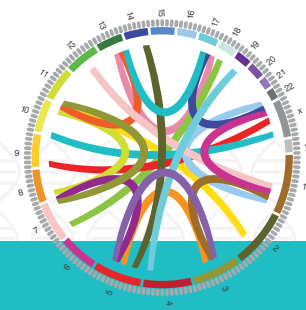
Γυναίκα 69 ετών με ιστορικό νεοπλασματικής νόσου στο φύμα του Vater σε ηλικία 52 ετών, προσήλθε με απεικονιστικό εύρημα στον δεξιό μαστό. Κατά τη λήψη του οικογενειακού της ιστορικού αναφέρθηκε καρκίνος των ωοθηκών και του παγκρέατος στη μητέρα και στον αδελφό σε ηλικίες 70 και 60 ετών αντίστοιχα. Συστήθηκε βιοψία τύπου core για τη διερεύνηση του ευρήματος και γονιδιακός έλεγχος 154 γονιδίων με ταυτόχρονη διερεύνηση ύπαρξης μεγάλων γονιδιακών αναδιατάξεων στα γονίδια BRCA1 & BRCA2.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η βιοψία επιβεβαίωσε την ύπαρξη κακοήθειας και η ασθενής υπεβλήθη σε δεξιά υποδόρια μαστεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε διηθητικό αδενοκαρκίνωμα μη ειδικού τύπου, grade II p(T2N1) με ορμονικούς δείκτες ER+, PR -, Her-2 -. Η γονιδιακή ανάλυση ήταν αρνητική για παραλλαγές στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 εντοπίζοντας δύο αλλαγές σε ετεροζυγωτία στα γονίδια MEN1 {NM_130799.2:c.1459T>C:p.Ser487Pro (rs1057427859)} παραλλαγή αβέβαιης κλινικής σημασίας/πιθανώς παθογόνος στο ClinVar και Varsome αντίστοιχα και APC {(NM_000038.6:c.3476C>A(p.Pro1159Gln) (rs1554085046)} παραλλαγή αβέβαιης κλινικής σημασίας στο ClinVar και πιθανώς παθογόνος στο VARSOME. Η ανοσοϊστοχημική χρώση του ιστολογικού παρασκευάσματος του μαστού ανέδειξε μόνο μεμβρανική έκφραση της β-κατενίνης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Καθώς η πρόβλεψη των λειτουργικών συνεπειών, προσδιορισμένων γενετικών παραλλαγών και οι αλληλεπιδράσεις τους είναι αβέβαιες, η συνεχής αποτύπωση και διερεύνηση των ευρημάτων και με άλλες τεχνικές, μπορούν να συμβάλλουν στη καλλίτερη κατανόηση του γενετικού υπόβαθρου των νεοπλασματικών ασθενειών.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP26. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΟΥ NGS ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΛ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΛΥΣΗ ctDNA ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Σακάλογλου Π.³, Κουγιουμτζή Α.^{1,2}, Καστρισιού Μ.¹, Ζαρκαβέλης Γ.⁵, Γεωργίου Ι.³, Μπατιστάτου Α.⁴, Πενθερουδάκης Γ.^{5*}, Μαγκλάρα Α.^{1,2}

¹Εργαστήριο Κλινικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

²Βιοχημικό Εργαστήριο, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

³Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Στην Κλινική Πράξη, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

⁴Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

⁵Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η ανάπτυξη και εφαρμογή μίας εύχρηστης και οικονομικής NGS εξέτασης, υψηλής ευαισθησίας, για την ανάλυση μεταλλάξεων, στο ctDNA ασθενών με μεταστατικό καρκίνο (ΜΟΚ) παχέος εντέρου.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

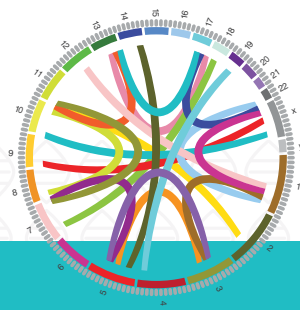
Πραγματοποιήθηκε στοχευμένη NGS αλληλούχιση των γονιδίων KRAS, NRAS, BRAF, MET, ERBB2 και EGFR, σε δείγματα ctDNA, σε 30 ασθενείς με ΜΟΚ στις χρονικές στιγμές της διάγνωσης, της πρώτης και δεύτερης επιδείνωσης της νόσου (για 8 ασθενείς). Συγκριτικά, τα δείγματα ελέγχθηκαν για μεταλλάξεις στα γονίδια KRAS, NRAS με BEAMing Digital PCR. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε σύγκριση και με τα δεδομένα NGS της ιστοικής βιοψίας των ασθενών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ανιχνεύθηκαν 42 παραλλαγές, με τις περισσότερες να εντοπίζονται στα γονίδια KRAS και NRAS. Η αλληλούχιση NGS παρουσίασε υψηλή ευαισθησία ανιχνεύοντας επιτυχώς παραλλαγές με Variant Allele Frequency 1%. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης NGS των KRAS/NRAS παρουσίασαν συμφωνία με τα αποτελέσματα της Digital PCR και του ιστού κατά 76.6% και 75.4% αντίστοιχα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συγκεκριμένη NGS εξέταση επιτυγχάνει ανίχνευση μεταλλάξεων με υψηλή ευαισθησία και θα μπορούσε να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για την εξατομίκευση της θεραπείας και την παρακολούθηση των ασθενών με ΜΟΚ.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP27. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΠΛΑΤΦΟΡΜΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΔΟΜΙΚΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΙΚΡΟΕΛΛΕΙΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΔΙΠΛΑΣΙΑΣΜΩΝ

Σακάλογλου Π.¹, Λαδιάς Π.¹, Στεφάνου Κ.³, Μπέλλος Χ.³, Κωστούλας Χ.¹, Στέργιος Γ.³, Φυραρίδης Α.³, Μπούμπα Ι.¹, Μαρκούλα Σ.¹, Γεωργίου Ι.^{1,2}

¹Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Στην Κλινική Πράξη, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

²Μονάδα Γενετικής & Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, ΠΓΝΙ, Ιωάννινα

³Lime Technology, Ιωάννινα

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Σκοπός της μελέτης είναι η ανεύρεση βιοδεικτών στα σημεία ανασυνδυασμού των χρωμοσωμάτων, που οδηγούν σε παραλλαγές στον αριθμό αντιγράφων (CNVs) και σχετίζονται με σύνδρομα μικροελλειμάτων και μικροδιπλασιασμών (MMS). Επιπλέον, είναι η ανάπτυξη γενετικής πλατφόρμας για την ανίχνευση στο γένωμα σημείων ανασυνδυασμού (hotspots) που ενδέχεται να δημιουργήσουν CNVs που σχετίζονται με την εμφάνιση των MMS.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Προκειμένου να καθοριστούν οι ακριβείς γενωμικές περιοχές των MMS στο ανθρώπινο γένωμα, πραγματοποιήθηκε εξόρυξη γενετικών δεδομένων για το σύνολο των MMS, από βάσεις οι οποίες περιέχουν γενετικά και κλινικά στοιχεία για τα MMS. Στη συνέχεια, μέσω της βιοπληροφορικής ανάλυσης (R) των γενετικών δεδομένων, αναζητήθηκαν στις περιοχές θραύσεις των χρωμοσωμάτων, μοτίβα γενετικών αλληλουχιών τα οποία θα μπορούσαν να αποτελέσουν βιοδείκτες για τον εντοπισμό πιθανών σημείων δημιουργίας CNVs και MMS.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Εντοπίστηκαν μοτίβα αλληλουχιών Holliday Junction/PRDM9 τα οποία προάγουν τα γεγονότα ανασυνδυασμού στις περιοχές του γενώματος όπου εντοπίζονται. Επιπλέον, ένας μεγάλος αριθμός μοτίβων Holliday Junction/PRDM9 βρέθηκε να σχετίζεται με την εμφάνιση MMS.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα μεταθετά στοιχεία, λειτουργώντας ως πιθανοί φορείς δημιουργίας σημείων ανασυνδυασμού στο γένωμα, ενισχύουν τα αποτελέσματα της μελέτης ότι η σχέση HJs-PRDM9-MMS δεν είναι τυχαία.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP28. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ ΤΗΣ ΡΕΤΡΟΜΕΤΑΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ΡΕΤΡΟΤΡΑΝΣΠΟΖΟΝΙΩΝ HERVK-10 ΣΤΗ ΓΕΝΩΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΓΛΟΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Σακάλογλου Π.¹, Γκάρτζιου Φ.³, Λαδιάς Π.¹, Χ. Κωστούλας¹, Ι. Μπούμπα¹, Σ. Μαρκούλα¹, Ζηκόπουλος Κ.², Τζέτη Μ.^{4,5}, Τζαβάρας Θ.³, Γεωργίου Ι.^{1,2}

¹Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Στην Κλινική Πράξη, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

²Μονάδα Γενετικής & Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

³Εργαστήριο Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

⁴Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής, ΕΚΠΑ, Αθήνα

⁵Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κατανόηση του ρόλου των ρετρομεταθετών στοιχείων HERV-K10 στην γενωμική αναδιάταξη και τον κυτταρικό επαναπρογραμματισμό, σε κυτταρικές σειρές αστροκυττάρων.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Διαμόλυνση της ανθρώπινης κυτταρικής σειράς αστροκυττώματος U-87 MG με ανασυνδυασμένο πλασμίδιο (pHERV-K10/EGFP-INT) για την επαγωγή και την ανίχνευση της ρετρομετάθεσης. Μελέτη των γενωμικών ανακατατάξεων με τις τεχνικές SCE και CGH arrays.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Η διαμόλυνση των κυτταρικών σειρών με το πλασμίδιο οδήγησε στην παραγωγή ρετρομεταθετικών γεγονότων με ασυνήθιστα υψηλή συχνότητα.
- Παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά ανταλλαγών αδερφών χρωματίδων μεταξύ των κλώνων καθώς και στην ακεραιότητα του γενώματος μεταξύ των κλώνων.
- Η ρετρομετάθεση HERV-K10 επήγαγε φαινόμενα κυτταρικού επαναπρογραμματισμού αστροκυττάρων U-87 προς νευρικού τύπου κύτταρα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η ανασυνδυασμένη κατασκευή μας είναι λειτουργική και σε συνδυασμό με κύτταρα U-87 MG αποτελεί ένα αξιόπιστο in vitro σύστημα μελέτης της ρετρομετάθεσης HERV-K10.
- Τα ανθρώπινα κύτταρα γλοιώματος αποτελούν ένα εξαιρετικά ευνοϊκό περιβάλλον για την πραγματοποίηση γεγονότων ρετρομετάθεσης.
- Τα παρατηρηθέντα φαινόμενα κυτταρικού επαναπρογραμματισμού υποδεικνύουν επαγόμενες γενωμικές αλλαγές ή και μεταλλάξεις.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP29. ΣΥΝΔΡΟΜΟ 8p ΑΝΑΣΤΡΟΦΟΥ ΔΙΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ ΚΑΙ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΟΣ ΣΕ ΝΗΠΙΟ ΜΕ ΙΔΙΑΖΟΝΤΑ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟ, ΣΦΑΙΡΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΞΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΨΙΑ

