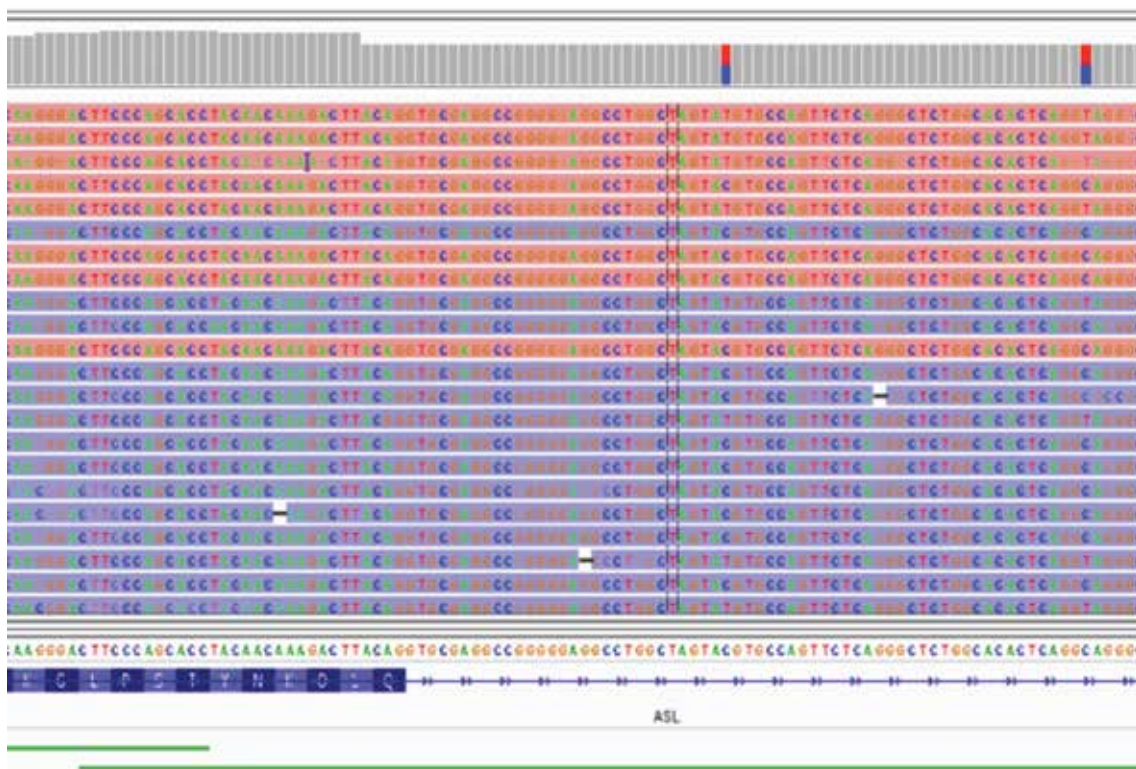


Μεταβολικά Νοσήματα

Βιοχημική
και Γενετική διερεύνηση
Μεταβολικών
Νοσημάτων



Γενετική Διερεύνηση
Μεταβολικών Νοσημάτων
με αλληλούχιση DNA
επόμενης γενιάς (NGS)


NeoLab

ΙΔΙΩΤΙΚΟ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

Σεπτέμβριος 2017

Η αλληλούχιση DNA Επόμενης γενιάς στην Ανίχνευση γνωστών ή μη μεταλλάξεων που ευθύνονται για μεταβολικά νοσήματα

Η συνεχής αναβάθμιση των υπηρεσιών μας αποτελεί βασικό και διαρκές ζητούμενό μας. Στο πλαίσιο αυτό η εταιρεία μας ήδη έχει προχωρήσει στη **διερεύνηση της γενετικής βάσης των μεταβολικών νοσημάτων (MN)** που αποτελούν ένα από τα κύρια αντικείμενά μας.

Προς υλοποίηση του στόχου μας η Neolab ενσωμάτωσε εξειδικευμένο επιστημονικό προσωπικό με πολυετή εμπειρία στη Μοριακή Διαγνωστική και τη μεθοδολογία της **Αλληλούχισης DNA Επόμενης Γενιάς (Next Generation Sequencing, NGS)** που αποτελεί στην εποχή μας την τεχνολογία αιχμής, όσο αφορά στις δυνατότητες και στην αξιοπιστία διερεύνησης των δομικών χαρακτηριστικών του DNA.

