

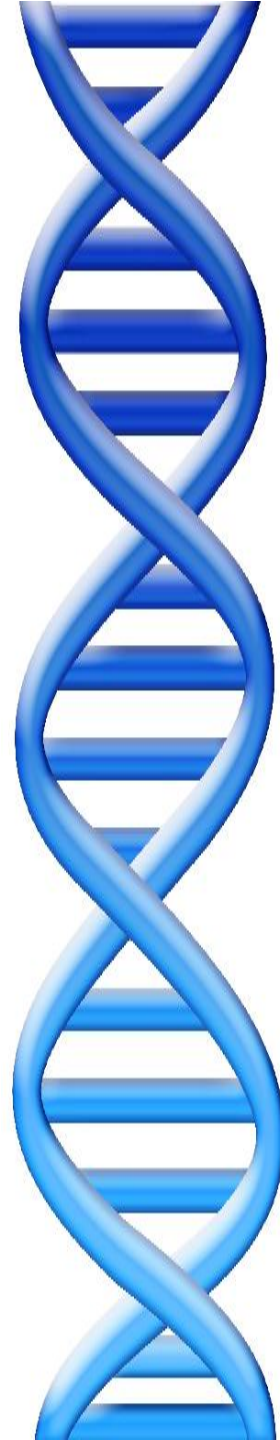


Εργαστήριο Κυτταρογενετικής  
ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος»

## «β-μεσογειακή αναιμία: το πιο συχνό μονογονιδιακό νόσημα στη χώρα μας»

---

Ζαχάκη Σοφία - Ουρανία  
Βιολόγος, MSc, PhD

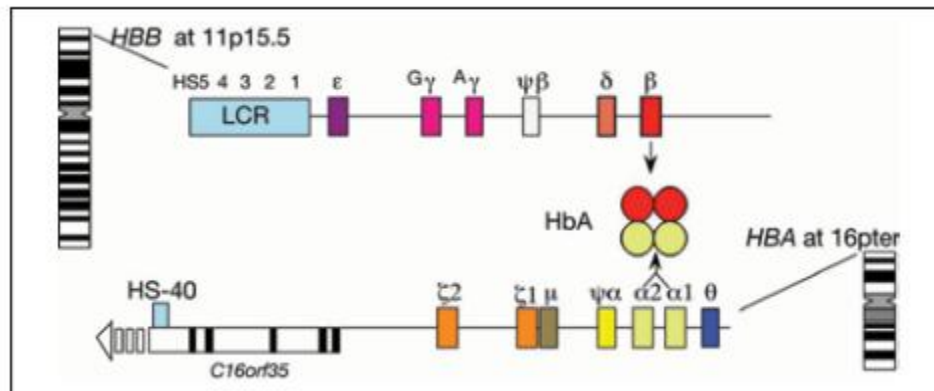


# β – μεσογειακή αναιμία

- ▶ Η θαλασσαιμία ή νόσος του Cooley αποτελεί κληρονομούμενη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από απουσία ή μειωμένη σύνθεση του ενός εκ των δυο τύπων αλύσων αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια.
- ▶ Η β-θαλασσαιμία χαρακτηρίζεται από απουσία ή μειωμένη σύνθεσης της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης > μεταλλάξεις του γονιδίου HBB
- ▶ 240 εκατομμύρια άτομα σε όλο τον κόσμο είναι ετερόζυγα για β-μεσογειακή αναιμία (1,5% του παγκόσμιου πληθυσμού).
- ▶ 200.000 ομοζυγώτες πάσχοντες ετησίως.



# Γονότυποι β – μεσογειακής αναιμίας



Έχουν ανιχνευθεί **>1000 διαφορετικές μεταλλάξεις** στα γονίδια των  $\alpha$  και  $\beta$  αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης.

# Φαινότυποι β – μεσογειακής αναιμίας

---



Βαρύτατη κλινική συμπτωματολογία και απαιτεί δια βίου ιατροφαρμακευτική υποστήριξη.

Ο φαινότυπος σχετίζεται με το γονότυπο

→ βαριά κλινική εικόνα έως ήπια/ενδιάμεση

Χαρακτηρίζεται από μειωμένη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς και από υπερβολική συγκέντρωση **σιδήρου** σε διάφορα όργανα του σώματος.