Γωνιωτάκης Ι.¹, Δοξάκη Χ.¹, Νιωτάκης Γ.², Βήττας Σ.³, Παπαδοπούλου Ε.¹

¹Ιατρείο Κλινικής Γενετικής, Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

²Παιδονευρολογικό Ιατρείο, Βενιζέλειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

³ GENOTYPOS SCIENCE LABS, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

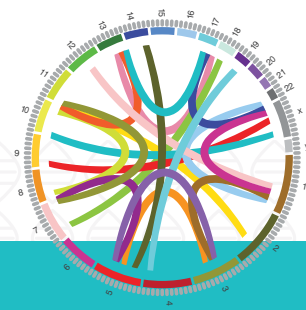
Ο αναστροφος διπλασιασμός και έλλειμμα 8p αποτελεί σπάνια χρωμοσωμική διαταραχή (Inverted duplication and deletion of 8p, inv dup del 8p) με συχνότητα 1:10.000-30.000 γεννήσεις. Τα πάσχοντα άτομα εμφανίζουν έναν αναστροφο διπλασιασμό με έλλειμμα στο τελικό άκρο στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 8. Αναφέρονται μόλις 50 ασθενείς παγκοσμίως, με ποικίλλουσα αναπτυξιακή και νοητική υστέρηση, ευρύ φάσμα ιδιαιζόντων χαρακτηριστικών, χωρίς συνοδό απειλητική για τη ζωή συμπτωματολογία.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Αγόρι 4 ετών, 4ο τέκνο φαινοτυπικά υγιούς μητέρας ηλικίας 44 ετών, παρουσιάζει σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση και εστιακούς σπασμούς. Ο προγεννητικός κλασικός καρυότυπος κατόπιν αμνιοκέντησης, ανέδειξε de novo επιπλέον χρωμοσωμικό υλικό στο βραχύ σκέλος ενός εκ των δύο ομόλογων χρωμοσωμάτων του ζεύγους 8. Γεννήθηκε τελειόμηνο με ΚΤ, με προβλήματα σίτισης και υποτονίας. Παρουσιάζει δυσμορφικά χαρακτηριστικά προσώπου, μικροκεφαλία, προβάλλουσα γλώσσα, αραιά δόντια, χαμηλή πρόσφυση τριχωτού κεφαλής και στρεβλοποδία. Εμφανίζει έντονη σιελόρροια, τρισμό οδόντων και στερεοτυπίες. Έχει αυτόνομη βάδιση από 6μήνου, δεν μιλάει, εστιάζει σε ήχους και αλληλεπιδρά με ξένους. Στην MRI εγκεφάλου απεικονίζεται εμφανής λέπτυνση του μεσολοβίου. Ο μεταγεννητικός μοριακός καρυότυπος ανέδειξε ετερόζυγο έλλειμμα μεγέθους 7,9Mbp της περιοχής 8p23.3p23.1 και διπλασιασμό μεγέθους 21,14Mbp της περιοχής 8p23.1p12 του χρωμοσώματος 8, εύρημα συμβατό με τη διάγνωση του συνδρόμου inv_dup_del_8p.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η περίπτωση ασθενούς με σύνδρομο in_dup_del_8p είναι εξαιρετικά σπάνια και χαρακτηρίζεται από ιδιαιζόντα φαινότυπο, επιληψία και αναπτυξιακή διαταραχή. Ο μοριακός καρυότυπος με αναλυτική ευχέρεια κατά πολύ ισχυρότερη από αυτήν του συμβατικού, ανιχνεύει οποιαδήποτε ποσοτική αλλαγή στο DNA και συμβάλλει στη διάγνωση σύνθετων χρωμοσωμικών αναδιατάξεων, επιτρέποντας προγεννητικό έλεγχο.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP30. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ 19ΧΡΟΝΟ ΑΝΔΡΑ ΜΕ ΝΟΗΤΙΚΗ ΥΣΤΕΡΗΣΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΥΠΟΒΑΘΡΟΥ

Πανοπούλου Ε.¹, Κατάκη Α.¹, Θεοδωρόπουλος Χ.², Τριανταφύλλου Α.², Μπράμης Κ.³, Ζωγράφος Γ.²

¹Τμήμα Γενετικής Συμβουλευτικής, Μονάδα Μαστού, Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ, "Ιπποκράτειο" ΓΝΑ

²Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ, 'Ιπποκράτειο' ΓΝΑ

³Β' Χειρουργική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, ΕΚΠΑ

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο καρκίνος του μαστού στους άνδρες είναι σπάνιος, περίπου 1% επί του συνόλου των περιπτώσεων. Παρουσιάζουμε ένα 19χρονο άνδρα ο οποίος αντιπροσωπεύει το νεότερο άνδρα ασθενή με καρκίνο του μαστού που έχουμε διαγνώσει. Η μέση ηλικία διάγνωσης διεθνώς είναι περίπου τα 65 έτη. Γενετικές αλλαγές ιδίως στο BRCA2 και ορμονικές ανωμαλίες έχουν αναφερθεί ότι εμπλέκονται στην παθογένειά του.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άνδρας με ιστορικό περιγεννητικής υποξαιμικής βλάβης, βαριά νοητική υστέρηση και χρόνια λήψη αντιψυχωσικής αγωγής με επακόλουθη υπερπρολακτιναιμία, προσήλθε για εξέταση λόγω της παρουσίας επώδυνης οπισθοθηλαίας μάζας δεξιά και αιματηρού εκκρίματος θηλής ομόπλευρα. Πραγματοποιήθηκε μαστογραφία και κυτταρολογική εξέταση του εκκρίματος τα οποία υποστήριξαν τη διάγνωση ύπαρξης νεοπλάσματος. Μετά από συναίνεση των κηδεμόνων πραγματοποιήθηκε έλεγχος για την παρουσία σημειακών μεταλλάξεων σε 42 γονίδια που σχετίζονται με προδιάθεση στο καρκίνο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο ασθενής υπεβλήθη σε απλή μαστεκτομή και βιοψία φρουρού λεμφαδένα. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε διηθητικό αδενοκαρκίνωμα θηλώδους τύπου, υψηλού βαθμού κακοήθειας με παρουσία εκτεταμένης ενδοπορικής συνιστώσας (pT3N0). Η στοχευμένη γονιδιακή ανάλυση στη περιοχή των εξονίων εντόπισε δύο αλλαγές σε ετεροζυγωτία: α) TP53 NM_000546.6: c847C>T p(Arg238Cys), rs149633775 παραλλαγή αβέβαιης κλινικής σημασίας στο ClinVar, πιθανός παθογόνος στο VARSOME β) STK11 NM_000455.4: c.440G>A p(Arg147His), rs587780717 παραλλαγή αβέβαιης κλινικής σημασίας τόσο στο ClinVar όσο και στο Varsome.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ανάπτυξη καρκίνου του μαστού σε άνδρες με ορμονικές ανωμαλίες δεν πρέπει να αιφνιδιάζει τον κλινικό γιατρό ενώ η γονιδιακή διερεύνηση των ασθενών αυτών μπορεί να οδηγήσει στη καλλίτερη κατανόηση του εύρους των γονιδιακών παραλλαγών που πιθανόν να συνεισφέρουν στην ανάπτυξη της νόσου



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP31. ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΞΙΑ: ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΗΜΑ (ΗΕΓ) ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Θεοδωρίδου Ν.^{1,2}, Βλάικου ΑΜ.^{2,3}, Παπαγεωργίου Κ.^{2,4}, Χονδρού Β.⁵, Ζακοπούλου Β.⁶, Χριστοδουλίδης Π.⁷, Τζημούρα Α.⁸, Τζάλλας Α.⁹, Τσάμης Κ.⁷, Πέσχος Δ.⁷, Σγουρού Α.⁵, Σύρρου Μ.^{1,*}, Μιχαηλίδης Θ.^{2,4,*}

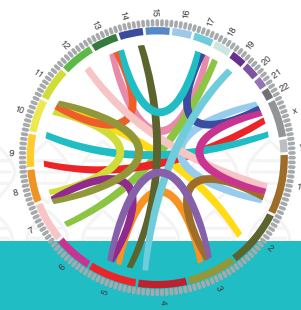
¹Εργαστήριο Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα
²Τμήμα Βιοϊατρικών Ερευνών, Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (IMBB), Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΤΕ), Ιωάννινα, ³Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, ⁴Εργαστήριο Νευροανοσολογίας, Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα
⁵Εργαστήριο Βιολογίας, Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα
⁶Τμήμα Λογοθεραπείας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα
⁷Εργαστήριο Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα
⁸Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, Πολυτεχνική Σχολή, Πανεπιστήμιο Δυτικής Μακεδονίας, ⁹Τμήμα Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών, Σχολή Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Η αναπτυξιακή δυσλεξία (ΑΔ) είναι μια ετερογενής διαταραχή λόγου με μαθησιακές δυσκολίες. Το στρες, ως περιβαλλοντικός παράγοντας, επηρεάζει την πλαστικότητα και λειτουργία του εγκεφάλου. Το στρες θα μπορούσε να συμβάλει στην εμφάνιση ΑΔ, διότι απορρυθμίζει τη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της σημασίας του στρες σε διαταραχές λόγου σε νεαρούς ενήλικες. Μελετήσαμε τα δεδομένα μοριακών και νευρολογικών προσεγγίσεων, στοχεύοντας στο σχεδιασμό ενός ολοκληρωμένου προφίλ για την καλύτερη διάγνωση της ΑΔ με συνδυαστικά εργαλεία.

