PROFILAXIA BOLILOR GENETICE

CURS GENETICA

Profilaxia primara

- **Profilaxia primară** a bolilor genetice urmăreşte evitarea apariției bolilor genetice şi se realizează prin două mari direcții de acțiune :

(1) *Prevenirea apariției (producerii) şi/sau transmiterii (propagării) mutațiilor*.

(2) *Prevenirea apariției bolii la persoanele cu predispoziție genetică*

Profilaxia secundara

- **Profilaxia secundară** presupune depistarea precoce a bolii şi/sau evitarea complicațiilor sale. Acest lucru este posibil prin următoarele acțiuni:

(1) *Prevenirea naşterii unui copil cu genotip anormal* – în cuplurile cu risc genetic crescut

(2) *Prevenirea manifestărilor bolilor genetice sau ale complicațiilor lor la un copil născut cu o boală genetică*

Screening

- **Screening –ul populational al bolilor genetice – se defineste ca " identificarea prezumtiva a unei boli sau a unui defect genetic nerecunoscut clinic, prin aplicarea unor proceduri ce pot fi realizate rapid si ieftin in scopul sortarii persoanelor aparent sanatoase care probabil au boala de cele care probabil nu au boala" (Mausner si Bahn, 1974)**

- **Screeningul genetic** - căutarea într-o populație a unor persoane cu anumite genotipuri care:
- sunt deja asociate cu o anumită boală (de exemplu, screeningul neonatal pentru fenilcetonurie),
- pot produce boala la descendenții lor (de exemplu, detectarea purtătorilor sănătoşi – a heterozigoților pentru gena de talasemie sau a fibrozei chistice).

Criterii de screening

- *Boala* trebuie să fie relativ frecventă în populația țintă şi să aibă efecte potențiale severe asupra stării de sănătate, care să poată fi prevenite sau ameliorate, printr-o intervenție medicală precoce
- *Testele* trebuie să fie non-invazive, uşor de realizat (eventual prin automatizare) şi ieftine; ele trebuie să aibă o acuratețe ridicată.
- *Programul* trebuie oferit în mod corect şi *echitabil*, unui număr cât mai mare de persoane; participarea trebuie să fie *voluntară*, bazată pe o informare completă şi uşor de înțeles, care să permită un *consimțământ informat*.

Screening prenatal

- De trimestru I- ecografie si dublu test/test combinat
- De trimestru II – ecografie, triplu test, cvadruplu test, test integrat

Dublu test / test combinat

- Dublu test/ test combinat – se realizeaza intre saptamanile 11 – 13+6z de gestatie. Se efectueaza o ecografie care stabileste varsta gestationala (masurand CRL) si care urmareste markeri importanti pentru modificari cromozomiale- translucenta nucala, prezenta sau absenta osului nasal).
- Se dozeaza din serul matern – proteina A asociata sarcinii (PAPPA) si fractiunea libera a HCG secretate de unitatea feto –placentara si apoi se calculeaza cu ajutorul unor software-uri speciale un risc statistic. Screeningul de prim trimestru are o specificitate de ~90% daca se folosesc si markerii ecografici.
- Pragul fata de care se considera un test cu risc crescut este de 1/250. Un test de screening cu risc crescut inseamna ca sarcina este posibil sa fie cu un fat cu anomalii cromozomiale – se recomanda investigatii suplimentare (diagnostic prenatal)

Triplu test/ cvadruplu test

- Se efectueaza optim intre saptamanile 15- 18 de sarcina
- Se va efectua o ecografie care stabileste varsta gestationala.
- Se dozeaza din serul matern markeri biochimici:
- Triplu test : AFP (alfa fetoproteina), E3 (estriol), HCG (gonadotropina corionica umana)
- Cvadruplu test : AFP, E3, HCG si inhibina A
- Test integrat – PAPPA, freeHCG- (in saptamanile 11-13+6), AFP,E3, HCG si inhibina A (saptamanile 15- 18) si integrarea datelor obtinute pentru a estima un risc.
- Screening pentru DTN deschise prin masurarea AFP (MoM>2,5 – risc crescut