→ Ανεπάρκεια στην καρδιά, ήπαρ, αδένες

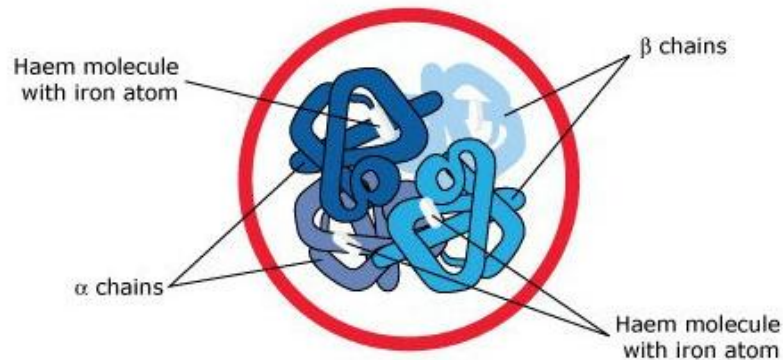
# Φαινότυποι β – μεσογειακής αναιμίας



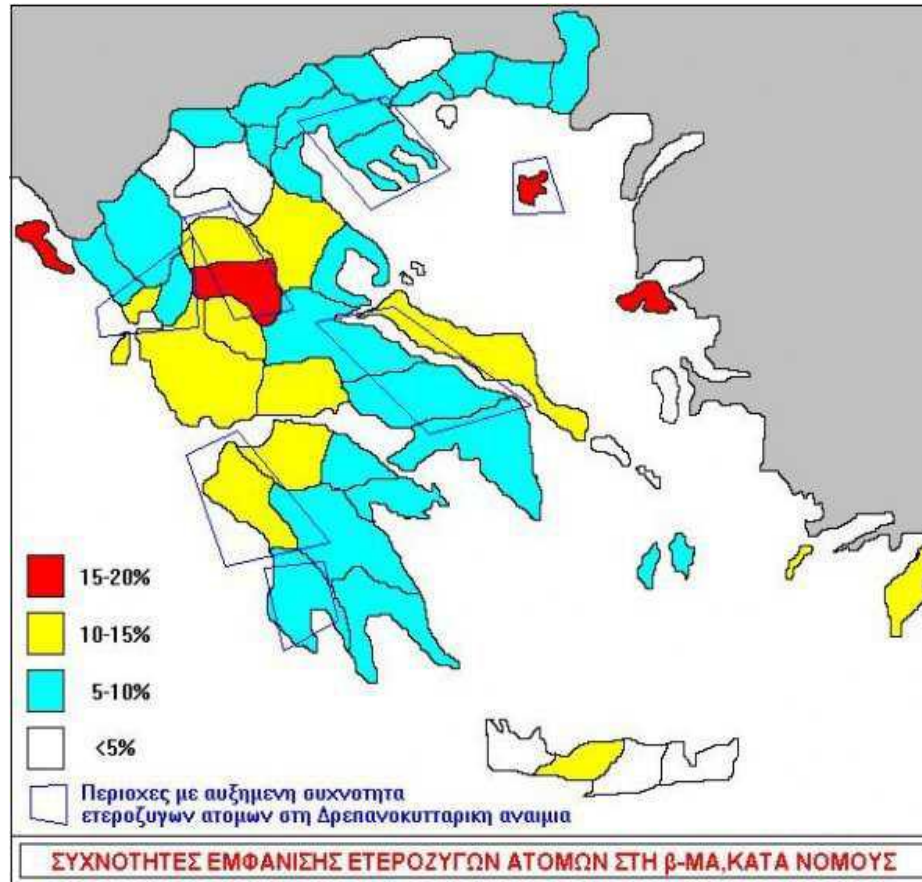
- Αναιμία, που εμφανίζεται από τους πρώτους μήνες ζωής
- Καθυστέρηση της ανάπτυξης του παιδιού, αισθητή στην ηλικία των 9-10 χρόνων
- Χολολιθίαση. Αύξηση του ουρικού οξέος και πιθανόν αρθρίτιδα
- Ηπατομεγαλία
- Αυξημένη προδιάθεση στις λοιμώξεις
- Υπερσπληνισμός
- Τυπικό μογγολοειδές προσωπείο
- Απουσία ή καθυστέρηση εμφάνισης δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου
- Σακχαρώδη διαβήτη
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

# Η β-θαλασσαιμία στην Ελλάδα

- ▶ Αποτελεί το πιο συχνό μονογονιδιακό νόσημα στις περιοχές της Μεσογείου, στη Μέση Ανατολή και στην Νότια και Ανατολική Ασία.
- ▶ Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης φορέων αναφέρεται στην Κύπρο (14%), στη Σαρδηνία (10,3%) και στη Νοτιοανατολική Ασία.
- ▶ Στην Ελλάδα **~10% φορείς**: συνήθως ασυμπτωματικοί, ήπια αναιμία, ελαφρό ίκτερο, μικρή σπληνική διόγκωση, ενώ επιδείνωση σε λοιμώξεις και εγκυμοσύνη.