Για τη μελέτη συλλέχθηκε περιφερικό αίμα από 10 ενήλικα άτομα με ΑΔ και 10 μάρτυρες, σε συνεργασία με το Τμήμα Λογοθεραπείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Στο εργαστήριο απομονώθηκε ολικό γενωμικό DNA για την ανάλυση πολυμορφισμών (SNPs) γονιδίων σημαντικών για τη μελέτη του στρες (rs1360780, FKBP5), (rs25531, SLC6A4) και την ανάλυση των επιπέδων μεθυλίωσης ρυθμιστικών περιοχών του γονιδίου NR3C1. Ολικό RNA απομονώθηκε για την εκτίμηση των επιπέδων mRNA γονιδίων που συνδέονται με το στρες (NR3C1 (GR), NR3C2 (MR), TSC22D3 (GILZ)), και την ΑΔ (BDNF, UBE3A, SOX4, DYX1C1, RFX7, IFT172). Τα μοριακά αποτελέσματα έδειξαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στα επίπεδα μεθυλίωσης ειδικών θέσεων του υποκινητή του NR3C1 και στα επίπεδα mRNA των NR3C1, SOX4, DYX1C1, RFX7. Η συσχέτιση των μοριακών δεδομένων με τις καταγραφές των ρυθμών του ΗΕΓ έδειξε μετατόπιση της δραστηριότητας του εγκεφάλου προς ρυθμούς χαμηλής συχνότητας.

Συμπερασματικά, οι μοριακοί μηχανισμοί που ενεργοποιούνται σε απάντηση στο στρες δεν είναι ανεξάρτητοι από τα νευροαναπτυξιακά μονοπάτια που διαμεσολαβούν την ΑΔ, ενώ στρεσογόνα ερεθίσματα αποτελούν εν δυνάμει προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη και τέτοιου είδους διαταραχών.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP32. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΟΥ ΒΑΣΙΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Γιαπιτζάκης Χ.^{1,2,3,4}, Γκιντώνη Ι.^{1,3}, Κορονέλλος Ν.⁴, Παπαγγελόπουλος Γ.⁴, Αγγελοπούλου Α.^{1,3}, Αυγουστίδης Δ.⁴, Παπακώστα Β.⁴, Βασιλείου Σ.⁴, Χρούσος Γ.Π.²

¹ Μονάδα Στοματοπροσωπικής Γενετικής, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Αθήνα

² Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Υγείας Μητέρας Παιδιού και Ιατρικής Ακριβείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

³ Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Κέντρο Γενετικής «Κεφαλογενετική», Αθήνα

⁴ Γναθοπροσωπική Χειρουργική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) ως γνωστόν ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση, παράλληλα όμως έχει παρατηρηθεί πως η φαρμακευτική λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) και των υποδοχέων της (AGTR1, AGTR2) μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BKK). Στην παρούσα μελέτη ελέγχθηκε η πιθανή γενετική προδιάθεση για εμφάνιση BKK μέσω της μελέτης γενετικής συσχέτισης μεταξύ λειτουργικών πολυμορφισμών DNA που επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση και ενεργότητα 5 βασικών παραγόντων του ΣΡΑ.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

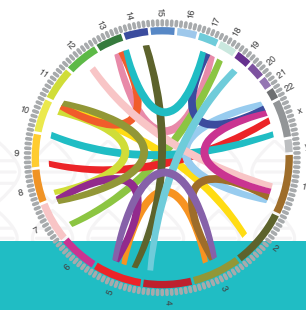
Μελετήθηκαν δείγματα γενωμικού DNA 190 ατόμων Ελληνικής καταγωγής και ηλικίας 28-96 ετών, συμπεριλαμβανομένων 91 ασθενών με BKK και 99 υγιών μαρτύρων αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Σε όλα τα δείγματα πραγματοποιήθηκε μοριακή γονοτύπηση των DNA πολυμορφισμών M235T, I/D, G8790A, A1166C και G1675A στα γονίδια AGT (αγγειοτενσινογόνο), ACE, ACE2, AGTR1 και AGTR2 αντίστοιχα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η συχνότητα του αλληλομόρφου T που σχετίζεται με αυξημένη έκφραση του AGT και του αλληλομόρφου D που σχετίζεται με αυξημένη έκφραση του ACE ήταν σημαντικά αυξημένες στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με αυτή των υγιών μαρτύρων ($p < 0.001$ και $p = 0.003$, αντίστοιχα). Παράλληλα, η ετεροζυγωτία ID του ACE συσχετίστηκε με 3.06 φορές μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης BKK συγκριτικά με την ομόζυγη κατάσταση DD ($p = 0.001$). Οι γονοτυπικές συχνότητες των πολυμορφισμών ACE2-G8790A, AGTR1-A1166C και AGTR2-G1675A δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αλληλόμορφα T και D των πολυμορφισμών AGT-M235T και ACE-I/D σχετίζονται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης BKK και θα μπορούσαν να θεωρηθούν αξιόπιστοι γενετικοί παράγοντες προδιάθεσης. Παράλληλα, ο γονότυπος ID του ACE-I/D φαίνεται να έχει προστατευτική επίδραση έναντι της συγκεκριμένης νεοπλασίας.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP33. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΗ ΑΜΑΥΡΩΣΗ LEBER ΤΥΠΟΥ 1

Γιαπιτζάκης Χ.^{1,2,3}, Γκιντώνη Ι.^{1,3}, Δούκα Α.³, Χαραλαμπίδου Σ.³, Seo G.H.⁴, Γέροντας Α.⁵, Χρούσος Γ.Π.²

¹ Μονάδα Στοματοπροσωπικής Γενετικής, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία», Αθήνα

² Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Υγείας Μητέρας Παιδιού και Ιατρικής Ακριβείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

³ Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Κέντρο Γενετικής «Κεφαλογενετική», Αθήνα

⁴ 3billion, Seoul, Republic of Korea

⁵ Νευρολογικό Ιατρείο, Καισαριανή

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Οι συγγενείς αμαυρώσεις Leber (LCA) αποτελούν ένα φάσμα σπάνιων αυτοσωματικών υπολειπόμενων δυστροφιών αμφιβληστροειδούς με απώλεια όρασης κατά την παιδική ηλικία. Η LCA οφείλεται σε μεταλλαγές τουλάχιστον 20 γονιδίων. Παρουσιάζεται η γενετική μελέτη μίας περίπτωσης LCA τύπου 1 που χαρακτηρίζεται από συγγενή ατροφία αμφιβληστροειδούς και νευροαναπτυξιακές διαταραχές.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Άνδρας 40 ετών, που παραπέμφθηκε από νευρολόγο, είχε συγγενή ατροφία αμφιβληστροειδούς, αλαλία, νυσταγμοειδείς κινήσεις, αναπτυξιακή υστέρηση και ψυχωσικόμορφη διαταραχή φάσματος αυτισμού. Μετά τη λήψη οικογενειακού ιστορικού τριών γενεών, πραγματοποιήθηκε απομόνωση γενωμικού DNA από δείγμα ολικού αίματος. Στη συνέχεια διενεργήθηκε γενετική μελέτη αλληλούχησης όλων των εξονίων (Whole Exome Sequencing, WES).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο οικογενειακό ιστορικό αναφέρθηκαν περιπτώσεις ήπιας πνευματικής υστέρησης αλλά καμία περίπτωση απώλειας όρασης. Η μελέτη WES ανέδειξε δύο μεταλλαγές σε συνδυαστική ετεροζυγωτία στο γονίδιο GUCY2D (θέση 17p13.1): α) 17-7906503-G-GC (c.144dup:p.Ala49ArgfsTer270) και β) 17-7916439-C-T (c.2132C>T:p.Pro711Leu). Οι δύο μεταλλαγές δεν έχουν αναφερθεί έως τώρα στη βιβλιογραφία, ενώ η πρώτη είναι πιθανότατα παθολογική και η δεύτερη άγνωστης σημασίας επί του παρόντος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, την κλινική εικόνα και την γενετική ανάλυση, εκτιμάται ότι ο ασθενής εμφανίζει LCA τύπου 1. Το γονίδιο GUCY2D κωδικοποιεί την γουανυλική κυκλάση 2D, ένα μεμβρανικό ένζυμο που συνδέεται με τη φωτομεταγωγή στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. Το παρόν περιστατικό αποτελεί απόδειξη της σημαντικότητας του συνδυασμού κριτικής μελέτης του οικογενειακού ιστορικού και των σύγχρονων εργαλείων γενετικής σε περιπτώσεις πολυδιάστατης συμπτωματολογίας, προκειμένου να επιτευχθεί η ακριβής διάγνωση.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP34. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ ΜΕ ΥΠΟΪΔΡΩΤΙΚΗ ΕΞΩΔΕΡΜΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ

Γιαπιτζάκης Χ.^{1,2,3}, Μαλιγιάννη Ι.¹, Γκιντώνη Ι.^{1,3}, Lee E.⁴, Χρούσος Γ.Π.²

¹Μονάδα Στοματοπροσωπικής Γενετικής, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία», Αθήνα

²Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Υγείας Μητέρας Παιδιού και Ιατρικής Ακριβείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

³Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Κέντρο Γενετικής «Κεφαλογενετική», Αθήνα, ⁴ 3billion, Seoul, Republic of Korea

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η υποϊδρωτική εξωδερμική δυσπλασία (HED) αποτελεί X-φυλοσύνδετη υπολειπόμενη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από δυσπλασία δομών του εξωδέρματος, όπως η αδαμαντίνη των δοντιών, οι ιδρωτοποιοί αδένες, τα μαλλιά και τα νύχια. Η HED προκαλείται από μεταλλαγές στο γονίδιο EDA1 (θέση Χq13.1), που κωδικοποιεί την εξωδυσπλασίνη Α, μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, που έχει καθοριστικό ρόλο στην εξωδερμική διαφοροποίηση κατά την εμβρυογένεση. Παρουσιάζεται η γενετική μελέτη μίας οικογένειας με 3 περιστατικά HED.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