Screening neonatal

- Pentru fenilcetonurie (PKU)- afectiune recesiva (1/13000nn), deficit de fenilalaninhidroxilaza (gena pe cromozomul 12); test Guthrie
- Pentru hipotiroidism congenital (1/4000nn)- dozarea TSH

Screening pentru PKU

- PKU este o boală autosomal recesivă, relativ frecventă (1:13.000 nașteri), produsă de o deficiență a fenilalanin hidroxilazei (gena PAH, cromozomul 12),
- Boala nu poate fi identificată clinic în primul an de viață si netratata evoluează în peste 95% din cazuri spre un retard mental profund care poate fi prevenit prin menținerea fenilalaninei plasmatice la un nivel aproape normal cu o dieta saraca in fenilalanina, începută în primele săptămâni de viață.
- PKU este detectată la nou-născuți prin măsurarea fenilalaninei în sânge folosind testul Guthrie de inhibiție bacteriană. Câteva picături de sânge, recoltate de regulă din călcâi la 2-3 zile după naștere, sunt plasate pe o hârtie de filtru specială; un eșantion din picătura de sânge uscat este plasat pe o placă cu agar și incubat cu o linie de *Bacillus subtilis* care necesită fenilalanina pentru creștere. Măsurarea creșterii bacteriene permite determinarea cantității de fenilalanina în proba de sânge;
- testele pozitive sunt de obicei repetate și urmate de dozarea cantitativă a fenilalaninei (>20 mg/dl)

Screening al heterozigotilor

- Pentru talasemie
- Fibroza chistica
- Boli genetice metabolice diverse

Diagnostic prenatal - indicatii

- *Vârsta reproductivă avansată a părinților*
- *Screeningul serului matern pozitiv şi/sau semne ecografice „de alarmă”.*
- *Prezența unei anomalii cromozomiale structurale la unul dintre părinți.*
- *Existența unui copil cu o anomalie cromozomiala de novo in antecedente*
- *Istoric familial de boală monogenică (AR, AD sau LX) care poate fi diagnosticată la fetus prin analize biochimice sau ADN.*
- *Riscul unui defect de tub neural.*
- *Istoricul obstetrical pozitiv*

Afectiuni monogenice pentru care exista DPN prin analiza ADN

Autozomal dominante

- Acondroplazia
- Boala polichistica renala AD
- Sindromul Marfan
- Neurofibromatoza tip 1
- Distrofie miotonică
- Boala Huntington

Boli monogenice pentru care exista DPN prin analiza ADN

Autozomal recesive

- Fenilcetonuria
- Boala Gaucher (I, II, III)
- Fibroza chistică
- Hiperplazia congenitală de suprarenală
- Ataxia Friedreich
- Atrofia musculară spinală
- Talasemiile a şi β

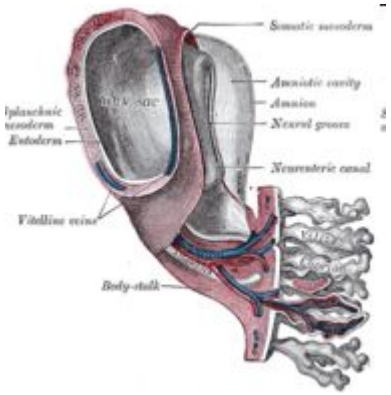
Boli monogenice pentru care exista DPN prin analiza ADN

Legate de cromozomul X :

- Hemofilia A
- Sindrom X fragil
- Distrofia musculară Duchenne

Metode de diagnostic prenatal

- Biopsia de vilozitati coriale
- Amniocenteza
- Cordocenteza
- Diagnostic prenatal prin recoltare de sange matern
- Diagnostic preimplantatoriu