# Η β-θαλασσαιμία στην Ελλάδα



- IVS1-nt 110
- κωδικόνιο CD39
- IVS1-nt 6

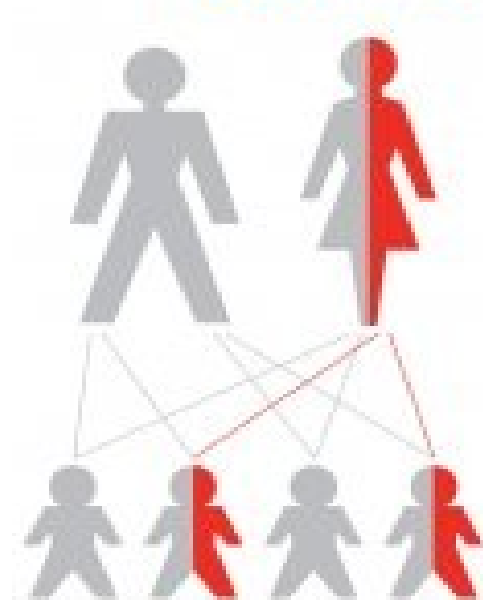
Έχουν ανιχνευθεί **>25 μεταλλάξεις** στο γονίδιο της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης.

# Κληρονομική μεταβίβαση β-θαλασσαιμίας



Ασθενής: 1 / 4

Φορέας: 2 / 4



Ασθενής: 0

Φορέας: 2 / 4

- ✓ Αν και οι 2 φορείς, πιθανότητα να πάσχει ο απόγονος 25%
- ✓ Αν ο 1 φορέας, πιθανότητα να πάσχει ο απόγονος 0%



# Έλεγχος β-θαλασσαιμίας

---

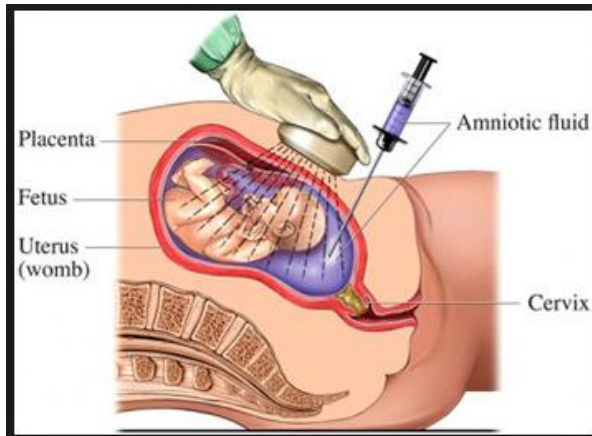
- Ο έλεγχος της νόσου είναι ιδιαίτερα σημαντικός διότι παρά την σημαντική πρόοδο η θεραπεία δεν είναι επαρκής.
- Ο προγεννητικός έλεγχος είναι δυνατόν να μειώσει σημαντικά την συχνότητα εμφάνισης της νόσου, ωστόσο η ανεπαρκής πληροφόρηση σχετικά με την πρόληψη, την νόσο αυτή καθαυτή και τα σχετιζόμενα ψυχοκοινωνικά και πολιτιστικά ζητήματα αποτελούν τους κύριους παράγοντες που καθιστούν τη νόσο μη ελεγχόμενη, παγκοσμίως.

# Προγεννητικός έλεγχος

---

- Αφορά το σύνολο των εξετάσεων που συστήνονται στην αρχή μιας εγκυμοσύνης ή ακόμη πριν το ενδιαφερόμενο να τεκνοποιήσει ζευγάρι ξεκινήσει προσπάθειες σύλληψης.
- Πρόκειται για μία πολύ σημαντική σειρά εξετάσεων που έχει ως στόχο να διασφαλίσει τόσο την ασφάλεια της μητέρας όσο και του εμβρύου, εντοπίζοντας και αντιμετωπίζοντας έγκαιρα προβλήματα που μπορεί να δημιουργήσουν επιπλοκές κατά την κύηση ή τον τοκετό.