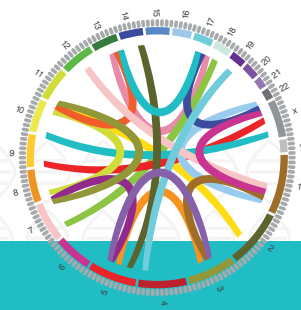
Δύο άρρενα αδέρφια (9 και 6 ετών) εμφάνιζαν από τη νηπιακή ηλικία ανιδρωτισμό, ολιγοδοντία και υποτρίχωση. Η λήψη οικογενειακού ιστορικού έδειξε ότι η μητέρα τους (42 ετών) εμφάνιζε έλλειψη κάποιων δοντιών, ενώ ο αδελφός της (45 ετών) εμφάνιζε παρόμοια κλινική εικόνα με τα ανήψια του. Σε δείγμα γενωμικού DNA του μεγαλύτερου παιδιού διενεργήθηκε γενετική μελέτη αλληλούχησης όλων των εξονίων (WES).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μελέτη WES ανέδειξε μία έλλειψη 20bp (c.572_589del, p.Pro191_Pro196) σε ημιζυγωτία στο γονίδιο EDA1. Η ίδια μεταλλαγή ανιχνεύθηκε στον μικρότερο αδελφό του, στην ετερόζυγη μητέρα του και στον θείο του, αλλά όχι στον πατέρα του.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, την κλινική εικόνα και την γενετική ανάλυση, εκτιμάται ότι τόσο τα δύο αδέρφια, όσο και ο θείος τους, πάσχουν από τη φυλοσύνδετη με το Χ χρωμόσωμα HED, τον συχνότερο τύπο εξωδερμικής δυσπλασίας. Η ακριβής μοριακή διάγνωση ενός μέλους είναι καθοριστική, τόσο για τη διάγνωση των υπολοίπων ασθενών, αλλά και για τον προσδιορισμό των φορέων της παθολογικής μεταλλαγής.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP35. ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΕ ΥΠΟΓΟΝΙΜΑ ΖΕΥΓΑΡΙΑ ΠΟΥ ΕΛΕΓΧΟΝΤΑΙ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ (IVF)

Κουβίδη Ε.¹, Ζαχάκη Σ.¹, Τσαρουχά Χ.¹, Πάντου Α.¹, Πάντος Κ.², Καναβάκης Ε.¹, Μαύρου Α.¹

¹Genesis Genoma Lab, Γενετική Διάγνωση, Κλινική Γενετική & Έρευνα

²Κλινική «Γένεσις Αθηνών», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Είναι γνωστό ότι οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες αποτελούν σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα υπογονιμότητας. Η συχνότητά τους στα υπογόνιμα ζευγάρια είναι υψηλότερη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (2-15% vs 0.5%). Παρουσιάζονται οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες οι οποίες ανιχνεύθηκαν σε υπογόνιμα ζευγάρια που υποβάλλονται σε IVF.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

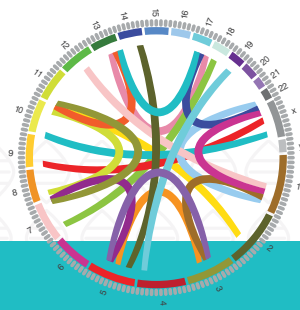
Μελετήθηκαν 1839 ζευγάρια που προσήλθαν στην Κλινική «ΓΕΝΕΣΙΣ ΑΘΗΝΩΝ» την πενταετία 2016-2020 (μέση ηλικία γυναικών 37.1 έτη και ανδρών 39.9 έτη). Πραγματοποιήθηκε καρυότυπος λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος. Από κάθε εξεταζόμενο αναλύθηκαν 25 μεταφάσεις, ενώ σε υποψία μωσαϊκισμού μετρήθηκαν 100 μεταφάσεις.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες ανιχνεύθηκαν σε 280/1839 (15.2%) ζευγάρια. Σε 243 ζευγάρια η χρωμοσωμική ανωμαλία εντοπίστηκε στις γυναίκες, σε 35 στους άνδρες και σε 2 περιπτώσεις και στα δύο μέλη του ζευγαριού. Ανωμαλίες αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων εντοπίστηκαν σε 47/1839 περιπτώσεις: 24 αμοιβαίες μεταθέσεις, 9 μεταθέσεις κατά Ρόμπερτσον, 10 αναστροφές, 3 μωσαϊκά τρισωμίας και 1 προσθήκη, με παρόμοια συχνότητα στα δύο φύλα. Ανωμαλίες φυλετικών χρωμοσωμάτων εντοπίστηκαν σε 229/1839 (12.5%) ζεύγη. 12 άνδρες είχαν σύνδρομο Klinefelter ή μωσαϊκό του συνδρόμου και 2 έλλειψη του χρωμοσώματος Y σε μορφή μωσαϊκού. 217 γυναίκες παρουσίασαν χαμηλό μωσαϊκισμό του χρωμοσώματος X που όπως είναι γνωστό συνδέεται με την αυξημένη αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας. 91% των γυναικών που ελέγχθηκαν ήταν ≥ 35 και 9% < 35 ετών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υψηλή συχνότητα των χρωμοσωμικών ανωμαλιών στα ζευγάρια με υπογονιμότητα υπογραμμίζει τη χρησιμότητα της χρωμοσωμικής ανάλυσης πριν από την IVF. Τα ζευγάρια με χρωμοσωμικές ανωμαλίες πρέπει να δέχονται γενετική συμβουλευτική από εξειδικευμένους επιστήμονες προκειμένου να καθοδηγούνται σωστά και να ενημερώνονται για τις δυνατότητες προγεννητικού ή/και προεμφυτευτικού ελέγχου.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP36. ΜΙΚΡΟ ΥΠΕΡΑΡΙΘΜΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΕ ΑΝΔΡΑ ΜΕ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Κουβίδη Ε.¹, Ζαχάκη Σ.¹, Μητράκος Α.¹, Μανωλά Κ.², Διαμαντοπούλου Π.², Κατσίδη Χ.¹, Πάντος Κ.³, Καναβάκης Ε.¹, Μαύρου Α.¹

¹Genesis Genoma Lab, Γενετική Διάγνωση, Κλινική Γενετική & Έρευνα, Αθήνα

²Εργαστήριο Υγειοφυσικής, Ραδιοβιολογίας & Κυτταρογενετικής, Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος»

³Ιδιωτική κλινική «ΓΕΝΕΣΙΣ ΑΘΗΝΩΝ», Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Τα μικρά υπεράριθμα χρωμοσώματα δείκτες (small Supernumerary Marker Chromosomes - sSMCs) είναι χρωμοσωμικά θραύσματα τα οποία ανιχνεύονται μεν, αλλά δεν ταυτοποιούνται, με την τεχνική του κλασικού καρυότυπου. Η συχνότητά τους στους άνδρες με υπογονιμότητα είναι περίπου 0.125%, 3 φορές υψηλότερη από το γενικό πληθυσμό (0.044%). Συνήθως προκαλούν ΟλιγοΑσθενοΤερατοζωοσπερμία, χωρίς άλλα κλινικά συμπτώματα. Παρουσιάζεται η ανίχνευση και ταυτοποίηση ενός sSMC σε άνδρα με υπογονιμότητα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

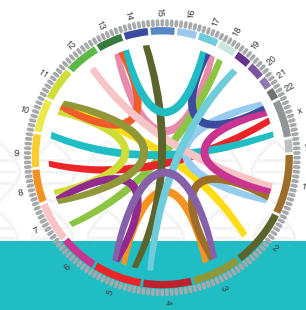
Άνδρας 40 ετών και η 36 ετών σύζυγός του προσήλθαν για χρωμοσωμικό έλεγχο λόγω προβλημάτων αναπαραγωγής. Πραγματοποιήθηκε κυτταρογενετική ανάλυση σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος με τη μέθοδο GTG και περαιτέρω έλεγχος με μοριακό καρυότυπο (Agilent G3 ISCA V2 8x60K) και με την τεχνική FISH με τη χρήση ιχνηθετών για το κεντρομερίδιο του χρωμοσώματος 4 και τη χρωμοσωμική περιοχή 4q12).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον καρυότυπο του συζύγου βρέθηκε ένα μικρό υπεράριθμο χρωμόσωμα δείκτης σε μωσαϊκό στο 71% των αναλυθέντων μεταφάσεων [47,XY,+mar[71]/46,XY[29]]. Ο καρυότυπος της συζύγου ήταν φυσιολογικός 46,XX. Ο μοριακός καρυότυπος στον άνδρα έδειξε διπλασιασμό της χρωμοσωμικής περιοχής 4q11-4q12, μεγέθους 5.9Mb, που περιλαμβάνει 27 OMIM γονίδια. Η τεχνική FISH επιβεβαίωσε την προέλευση του sSMC από το χρωμόσωμα 4 και την παρουσία της περιοχής 4q12 σε 3 αντίγραφα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συσχέτιση του sSMC με την ανδρική υπογονιμότητα ίσως οφείλεται στο διπλασιασμό της χρωμοσωμικής περιοχής 4q11-4q12, καθώς και στο μη σωστό διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων στη μείωση και την παρεμπόδιση της σπερματογένεσης. Στους άνδρες που ανιχνεύεται στον καρυότυπό τους ένα sSMC, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με μοριακές τεχνικές για την ταυτοποίησή του. Επιπλέον, συστήνεται γενετική συμβουλευτική για να συζητηθούν εναλλακτικές λύσεις τεκνοποίησης.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP37. ΜΕΓΑΛΕΣ ΓΕΝΩΜΙΚΕΣ ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΟΥΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Αγιαννιτόπουλος Κ.¹, Πεπέ Γ.¹, Παπαδοπούλου Ε.¹, Τσαούσης Γ.¹, Αποστολοπούλου Δ.¹, Τσούλος Ν.¹, Πότσκα Β.¹, Βενιζέλος Β.², Μαρκόπουλος Χ.³, Ιωσηφίδου Ρ.⁴, Βασιλάκη-Αντωνάτου Μ.⁵, Χριστοδούλου Χ.², Νατσιόπουλος Ι.⁶, Παπαζήσης Κ.⁷, Καμπλέτσας Ε.⁸, Ψυρρή Α.⁹, Καραγεωργοπούλου Σ.¹⁰, Γιασσάς Σ.¹⁰, Ζιώγας Δ.¹¹, Λάλλα Ε.⁴, Κουμαριανού Α.⁹, Παπαδημητρίου Χ.¹², Τραφαλής Δ.¹³, Τιμοθεάδου Ε.¹⁴, Νασιούλας Γ.¹