Somatic mesoderm
Amniotic cavity
Amnion
Neural groove
Neurenteric canal
Splanchnic mesoderm
Entoderm
Vitelline veins
Body-stalk

Biopsia de vilozitati coriale

- Se realizeaza intre 10- 13 saptamani de sarcina (precoce)
- Se realizeaza pe cale transabdominala sau transcervicala sub ghidaj ecografic
- Risc de AV spontan -2%
- Risc de infectare
- Risc de malformatii de membre

Biopsia de vilozitati coriale

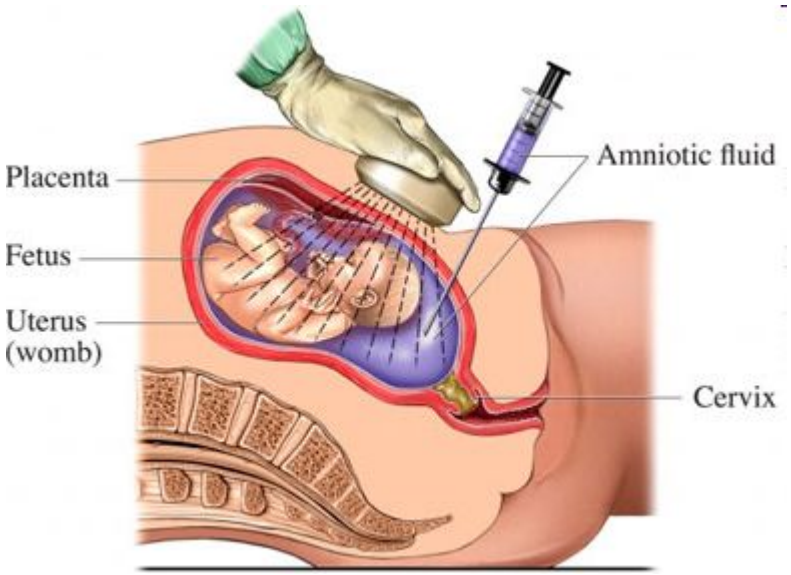
- Analiza cromozomiala a fatului (mosaicism placental)
- Identificarea unor afectiuni monogenice
- Nu se pot identifica DTN

Amniocenteza

- Clasic : 16-18 saptamani de gestatie
- Se recolteaza transabdominal lichid amniotic sub ghidaj ecografic
- Risc de AV spontan 0,5%
- Risc de infectare a lichidului amniotic

Amniocenteza

Amniocenteza



Amniocenteza

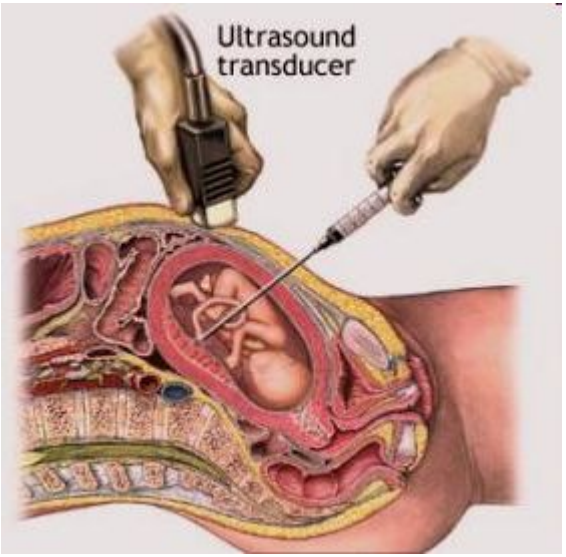
- Analiza cromozomilor fetali
- Determinarea AFP/acetilcolinesteraza din lichidul amniotic - DTN
- Determinarea unor boli monogenice prin analiza ADN

Cordocenteza

- Recoltare de sange fetal din cordonul ombilical
- Se realizeaza dupa 20 saptamani de gestatie
- Risc de avort spontan 1-2%
- Determinare afectiuni cromozomiale, boli hematologice(tulburari de coagulare) sau monogenice (prin analiza ADN)