Οι απεριόριστες δυνατότητες της NGS μεθοδολογίας και η εμπειρία μας, μάς επέτρεψαν να διαμορφώσουμε **ειδικά και πρωτοποριακά πρωτόκολλα μελέτης των MN** που ανταποκρίνονται: **α) στις ανάγκες του πληθυσμού μας β) στη συνθετική προσέγγιση στη διερεύνηση των MN.**

Αναλυτικότερα, μεγάλες περιοχές των γονιδίων αλληλουχούνται, γεγονός που μας επιτρέπει να χαρακτηρίζουμε -γνωστές ή μη- παθογόνες μεταλλάξεις, αλλά και αλλαγές στο DNA που ενδεχομένως χαρακτηρίζουν (υποκείμενοι γονιδιακοί απλότυποι) ή τροποποιούν την έκφραση των μεταλλαγμένων ή μη γονιδίων. Η ανάδειξη τροποποιητικών αλλαγών αποτελεί ένα από τα πλέον σύγχρονα ζητούμενα στη μελέτη της ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης, μιας και σε συνδυασμό με τα βιοχημικά και κλινικά/φαινοτυπικά δεδομένα διαμορφώνουν αρτιότερες προϋποθέσεις στην κατεύθυνση της ολιστικής προσέγγισης των MN ή/και της «προσωπικής ιατρικής».

Στην κατεύθυνση αυτή διαμορφώσαμε σε πρώτο στάδιο 5 “πακέτα” (panels) ελέγχου γονιδίων υπεύθυνων επιλεγμένων MN:

A) Φαινυλκετονουρίας (OMIM:261600), Ανεπάρκειας της αφυδρογονάσης λιπαρών οξέων μέσης αλυσίδας (MCAD deficiency, OMIM:201450), Ανεπάρκειας της τρανσκαρβαμυλάσης της ορνιθίνης (OTC deficiency, OMIM: 311250), Ομοκυστινουρίας λόγω ανεπάρκειας της β-συνθάσης της κυσταθειονίνης (OMIM: 236200), Ανεπάρκεια Μεταφορά Γλυκόζης (GLUT1 deficiency, OMIM 606777)

B) Διαταραχών του Κύκλου της Ουρίας

Γ) Γαλακτοζαιμία (Κλασσική, II και III)

Δ) Διαταραχών της β-Οξειδωσης των λιπαρών οξέων/μεταβολισμού κετονοσωμάτων

Ε) Οικογενούς Υπερχοληστερολαιμίας

Είναι σε εξέλιξη και θα είμαστε σε θέση να προσφέρουμε σύντομα τον πλήρη έλεγχο των **Κλασσικών Οργανικών Οξυουριών.**

Η γενική τακτική μας στην αναλυτική μελέτη κάθε γονιδίου περιλαμβάνει:

- α)** τις κωδικοποιούσες περιοχές του,
- β)** τις περιοχές ματίσματος των εξωνίων (εσωνικές περιοχές),
- γ)** τις 5' και 3' μη μεταφραζόμενες περιοχές τους και
- δ)** τις εσωνικές περιοχές που έχουν καταγραφεί μεταλλάξεις για τα αντίστοιχα Μεταβολικά Νοσήματα.

Αναλυτικότερα η εφαρμογή της NGS στην αρχική αυτή φάση όσο αφορά στα ως άνω «πακέτα» (panels) περιλαμβάνει τη μελέτη των γονιδίων :

A) PAH (OMIM: 612349) που ευθύνεται για την φαινυλκετονουρία (**PKU**), **ACADM** (OMIM: 607008) που ευθύνεται για την Ανεπάρκεια αφυδρογονάσης λιπαρών οξέων μέσης αλυσίδας (**MCAD**), **OTC** (OMIM: 300461) που ευθύνεται για την Ανεπάρκεια τρανσκαρβαμυλάσης της ορνιθίνης και **CBS** (OMIM: 613381) που ευθύνεται για την Ομοκυστινουρία λόγω ανεπάρκειας της β-συνθάσης της κυσταθειονίνης. **SLC2A1** (OMIM:138140) που ευθύνεται για την Ανεπάρκεια μεταφοράς Γλυκόζης (**GLUT1**).