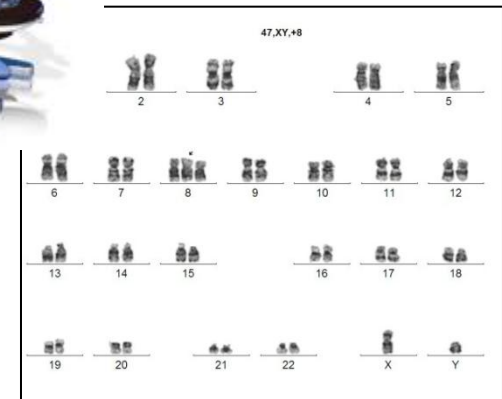
# Προγεννητικός Γενετικός Έλεγχος



Αμνιοπαρακέντηση

Απομόνωση  
εμβρυϊκών  
κυττάρων

Απομόνωση  
εμβρυϊκού  
DNA



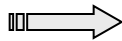
Μοριακός έλεγχος  
PCR

**HBB**

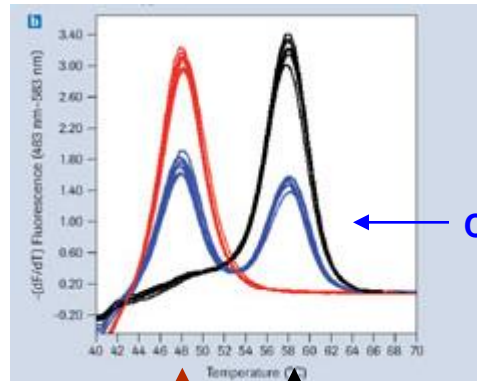
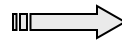
# Προγεννητικός Γενετικός Έλεγχος



εμβρυϊκό  
DNA



PCR



C/T

ετεροζυγώτης

T/T

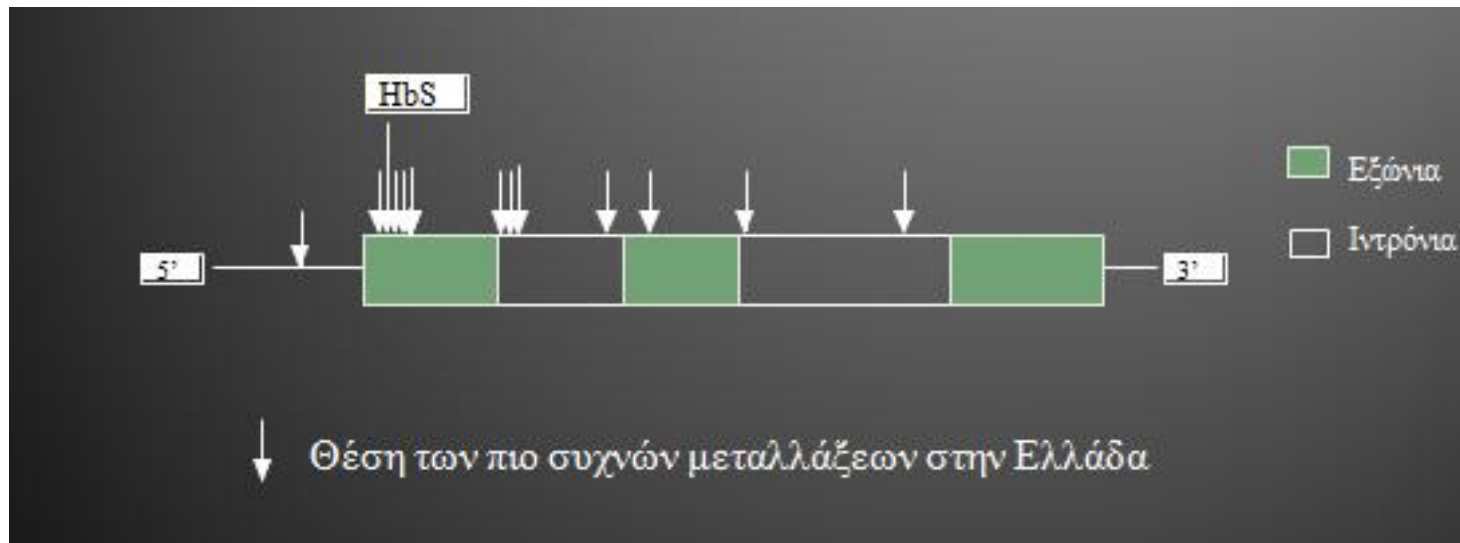
C/C

φυσιολογικός

μεταλλαγμένος

# Γενετικοί τόποι για γενετική διάγνωση της β-ΜΑ

- ✓ Το τμήμα του β-γονιδίου στο οποίο συσσωρεύονται οι περισσότερες μεταλλάξεις.
- ✓ Γενετικοί πολυμορφισμοί συνδεδεμένοι με το β-γονίδιο.