¹Genekor Ιατρική Α.Ε, Αθήνα, ²Metropolitan, Αθήνα, ³Ιατρικό Κέντρο Αμαρουσίου, Αθήνα, ⁴Θεαγένειο, Θεσσαλονίκη, ⁵Metropolitan General, Αθήνα, ⁶Διαβαλκανικό Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, ⁷Euromedica Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, ⁸Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα ⁹Αττικόν Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα, ¹⁰Ιασώ, Αθήνα, ¹¹Λαϊκό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα, ¹²Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα», Αθήνα, ¹³Mediterraneo, Αθήνα, ¹⁴Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος στις γυναίκες και περίπου το 10% των περιπτώσεων είναι κληρονομούμενος. Οι μεγάλες γενωμικές αναδιατάξεις (Copy number variations- CNVs) είναι ένας τύπος μεταλλαγής που σχετίζονται με τον κληρονομούμενο καρκίνο του μαστού. Σήμερα, η τεχνολογία αλληλούχησης επόμενης γενιάς (Next Generation Sequencing-NGS) έχει συμβάλει στην ανάλυση πολλών γονιδίων και χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

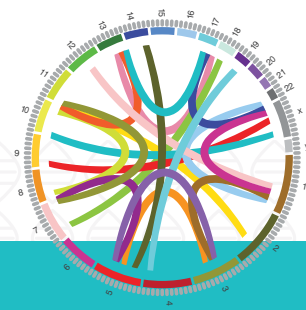
Συνολικά, 1418 άτομα εξετάστηκαν για προδιάθεση καρκίνου του μαστού, αναλύοντας 36 γονίδια με χρήση NGS και πραγματοποιήθηκε υπολογιστική ανάλυση των CNVs. Η ανίχνευση των CNVs έγινε με την χρήση του λογισμικού SeqPilot (JSI Medical Systems) και του αλγόριθμου panelcn.MOPS.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ευαισθησία στην ανάλυση των CNVs ήταν 99-100% και η ειδικότητα έως 100%. Τουλάχιστον μία παθολόγος/πιθανή παθολόγος μεταλλαγή ανιχνεύθηκε σε 289 ασθενείς (20,4%). Τα CNVs αντιπροσώπευαν το 10,4% (30/289). Το 50% ήταν έλλειψη ενός εξωνίου, ενώ 36% των CNVs εντοπίστηκαν σε γονίδια εκτός των γονιδίων BRCA1/2. Συγκεκριμένα, από τα 30 CNVs που εντοπίστηκαν, το 60% ήταν στο BRCA1, το 3,3% στο BRCA2, το 20% στο CHEK2, το 6,7% στο FANCA, το 6,7% στο PMS2 και το 3,3% στο ATM.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η ανάλυση CNVs δεν πρέπει να περιορίζεται στα BRCA1/2. Επιπλέον, οι αλγόριθμοι ανίχνευσης CNVs παρέχουν μια οικονομικά αποδοτική και εφικτή μεθοδολογία για τον προσδιορισμό τους από δεδομένα NGS. Η γενετική ανάλυση στον κληρονομούμενο καρκίνο του μαστού συνιστάται να περιλαμβάνει πλήρη αλληλούχηση και ανάλυση CNVs των γονιδίων συμβάλλοντας στις αποφάσεις της ιατρικής διαχείρισης των ασθενών.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP38. APPLYING QUALITY BY DESIGN TO CELL AND GENE THERAPIES

Skavatsos D., Charalambous D.

Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Frederick University, 7 Yianni Freiderickou, Pallouriotissa 1036, Nicosia, Cyprus

AIM

The aim of this work is to examine the usefulness of quality by design in several advanced therapies with emphasis to cell and gene therapies.

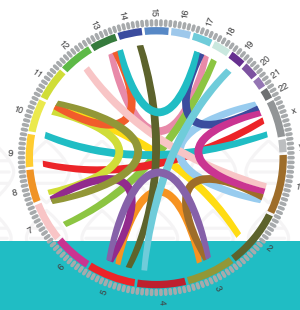
RESULTS

The biological complexity of cells has impeded the translation of laboratory-scale experiments into industrial processes for reliable, cost-effective manufacturing of cell-based therapies. The cell and gene therapy industries contend that a solution to this challenge is to design a priori cell manufacturing processes according to quality-by-design (QbD) principles.

QbD constitutes a systematic approach that begins with predefined objectives and emphasizes on product and process understanding and control, based on basic science and quality risk management. Specifically, it begins by describing the desired product quality characteristics, identifying attributes that directly influence the safety and efficacy of the product, identifying the parameters that influence these attributes, and their effects on those attributes are quantified in a design space. Afterwards, a control strategy is developed to ensure that CPP remain within the "normal operating range" ensuring production of a quality product. Finally, the process is validated in the manufacturing facility and continually monitored during manufacturing runs and improved as knowledge about the process increases.

CONCLUSION

Many opportunities to incorporate QbD into the cell and gene therapy manufacturing exists, but further technology development is required for full implementation. Linking measurable molecular and cellular characteristics of a cell population to a final product quality through QbD is a crucial step in realizing the potential for cell and gene therapies to transform healthcare systems worldwide.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP39. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ GLASS ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΗ WHOLE EXOME SEQUENCING

Παλαιολόγου Δ.¹, Λάζαρος Λ.¹, Τσώνη Θ.¹, Πάντου Α.¹, Κατσαρού-Πεκτασίδη Ε.², Καναβάκης Ε.¹

¹ Genesis Genoma Lab, Γενετική Διάγνωση, Κλινική Γενετική & Έρευνα, Αθήνα, Ελλάδα

² Ευρωκλινική Παιδων, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ασθενής 15 ετών παραπέμφθηκε για γενετικό έλεγχο λόγω νοητικής υστέρησης, απουσίας λόγου, διάσπασης προσοχής, δυσπραξίας και σιελόρροιας. Αναφέρθηκε επεισόδιο σπασμών στην παιδική ηλικία και παθολογικό ΗΕΓ ύπνου. Μοριακός έλεγχος 53 γονιδίων που σχετίζονται με επιληπτική εγκεφαλοπάθεια ήταν αρνητικός.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Διενεργήθηκε αλληλούχηση της κωδικοποιούσας περιοχής των γονιδίων του ανθρώπινου γονιδιώματος (Whole Exome Sequencing-SureSelect Human All Exon v7, Agilent) και η ανάλυση επικεντρώθηκε σε 2536 γονίδια που σχετίζονται με την εκδήλωση νοητικής υστέρησης και συναφών νευροαναπτυξιακών παθήσεων.

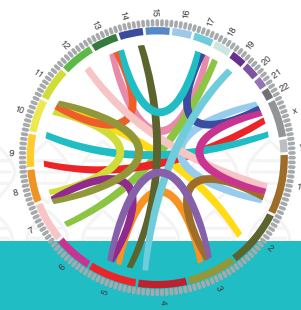
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τον έλεγχο ανιχνεύθηκε η νουκλεοτιδική παραλλαγή c.1244T>C (p.Leu415Pro) του γονιδίου SATB2 σε ετεροζυγωτία. Η ανιχνευθείσα παραλλαγή εντοπίζεται στην κρίσιμη λειτουργική περιοχή CUT1 της πρωτεΐνης SATB2, όπως και οι περισσότερες παθολογικές παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις του γονιδίου SATB2. Δεν αναφέρεται στη βάση δεδομένων ClinVar, ούτε έχει περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Έλεγχος των γονέων έδειξε ότι η παραλλαγή SATB2: c.1244T>C εμφανίστηκε de novo στην πάσχουσα και μπορεί να χαρακτηριστεί ως πιθανώς παθολογική σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρικής Γενετικής (PS2 Moderate, PM1, PM2, PP3).

Παθολογικές μεταλλάξεις του γονιδίου SATB2 έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση του συνδρόμου Glass (Glass syndrome, OMIM# 612313), το οποίο παρουσιάζει αυτοσωματική επικρατητική κληρονομικότητα. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, το οποίο χαρακτηρίζεται από νοητική υστέρηση, σχεδόν πλήρη απουσία λόγου, προβλήματα συμπεριφοράς κ.α. ταιριάζουν με την κλινική εικόνα της ασθενούς, συνηγορώντας υπέρ της γενετικής διάγνωσης του συνδρόμου Glass στην εξεταζόμενη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο διευρυμένος γενετικός έλεγχος Whole Exome Sequencing αποτελεί πλέον την ενδεδειγμένη εξέταση για περιστατικά με σύνθετο κλινικό φαινότυπο, προσφέροντας αυξημένη διαγνωστική ικανότητα σε σχέση με άλλους στοχευμένους γενετικούς ελέγχους.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP40. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΥΠΟΤΟΝΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕΣΩ ΤΟΥ WHOLE EXOME SEQUENCING

Λάζαρος Λ., Παλαιολόγου Δ., Πάντου Α., Καναβάκης Ε.

Genesis Genoma Lab, Γενετική Διάγνωση, Κλινική Γενετική & Έρευνα, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η αλληλούχιση της κωδικοποιούσας περιοχής των γονιδίων του ανθρώπινου γονιδιώματος (Whole exome sequencing, WES) αποκάλυψε πρόσφατα τη συσχέτιση του γονιδίου PRUNE1 με μια βαριά νευροαναπτυξιακή διαταραχή, η οποία παρουσιάζει αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα και χαρακτηρίζεται από μικροκεφαλία, υποτονία και διάφορες ανωμαλίες του εγκεφάλου. Περιγράφεται περιστατικό με το ανωτέρω σύνδρομο που οφείλεται στην ταυτόχρονη παρουσία μίας παρερμηνεύσιμης και μίας πλαισιοτροποποιητικής μετάλλαξης του γονιδίου PRUNE1.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