B) Κύκλος Ουρίας:

CPS1 (OMIM: 608307), **NAGS** (OMIM: 608300), **OTC** (OMIM: 300461), **ASS1** (OMIM: 603470), **ASL** (OMIM: 608310), **ARG1** (OMIM: 608313), **SLC25A13** (OMIM: 603859), **SLC25A15** (OMIM: 603861), που ευθύνονται για διαταραχές του κύκλου της ουρίας.

Γ) Γαλακτοζαιμία: **GALT** (OMIM:606999), **GALE** (OMIM:606953), **GALK1**(OMIM:604313)

Δ) Διαταραχές β-Οξειδωσης/μεταβολισμού κετονοσωμάτων:

SLC22A5 (OMIM: 603377), **CPT1A** (OMIM: 600528), **SLC25A20** (OMIM: 613698), **CPT2** (OMIM: 600650), **HMGCS2** (OMIM: 600234), **HMGCL** (OMIM: 613898), **ACAT1** (OMIM: 607809), **OXCT1** (OMIM: 601424), που ευθύνονται για διαταραχές της β-Οξειδωσης/μεταβολισμού κετονοσωμάτων.

Ε) Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία:

LDLR (OMIM* 606945), **APOB** (OMIM + 107730), **PCSK9** (OMIM* 607786), **LDLRAP1**(OMIM* 605747)

Τα αποτελέσματα μας ελέγχονται όσο αφορά την ταυτότητά τους με τις διεθνείς και την δική μας βάση δεδομένων, ελέγχονται για την άμεση ή έμμεση λειτουργική τους επίπτωση και βεβαιώς συσχετίζονται με τα βιοχημικά και κλινικά ή φαινοτυπικά ευρήματα που έχουν διαπιστωθεί. Σε περιπτώσεις ταυτοποίησης ευρημάτων άγνωστης κλινικής σημασίας (Variants of Uncertain Significance, VUS) χρησιμοποιούμε τουλάχιστον 3 προγνωστικά in silico εργαλεία, τα αποτελέσματα των οποίων ενσωματώνουμε στην απάντηση. Το τελικό αποτέλεσμα εκδίδεται μετά από έλεγχο ποιότητας, αποτυπώνοντας τα παραπάνω ευρήματα, αλλά και την αξιολόγηση/ερμηνεία τους. Περαιτέρω διερεύνηση κάθε περιστατικού είναι εφικτή μέσω της αναζήτησης μεταλλαγών που περιλαμβάνουν ελλείψεις ή διπλασιασμούς ή/και τη συνολική αλληλούχιση του γονιδίου.

Η σημαντικότητα της γενετικής ανάλυσης

Η γενετική ταυτοποίηση των μεταβολικών νοσημάτων

- α)** θα επιτρέψει την ολοκλήρωση/πιστοποίηση της διαγνωστικής διερεύνησης,
- β)** θα συμβάλλει στην καλύτερη πρόγνωση της πορείας του νοσήματος,
- γ)** θα επιτρέψει πιθανά την τροποποίηση/επιλογή εξειδικευμένου θεραπευτικού πρωτοκόλλου,
- δ)** θα προσφέρει τη δυνατότητα του προγεννητικού ελέγχου.

Τέλος, η εταιρεία μας γνωρίζοντας καλώς ότι ο διάλογος με τους θεράποντες γιατρούς είναι μείζονος σημασίας, είναι ανοικτή σε συνεργασίες διερεύνησης γονιδιακών ή μη περιοχών ή δημιουργία νέων panels που σχετίζονται με νοσήματα ενδιαφέροντος.

Προτυπώσαμε για πρώτη φορά στη χώρα μας και εντάξαμε στην παροχή των υπηρεσιών μας πρωτότυπα πακέτα ανάλυσης γονιδίων μεταβολικών νοσημάτων με εστιασμένη λειτουργική διασύνδεση.