ERST RVR MED IN
GORDON MARTINA
Head
HEAR FOCUS 1

Cordocenteza



Diagnostic preimplantatoriu

- *Selecția sexului la embrionii cu mutații ale cromosomului X*. (Determinarea sexului genetic prin FISH, folosind sonde pentru cromosomii sexuali).
- *Diagnosticul unor boli monogenice* (identificarea mutațiilor prin PCR).
- *Purtătorii de anomalii cromosomice echilibrate* – au un risc crescut de a avea descendenți cu monosomii sau trisomii parțiale

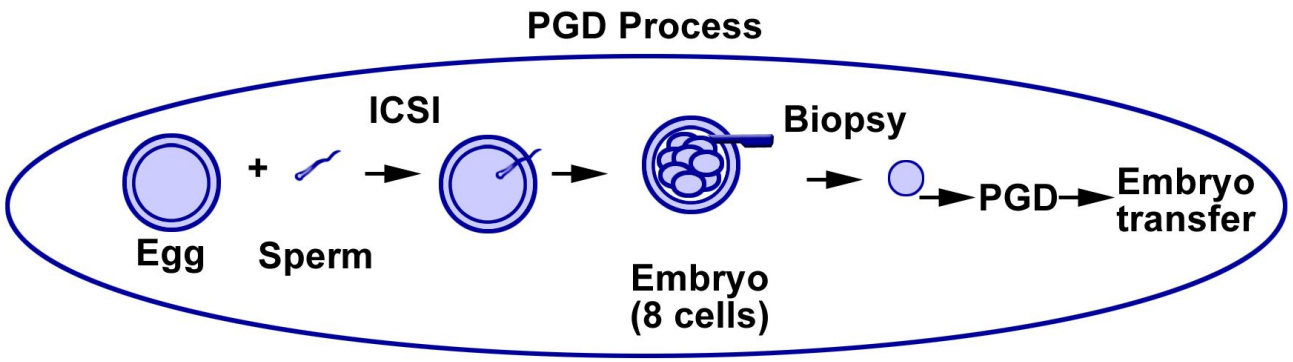
Diagnostic preimplantatoriu

a) FISH – dar numai atunci când sunt disponibile sonde pentru analiza segregării meiotice a unei translocații echilibrate;

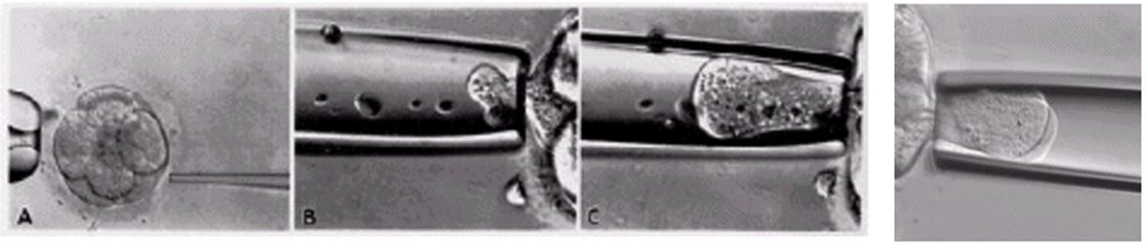
b) studiul cromosomilor după conversie interfazică (nucleul interfazic al blastomerului este convertit în nucleu metafazic după fuziunea sa cu un ovocit enucleat);

c) hibridizare genomică comparativă, ce implică co-hibridizarea ADN extras din blastomer şi a unei probe ADN control cu cromozomii unei metafaze normale.Toate aceste tehnici sunt scumpe şi laborioase.