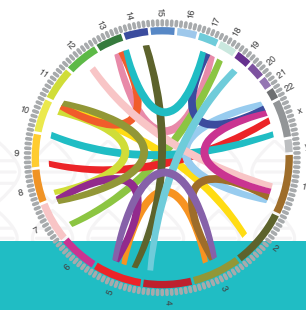
Η ασθενής είναι ένα κορίτσι 3,5 ετών που εμφανίζει γενικευμένη μυϊκή υποτονία, φαρμακοανθεκτική επιληψία (10-15 μυοκλονικές κρίσεις καθημερινά), προβλήματα κατάποσης, καθώς και σοβαρή καθυστέρηση ανάπτυξης και ομιλίας. Η κλινική εξέταση της ασθενούς εντόπισε σκολίωση και κύφωση, υψηλή μυωπία, απώλεια σμάλτου των δοντιών, συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού και σοβαρές διαταραχές του πεπτικού συστήματος. WES πραγματοποιήθηκε στην ασθενή και στους γονείς της, με χρήση του SureSelect Human All Exon v7 kit (Agilent). Οι ανιχνευθείσες παραλλαγές επιβεβαιώθηκαν με αλληλούχιση κατά Sanger.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην ασθενή ανιχνευθήκαν οι γενετικές παραλλαγές c.316G>A (p.Asp106Asn) και c.181_185delTCTGA (p.Ser61Thrfs*6) του γονιδίου PRUNE1 σε διπλή ετεροζυγωτία, η πρώτη πατρικής και η δεύτερη μητρικής προέλευσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Δεδομένου ότι το γονίδιο PRUNE1 πρόσφατα συσχετίστηκε με τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές και κατά συνέπεια δεν συμπεριλαμβάνεται στα συναφή πάνελ γονιδίων αλληλούχισης επόμενης γενιάς μέχρι σήμερα, η επιλογή του WES αποτέλεσε την πιο αποτελεσματική προσέγγιση για το μοριακό έλεγχο του συγκεκριμένου περιστατικού. Τα ανωτέρω αποτελέσματα αναδεικνύουν τη χρησιμότητα του WES προκειμένου να διερευνηθεί η γενετική βάση σύνθετων φαινοτύπων, επιτρέποντας την καλύτερη ταξινόμηση των ασθενών και το σχεδιασμό εξατομικευμένων θεραπευτικών στρατηγικών.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP41. HINT1: ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΑΞΟΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ΝΕΥΡΟΜΥΟΤΟΝΙΑ ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Κοντογεωργίου Ζ.¹, Βουδομάτης Χ.¹, Καρτάνου Χ.¹, Πανδής Δ.², Μπρέζα Μ.¹, Ζαμπέλης Θ.², Στεφανής Λ.³, Πάνας Μ.¹, Κούτσης Γ.^{1*}, Καραδήμα Γ.^{1*}

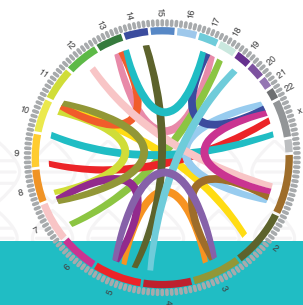
*Ίση συνεισφορά

¹Μονάδα Νευρογενετικής, Α' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, ΕΚΠΑ

²Μονάδα Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Α' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, ΕΚΠΑ

³Α' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, ΕΚΠΑ

Η Αυτοσωματική Υπολειπόμενη Αξονική Νευροπάθεια με Νευρομυοτονία (Autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia, ARAN-NM) είναι μία προοδευτική, κυρίως κινητική, κληρονομική πολυνευροπάθεια με παιδική ηλικία έναρξης και νευρομυοτονία που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο HINT1. Αντιπροσωπεύει έως και το 68% των αξονικών νευροπαθειών με νευρομυοτονία στην κεντρική και νοτιοανατολική Ευρώπη. Αντίθετα, φαίνεται να απουσιάζει από ομάδες ασθενών με κληρονομικές νευροπάθειες στη Δυτική Ευρώπη. Στόχος της μελέτης ήταν να προσδιορίσουμε τη συχνότητα των μεταλλαγών του γονιδίου HINT1 σε Έλληνες ασθενείς με κληρονομική πολυνευροπάθεια. Εξετάστηκαν 42 ασθενείς δείκτες με συμβατό φαινότυπο και οικογενειακό ιστορικό. Οι ασθενείς προέρχονται από ομάδα περιστατικών με αδιάγνωστη αξονική, κυρίως κινητική νευροπάθεια της Μονάδας Νευρογενετικής, της Α' Νευρολογικής κλινικής του ΕΚΠΑ, η οποία δέχεται δείγματα από όλη την ελληνική επικράτεια. Η γονοτύπηση έγινε με αλληλούχηση κατά Sanger για το σύνολο των εξονίων του HINT1. Ταυτοποιήθηκαν δύο ασθενείς ομόζυγοι για τη μετάλλαξη c.110G>C (p.Arg37Pro) και δύο συνδυαστικοί ετεροζυγώτες για τις μεταλλάξεις c.110G>C (p.Arg37Pro) και c.250T>C (p.Cys84Arg). Οι ασθενείς χαρακτηρίζονταν από πρώιμη ηλικία έναρξης και νευρομυοτονία. Μεταλλάξεις στο γονίδιο HINT1 ανιχνεύονται στο 9,5% του συνόλου των αυτοσωμικών υπολειπόμενων, κυρίως κινητικών, νευροπαθειών ή στο 44,5% των αξονικών κινητικών πολυνευροπαθειών με νευρομυοτονία. Τα παραπάνω αποτελέσματα συμβάλλουν στην αποσαφήνιση της γενετικής ετερογένειας των αυτοσωμικών υπολειπόμενων αξονικών νευροπαθειών στον ελληνικό πληθυσμό και της γεωγραφικής μεταβλητότητας της συχνότητας των μεταλλάξεων HINT1 μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών. Συμπερασματικά, η συχνότητα τους στον ελληνικό πληθυσμό φαίνεται να είναι σύμφωνη με αποτελέσματα από την κεντρική και νοτιοανατολική Ευρώπη. Συστήνεται να γίνεται γενετικός έλεγχος σε αδιάγνωστους ασθενείς με υπολειπόμενη αξονική νευροπάθεια.



20-21 Νοεμβρίου 2021

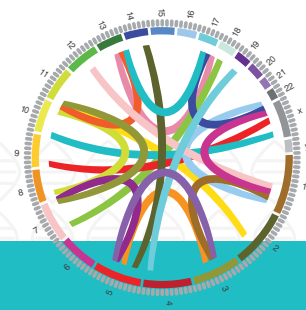
EP42. ΠΙΛΟΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΟΥ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ CCND1 rs9344 ΜΕ ΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΘΗΛΩΔΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ

Αχίλλα Χ.¹, Χόρτη Α.², Παπαβραμίδης Θ.², Λαμπρόπουλος Α.¹, Χατζηκυριακίδου Α.¹

¹Α' Εργαστήριο Ιατρικής Βιολογίας-Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής, Α.Π.Θ.

²Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, ΑΧΕΠΑ, Τμήμα Ιατρικής, Α.Π.Θ.

Η κυκλίνη D1 είναι μία πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο CCND1 και λειτουργεί ως θετικός ρυθμιστής του κυτταρικού κύκλου. Η υπερέκφραση της κυκλίνης έχει συσχετιστεί με το αδένωμα και καρκίνωμα του παραθυρεοειδή αδένου, τον καρκίνο του μαστού, του εντέρου και του οισοφάγου, το μελάνωμα και το λέμφωμα. Το γονίδιο CCND1 (11q13) κωδικοποιεί μέσω εναλλακτικού ματίσματος δυο μετάγραφα: το αγρίου τύπου μετάγραφο (CCND1a) και μία ογκογόνο ισομορφή (CCND1b). Ο πολυμορφισμός rs9344 που εδράζεται στην 3' περιοχή ματίσματος του 4ου εξωνίου του γονιδίου CCND1 έχει συνδεθεί με την έκφραση της ογκογόνου ισομορφής b. Σκοπός εργασίας: Η πιλοτική διερεύνηση του πολυμορφισμού rs9344 ως γενετικού προδιαθεσικού παράγοντα για την εκδήλωση πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (PHPT) και θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδή αδένου (PTC). Υλικά και Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε γονοτύπηση σε 36 ασθενείς με PHPT, 50 με PTC και ίσο αριθμό υγιών ατόμων αντίστοιχου φύλου και ηλικίας για κάθε ομάδα ασθενών. Η γονοτύπηση των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε με την τεχνική PCR-RFLPs. Αποτελέσματα: Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε την έλλειψη συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού rs9344 και της εκδήλωσης PHPT και PTC τόσο σε επίπεδο γονοτύπων ($p=0,96$, $p=0,15$, αντίστοιχα), όσο και σε επίπεδο αλληλομόρφων ($p=0,86$, $p=0,32$, αντίστοιχα). Στην παρούσα μελέτη, θέτοντας ως τιμή σημαντικότητας την 0,05 και λαμβάνοντας υπόψιν τα μεγέθη των ομάδων των ασθενών που μελετήθηκαν το διάστημα αξιοπιστίας της υπό διερεύνησης συσχέτισης είναι 85% στον PHPT και 95% στο PTC. Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη, όντας πιλοτική, μέσα από την έλλειψη της θετικής συσχέτισης πιθανά να υποδεικνύει άλλες μοριακές οδούς ως αιτιοπαθογόνες στη γενετική βάση του PHPT και PTC.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP43. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΜΕΤΑΛΛΑΓΩΝ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ BRCA1 ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ PARP ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΣΤΑ CTCs ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Σκλιάς Θ.¹, Βάρδας Β.², Γεωργούλιας Β.³, Καλλέργη Γ.², Βασιλόπουλος Γ.¹

¹Εργαστήριο Γενετικής, Τομέας Γενετικής, Βιολογίας Κυττάρου & Ανάπτυξης, Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών

²Εργαστήριο Βιοχημείας/Μεταστατικής σηματοδότησης, Τομέας Γενετικής, Βιολογίας Κυττάρου & Ανάπτυξης, Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών

³Εργαστήριο Βιολογίας Κυττάρου, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Οι BRCA1 και PARP πρωτεΐνες συμμετέχουν στα μονοπάτια επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA. Το BRCA1 έχει συσχετιστεί με την κληρονομικότητα του καρκίνου του μαστού. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανίχνευση μεταλλαγών στο BRCA1 και η συσχέτισή τους με την έκφραση της PARP στα CTCs ασθενών με καρκίνο του μαστού.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