>200 μεταλλάξεις παγκοσμίως  
>25 μεταλλάξεις στον ελληνικό πληθυσμό

# Γενετικοί Πολυμορφισμοί

---

Αλλαγές στην αλληλουχία του DNA που εμφανίζονται στο γενικό πληθυσμό με συχνότητα μεγαλύτερη από 1%.

- Ενθέσεις / Ελλείψεις
- Μικροδορυφορικές Αλληλουχίες
- Ψευδογονίδια
- Αλλαγές ενός νουκλεοτιδίου (SNP)

Στην διάγνωση β-μεσογειακής χρησιμοποιούνται για:

- Έλεγχο επιμόλυνσης από εξωγενές DNA
- Έμμεση διάγνωση μέσω ανάλυσης σύνδεσης (linkage analysis)
- Έλεγχο αποτελεσματικότητας των μεθόδων διάγνωσης

# Προγεννητικός έλεγχος β-θαλασσαιμίας

---

Λόγω του εκτεταμένου Προγράμματος Προγεννητικού Ελέγχου που έχει εφαρμοσθεί τα τελευταία 20 χρόνια στη χώρα μας, οι γεννήσεις πασχόντων παιδιών δεν ξεπερνούν τις **5 κάθε χρόνο**.

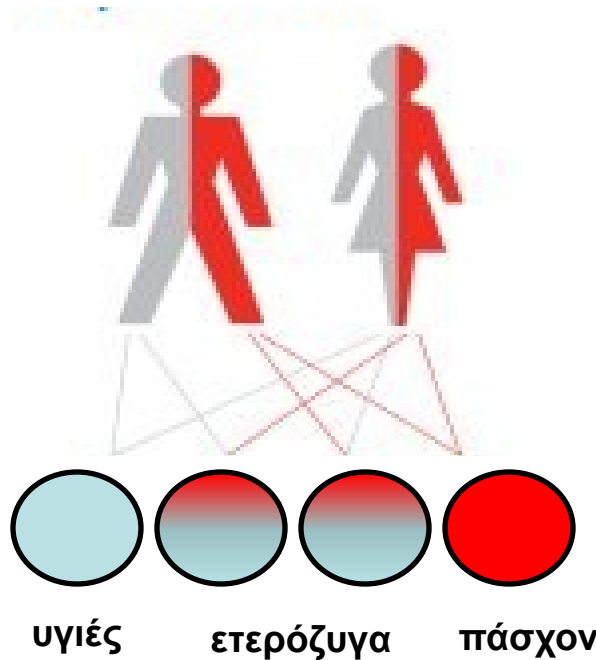
Το πρόγραμμα πρόληψης νέων γεννήσεων παιδιών με β-μεσογειακή αναιμία περιλαμβάνει τρεις άξονες:

- α. την πληροφόρηση του πληθυσμού
- β. την πληθυσμιακή έρευνα για ανίχνευση φορέων και
- γ. την προσφορά γενετικής συμβουλευτικής προς τους φορείς.

Έχει υπολογισθεί ότι η απουσία προγεννητικού ελέγχου θα οδηγούσε στη γέννηση **150-200 πασχόντων παιδιών** ετησίως (μείωση των γεννήσεων κατά 90-98%).

# Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (PGD)

Προσφέρει σε ζευγάρια φορέων γενετικών νοσημάτων τη δυνατότητα γενετικής διάγνωσης και μεταφοράς στη μήτρα μόνο των υγιών από τα έμβρυα που προέκυψαν από εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF).



(Handyside et al, 1990)

In vitro fertilization

selection



# Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (PGD)

---



Βιοψία Βλαστομεριδίου

έμβρυο 3<sup>ων</sup> ημερών

Γενετικός έλεγχος  
β-μεσογειακής



Εμβρυομεταφορά  
υγιών εμβρύων

# Συμπερασματικά

---

Με την αποτελεσματική πρόληψη της νόσου στην Ελλάδα όπως και στην Κύπρο παρατηρείται σημαντική μείωση της επίπτωσης της νόσου.

Η Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση έχει δώσει τη δυνατότητα στα ζευγάρια φορείς να μην αντιμετωπίζουν το ενδεχόμενο επιλεκτικής διακοπής της κύησης, σε περίπτωση ομοζυγωτίας.



## Βιοηθικά θέματα

Συζήτηση για παρόμοια αντιμετώπιση όσον αφορά άλλα μονογονιδιακά νοσήματα με υψηλή συχνότητα στη χώρα μας, όπως είναι η ινοκυστική νόσος (Κυστική Ίνωση, ΚΙ).



Ελληνική Εταιρία  
Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας

Σπάρτη-Μονεμβάσια  
9-10 Οκτωβρίου 2015

**Ευχαριστώ**

---