Diagnostic preimplantatoriu

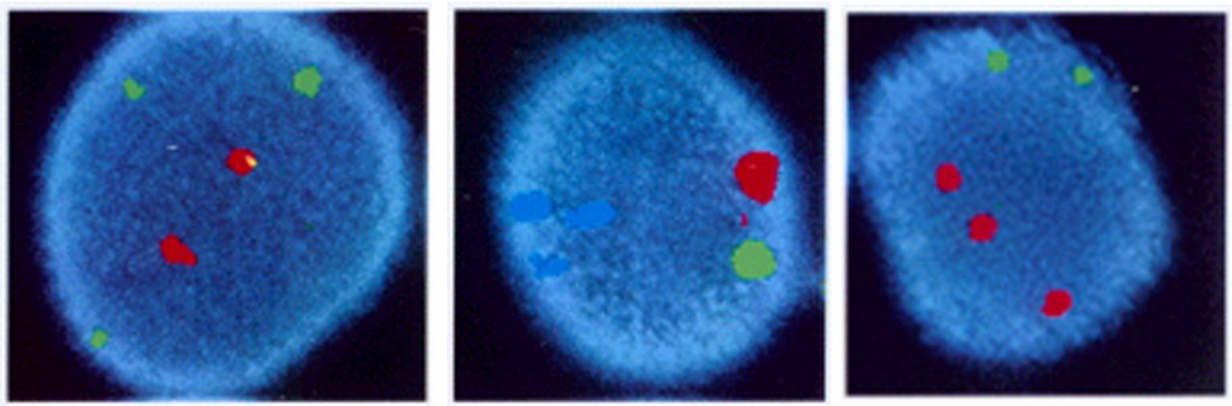


PGD



Removal of blastomere from 8 cell embryo (blastocyst)

PGD - FISH pentru anomalii cromozomiale numerice



Trisomy 13 Trisomy 18 Trisomy 21

Abnormalities of chromosomes 13, 18, 21

Bioetica

- Etica biomedicala sau bioetica se refera la principiile si regulile de conduita pe care societatea si le stabileste pentru a face fata situatiilor inedite determinate de dezvoltarea stiintifica biomedicala

Aspecte ale bioeticii

- respectarea *autonomiei* individului (dreptul de a decide singur, fără nici o constrângere); luarea deciziei se bazează pe consimțământul informat, în condiții de confidențialitate şi respect pentru problemele personale;
- *nonvătămarea şi beneficiul* persoanei;
- păstrarea *confidențialității* şi respectarea *intimității;*
- *dreptatea şi echitatea* – accesul tuturor persoanelor la servicii medicale, dublat de asigurarea că toți indivizii vor fi tratați egal şi corect.

Sfatul genetic

- Sfatul genetic – este un proces de comunicare care se ocupa de probleme umane asociate cu manifestarea sau cu riscul de aparitie a unei boli genetice intr-o familie.

Sfatul genetic- ajuta individul sau familia

- sa inteleaga faptele medicale, inclusiv diagnosticul, evolutia probabila a bolii si managementul disponibil
- sa aprecieze modul in care ereditatea contribuie la boala, precum si riscul de recurenta al bolii la rudele pacientului
- sa inteleaga alternativele pe care le au in contexul riscului de recurenta
- sa inteleaga optiunea care li se pare cea mai potrivita pentru ei si sa actioneze in concordanta cu aceasta decizie

Testarea genetica - orice analiza ADN, ARN sau cromozomiala

Testarea genetica permite :

- confirmarea diagnosticului pacientului cu semne si simptome sugestive pentru o boala genetica
- determinarea prenatala a diagnosticului fetal
- identificarea unor riscuri posibile pentru sanatatea unor membri ai familiei bolnavului – diagnostic presimptomatic al persoanelor cu risc crescut de a mosteni o mutatie dominanta; identificarea heterozigotilor pentru pentru unele boli recesive autosomale sau legate de cromozomul X, identificarea indivizilor purtatori ai unor anomalii cromozomiale structurale echilibrate
- identificarea predispozitiei genetice pentru anumite boli, astfel incat sa se imbunatateasca masurile preventive.