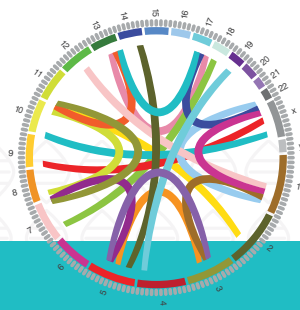
Μελετήθηκαν 50 ασθενείς με καρκίνο του μαστού, 27 ήταν TNBC και 23 Luminal. Η γονοτύπηση πραγματοποιήθηκε με PCR – Sanger Sequencing και η μελέτη της έκφρασης της PARP στα CTCs έγινε με τριπλό ανοσοφθορισμό (CK/PARP/Dapi). Ακολούθησε στατιστική ανάλυση μέσω του SPSS 26 (Mann – Whitney, Chi Square, Kaplan – Meier).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ανιχνεύθηκαν 9 μεταλλαγές, 7 που ήταν ήδη γνωστές (rs2051507989, rs80358069, rs1567764460, rs1057524456, rs80358173, rs377595653, rs80357270) και 2 νέες (G229A, A231G). Οι μεταλλαγές rs2051507989, rs80358173 εντοπίστηκαν στους TNBC ασθενείς. Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της G229A με την χαμηλή κυτταροπλασματική έκφραση της PARP στους Luminal (P = 0.008) και με την χαμηλή πυρηνική έκφραση της στους TNBC ασθενείς (P = 0.000), της rs80358173, μόνο στους TNBC ασθενείς, με τη θεραπεία (P = 0.014) και με την συνολική επιβίωση (OS) (P = 0.05), της rs80358069 με την υψηλή έκφραση της PARP μόνο στους TNBC (P = 0.001) και με την συνολική επιβίωση (OS) (P = 0.001) και της A231G με την υψηλή πυρηνική έκφραση της PARP στους Luminal ασθενείς (P = 0.026).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρατηρήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των μεταλλαγών G229A, A231G, rs80358069 με διαφορετικούς τύπους έκφρασης της PARP ανά κατηγορία καρκίνου του μαστού που αξίζει να διερευνηθούν περαιτέρω.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP44. ΑΚΡΟΜΕΣΟΜΕΛΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ MAROTEAUX: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΗ

Δοξάκη Χ.¹, Παπαδοπούλου Ε.¹, Δημητρίου Ρ.², Μανιαδάκη Η.¹, Γκουντούλα Θ.³, Φρυσίρα Ε.⁴

¹ Ιατρείο Κλινικής Γενετικής & Ιατρείο Παιδοενδοκρινολογίας, Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

² Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

³ Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ρεθύμνου

⁴ Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Ιατρική Γενετική, Χωρέμιο Ερευνητικό Εργαστήριο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ακρομεσομελική Δυσπλασία (ΑΔ) αποτελεί εξαιρετικά σπάνια γενετική σκελετική διαταραχή, με εμφάνιση νανισμού και ασυμμετρία κορμού - άκρων. Υπάρχουν 5 τύποι ΑΔ, με τον ηπιότερο τύπο Maroteaux να χαρακτηρίζεται κυρίως από βράχυνση αντιβραχίων (μεσομέλια) και χεριών/ποδιών (ακρομέλια). Το υπεύθυνο γονίδιο NPR2 κωδικοποιεί τον υποδοχέα νατριοουρητικού πεπτιδίου-Β, εδράζεται στο χρωμόσωμα 9 και κληρονομείται με αυτοσωμικό υποτελή τύπο.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Κορίτσι 8 ετών, παιδί φαινοτυπικά υγιών γονέων Συριακής καταγωγής, με ελεύθερο οικογενειακό και περιγεννητικό ιστορικό, εμφανίζει παθολογικά κοντό ανάστημα (<<3η ΕΘ), με δυσανάλογα κοντά άκρα ως προς κορμό καθώς και δυσπλασία ονύχων. Παρουσιάζει βράχυνση αντιβραχίων και άκρων χεριών άμφω, με σημαντική βραχυδακτυλία και περιορισμό κίνησης πρηνισμού και υπτιασμού. Τα κάτω άκρα είναι ηπίως βραχέα ως προς τον κορμό, χωρίς περιορισμό κίνησης. Από τον ακτινολογικό έλεγχο προκύπτει ακτινωτή κλίση κερκίδας άμφω, εξάρθρημα κεφαλής κερκίδων άμφω, βραχέα οστά μετακαρπίων και δακτύλων, υποπλαστικά οστά αντιβραχίου. Φέρει ήπιες δυσμορφίες προσώπου, έχει καλή νοημοσύνη και δεν εμφανίζει παθολογία από θώρακα, σπονδυλική στήλη και πύελο. Καρυότυπος, ορμονολογικός και υπερηχογραφικός έλεγχος είναι φυσιολογικά.

ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Το Whole exome sequencing (WES) ανέδειξε μια μη περιγραφείσα έως τώρα παθογόνο παρερμηνεύσιμη μεταλλαγή στο γονίδιο NPR2, διαγνωστική ΑΔ τύπου Maroteaux.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η περίπτωση ασθενούς με ακρομεσομελικό νανισμό είναι σπάνια. Τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά και τα απεικονιστικά ευρήματα σε συνδυασμό με την εφαρμογή μεθόδων Νέας Γενιάς Αλληλούχισης DNA, όπως το WES, συμβάλλουν στη διάγνωση σπάνιων κληρονομικών νοσημάτων και στην ταυτοποίηση νέων μεταλλάξεων, επιτρέποντας τον στοχευμένο γονιδιακό έλεγχο στα μέλη της οικογένειας για εντοπισμό φορέων και για προγεννητικό/προεμφυτευτικό έλεγχο.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP45. ΝΕΟΣ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΣ ΜΕ ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ DEPDC5, ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΟΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΠΡΩΙΜΟ ΘΑΝΑΤΟ ΣΤΗ ΒΡΕΦΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Βέρβερη Α.¹, Zagaglia S.², Menzies L.¹, Hurst J.¹, Sisodiya S.²

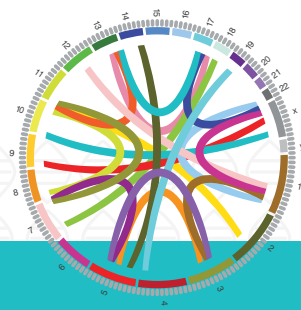
¹Clinical Genetics Department, Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK

²Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK

Το μονοπάτι mTOR αποτελεί βασικό ρυθμιστή της κυτταρικής ανάπτυξης με σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό και στη διαφοροποίηση των φλοιικών νευρώνων. Το γονίδιο DEPDC5 κωδικοποιεί ένα συστατικό του GATOR1 συμπλόκου, που αναστέλλει το μονοπάτι mTOR. Η απλοανεπάρκεια (haploinsufficiency) του DEPDC5 οδηγεί σε υπερενεργοποίηση του mTOR μονοπατιού. Το γονίδιο DEPDC5 εμπλέκεται συχνά σε σποραδικές και οικογενείς εστιακές επιληψίες – τόσο σχετιζόμενες με φλοιικές δυσπλασίες, όσο και μη οφειλόμενες σε εστιακή βλάβη. Μέχρι σήμερα όλες οι παθογόνες germline μεταλλάξεις στο γονίδιο DEPDC5 είναι ετερόζυγες, ενώ στην πλειοψηφία τους είναι loss-of-function. Οι περιπτώσεις με φλοιική δυσπλασία πιθανώς οφείλονται σε ένα two-hit μοντέλο με την ύπαρξη ενός δεύτερου μωσαϊκού ευρήματος στον προσβεβλημένο εγκεφαλικό ιστό.

Περιγράφεται ένα νέο germline ομόζυγο missense εύρημα στο γονίδιο DEPDC5 (p.Thr337Arg) που προκαλεί ένα θανατηφόρο νευρολογικό φαινότυπο με εκτεταμένη αμφοτερόπλευρη πολυμικρογυρία, συγγενή μακροκεφαλία και φαρμακοανθεκτική επιληψία. Το ομόζυγο εύρημα εντοπίστηκε σε 5 παιδιατρικούς ασθενείς από τρεις οικογένειες Ιρλανδικής καταγωγής. Όλοι οι ασθενείς απεβίωσαν σε βρεφική ή πρώιμη παιδική ηλικία. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες σε δείγμα βιοψίας δέρματος ενός από τους ασθενείς επιβεβαίωσαν την υπερενεργοποίηση του mTOR μονοπατιού.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη καταγραφή ενός νέου υπολειπόμενου φαινότυπου που σχετίζεται με το γονίδιο DEPDC5 και έχει -προς το παρόν- φτωχή πρόγνωση. Θα ήταν χρήσιμη η αξιολόγηση της χρήσης αναστολέων mTOR σε ασθενείς με τον υπολειπόμενο φαινότυπο DEPDC5, προκειμένου να ελεγχθεί η επιληψία τους και να βελτιωθεί το προσδόκιμο επιβίωσης και η πρόγνωση τους.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP46. ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΣΤΟ ΚΑΝΟΝΙΚΟ ΚΑΙ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΤΟΥ NF-KB ΚΑΙ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΕ ΑΝΤΙ-TNFA ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Σταύρου Ε.Φ.¹, Χατζοπούλου Φ.^{2,3,7}, Αντωνάτος Χ.¹, Παππά Π.¹, Μακρίδου Ε.¹, Οικονόμου Κ.⁴, Καψωριτάκης Α.⁴, Ποταμιάνος Σ.⁴, Καρμίρης Κ.⁵, Τζάθας Χ.⁶, Χατζηδημητρίου Δ.⁷, Βιζιριανάκης Ι.Σ.^{2,8}, Βασιλόπουλος Γ.¹

¹Εργαστήριο Γενετικής, Τομέας Γενετικής, Βιολογίας Κυττάρου και Ανάπτυξης, Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών, ²Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης; ³Δίκτυο Εργαστηρίων Labnet, Θεσσαλονίκη, ⁴Γαστροεντερολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, ⁵Γαστροεντερολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου Βενιζέλειο-Πανάκειο, Κρήτη, ⁶Γαστροεντερολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά Τζάνειο, ⁷Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ⁸Τμήμα Επιστημών Ζωής και Υγείας, Πανεπιστήμιο Λευκωσίας, CY-100 Λευκωσία, Κύπρος

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Παρά την υψηλή αποτελεσματικότητα των παραγόντων αντί-TNFα για την αντιμετώπιση της νόσου του Crohn, οι ασθενείς εμφανίζουν ετερογένεια στη θεραπεία (~60-80%) η οποία πιθανώς οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η συσχέτιση λειτουργικών πολυμορφισμών σε γονίδια του κανονικού και εναλλακτικού μονοπατιού ενεργοποίησης του NF-kB με την ανταπόκριση των ασθενών σε θεραπεία με αντί-TNFα παράγοντες.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 109 ασθενείς με νόσο του Crohn που λάμβαναν αντί-TNFα θεραπεία, των οποίων η ανταπόκριση αξιολογήθηκε βάσει της μεταβολής του δείκτη CDAI σε διάρκεια 24 μηνών. Η γονοτύπηση των πολυμορφισμών rs3804099 (TLR2) από το κανονικό μονοπάτι και rs909253 (LTA), rs5030728 (TLR4) και rs7222094 (MAP3K14) από το εναλλακτικό μονοπάτι πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο TaqMan Real-Time PCR. Ακολούθησε στατιστική ανάλυση και συσχέτιση των γονοτύπων με την ανταπόκριση στη θεραπεία μέσω του Stata 13.1.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μέση ηλικία των ασθενών και η διάρκεια της νόσου ήταν 45 και 6.31 έτη αντίστοιχα, ενώ 73 (66.7%) ασθενείς ανταποκρίθηκαν θετικά στην αντί-TNFα θεραπεία. Η παρουσία του T αλληλομόρφου του TLR2 rs3804099 συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τη μη-ανταπόκριση στους αντί-TNFα παράγοντες (P=0.003), ακόμα και μετά την κατηγοριοποίηση ανά φάρμακο (IFX: P=0.032, ADA: P=0.026). Η γονοτυπική ανάλυση δεν έδειξε συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων του εναλλακτικού μονοπατιού ενεργοποίησης του NF-kB με τη θεραπευτική ανταπόκριση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας επιβεβαιώνουν αρχικά τη χρήση του TLR2 ως γενετικού δείκτη πρόβλεψης ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ωστόσο, αποκλείουν τη συμμετοχή του εναλλακτικού μονοπατιού ενεργοποίησης του NF-kB στην ανταπόκριση των ασθενών με νόσο του Crohn στη θεραπεία με αντί-TNFα παράγοντες.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP47. ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΣΤΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΗ ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Σταύρου Ε.Φ.^{1,2}, Αντωνάτος Χ.¹, Ευαγγέλου Ε.^{3,4}, Λιαρόπουλος Α.¹, Δίγκα Δ.¹, Ζαφειρίου Ε.⁵, Ρουσσάκη-Σούλτσε Α.⁵, Πατσατσή Α.⁶, Σωτηριάδης Δ.⁶, Γεωργίου Σ.⁷, Μοσχονάς Ν.^{2,8}, Βασιλόπουλος Γ.¹

¹Εργαστήριο Γενετικής, Τομέας Γενετικής, Βιολογίας Κυττάρου και Ανάπτυξης, Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών, ²Μονάδα Μοριακής Γενετικής, Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, ³Τμήμα Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, ⁴Τμήμα Επιδημιολογίας και Βιοστατιστικής, Imperial College, London, UK, ⁵Δερματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, ⁶2η Δερματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ⁷Δερματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών, ⁸Ινστιτούτο Επιστημών Χημικής Μηχανικής (ΙΤΕ/ΙΕΧΜΗ), Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κυκλοσπορίνη αποτελεί μια καθιερωμένη θεραπεία για την ψωρίαση, εμφανίζει ωστόσο σημαντική ετερογένεια (~50-70%) στην ανταπόκριση των ασθενών. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η φαρμακογενετική μελέτη σε ασθενείς με ψωρίαση βάσει του δικτύου πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων στο μονοπάτι δράσης της κυκλοσπορίνης.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το δίκτυο πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων κατασκευάστηκε μέσω της μετα-βάσης πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων PICKLE (www.pickle.gr), βάσει του οποίου επιλέχθηκαν 30 μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί 22 γονιδίων βάσει της λειτουργικής τους σημασίας και MAF (minor allele frequency) $\geq 5\%$. Την σχεδίαση και σύνθεση των αντίστοιχων ολιγονουκλεοτιδικών εκκινήτων, ακολούθησε γονοτύπηση μέσω της iPLEX[®]GOLD τεχνολογίας (MassARRAY[®]System, Agena Biosciences), 96 ασθενών, που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη για τουλάχιστον 3 μήνες. Η στατιστική ανάλυση για κάθε πολυμορφισμό έγινε με το λογισμικό Stata 13.1 και η κατασκευή απλοτύπων μέσω του HapStat 3.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μέση ηλικία των ασθενών είναι 46.86 έτη, ενώ 67 είχαν θετική ανταπόκριση στη θεραπεία (69,79% ΔΡΑΣΙ $\geq 75\%$). Η ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των PPP3R1 rs1868402 (P=0.02) και MALT1 rs2874116 (P=0.03) με τη θετική ανταπόκριση στη θεραπεία με κυκλοσπορίνη αλλά και τάση για συσχέτιση εννέα ακόμα γενετικών βδεικτών (JAK2 rs10758669, PP3CC rs11780915, PTGIR rs12461917, CALM1 rs12885713, SLC8A1 rs13017846, NFKBIA rs17103265, CARD11 rs17834873, IPO9 rs8024 και PPI rs8177826). Η ανάλυση των απλοτύπων ενίσχυσε ακόμα περισσότερο την αξία του rs1868402 ως βιοδείκτη ανταπόκρισης στη θεραπεία με κυκλοσπορίνη (P=0.0197).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσας ερευνητικής εργασίας δύνανται να αποτελέσουν τη βάση για την πρόγνωση της ανταπόκρισης σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη. Η προσέγγιση μέσω πρωτεϊνικού δικτύου που εφαρμόστηκε, προτείνεται για τη φαρμακογενετική μελέτη πολυπαραγοντικών νοσημάτων.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP48. CENTROMERIC POLYMORPHISMS AND COUPLES' INFERTILITY

Gkika P., Sylaidi Th., Kosmidou E., Lialiaris S., Koutlaki-Kourti N., Lialiaris Th.

Department of Genetics, Medical School, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis

INTRODUCTION

A possible association between the appearance of pericentric chromosomal polymorphisms in cytogenetic examinations and idiopathic reproductive failure in Northeastern Greek population was examined.

MATERIAL AND METHODS

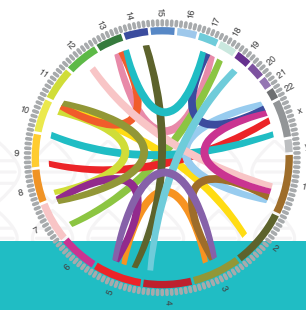
Lymphocyte cultures of peripheral blood from 163 individuals, mainly couples, were harvested and processed according to standard laboratory protocols. The samples were visualized using C-banding technique. At least 30 metaphases were analyzed visually per case, and 15 of them were karyotyped.

RESULTS

Chromosomal variations in centromere area of 1, 9 and 16 chromosomes were identified in 127 of 163 individuals with failed reproductive clinical histories. After dividing the results by gender, a higher frequency of the chromosome 9 polymorphism was observed in women. The frequency of chromosomal polymorphisms in chromosome 1 and 16 were broadly similar for both genders. Unique fact was that exclusively women's samples showed simultaneously all three polymorphisms, as in chromosome 1, 9 and 16. As for the couples, we observed that appearance of chromosomal centromeric polymorphisms in both partners was significantly higher, reaching a considerable number of 75%, against the appearance in only one spouse at a time. Zero couples were identified with normal karyotype from both of the spouses.

CONCLUSIONS

Increasing evidence from our research has confirmed that, infertility and subfertility are closely related to chromosomal polymorphisms as 80 % of the patients were identified with a centromeric chromosomal variation. Nevertheless, their mechanism and reason of appearance is yet unclear.



20-21 Νοεμβρίου 2021

EP49. ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΧΡΩΜΑΤΟΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΥΘΡΑΥΣΤΟΤΗΤΑΣ (ΣΧΕ): ΕΝΑΣ ΝΕΟΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ;

Συλαϊδή Θ., Αθανασίου Δ., Λιαλιάρης Ε., Λιαλιάρης Θ.

Εργαστήριο Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Στην παρούσα εργασία εξετάστηκε η χρήση του Συντελεστή Χρωματοσωματικής Ευθραυστότητας (ΣΧΕ) ως πιθανού βιοδείκτη για διάφορους τύπους καρκίνου.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Λεμφοκυτταρικές καλλιέργειες περιφερικού αίματος από 36 ασθενείς με καρκίνο νεφρών, 40 με καρκίνο στομάχου και 12 με καρκίνο μαστού, καθώς και από 44 υγιή άτομα, επεξεργάστηκαν βάση ειδικών εργαστηριακών πρωτοκόλλων. Τα δείγματα οπτικοποιήθηκαν με την τεχνική των χρωματιδιακών ανταλλαγών (SCEs). Τουλάχιστον 100 μεταφάσεις μικροσκοπήθηκαν και αναλύθηκαν για κάθε δείγμα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μια σημαντική μεταβολή τόσο στη συχνότητα των SCEs, όσο και στο δείκτη ρυθμού πολλαπλασιασμού (ΔΡΠ) και στο μιτωτικό δείκτη (ΜΔ) παρατηρήθηκε σε ασθενείς με διαφορετικούς τύπους καρκίνου. Συγκεκριμένα, η συχνότητα των SCEs σε καρκινοπαθείς ήταν σχεδόν διπλάσια της συχνότητας σε υγιείς. Επιπλέον, όσον αφορά τον ΔΡΠ και το ΜΔ, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στους καρκινοπαθείς που συμμετείχαν συγκρινόμενοι με υγιείς. Εξαιτίας αυτού πιστεύεται ότι η ενσωμάτωση SCEs, ΔΡΠ και ΜΔ σε ένα δείκτη, θα μπορούσε να προβλέψει την χρωματοσωματική ευθραυστότητα στον καρκίνο, όπου $SXE=20*SCEs+10*(3-ΔΡΠ)+2/10*(60-ΜΔ)$. Από τα αποτελέσματα αποκαλύπτεται ότι ο ΣΧΕ (καρκινοπαθούς) >> ΣΧΕ (υγιούς), και έτσι αυτός θα μπορούσε να θεωρηθεί ως πιθανός καρκινικός βιοδείκτης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα μας καταδεικνύουν την σημασία της εφαρμογής του δείκτη, αφού αυτός φανερώνει σαφώς την υποκείμενη ευθραυστότητα του DNA, ατόμων με καρκίνο. Επιπλέον αυτό σημαίνει ότι ο ΣΧΕ θα μπορούσε να καταδείξει και την υποκείμενη μεταλλαξιγόνο ή και καρκινογόνο δράση περιβαλλοντικών -και όχι μόνον- κλαστογόνων παραγόντων στα ανθρώπινα χρωματοσώματα.



Οργάνωση Συνεδρίου

MD congress

Αλεξ. Παναγούλη 118, 153 43 Αγ. Παρασκευή, Αθήνα Τηλ.: 210 6074200
e-mail: md@mdcongress.gr , Web site: www.mdcongress.gr