



**ανάλυση δεικτών
γενετικής
προδιάθεσης
για καρδιαγγειακά
νοσήματα και
θρόμβωση**

Τμήμα Γενετικής και
Μοριακής Διαγνωστικής





Οι καρδιαγγειακές παθήσεις περιλαμβάνουν μια σειρά παθήσεων της καρδιάς και των αγγείων και αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτου σε όλες τις ανεπτυγμένες χώρες. Η θρόμβωση οφείλεται σε αλληλεπιδράσεις πολλαπλών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, οι οποίοι συμμετέχουν στην ανάπτυξη της ασθένειας. Σήμερα γνωρίζουμε γενετικούς παράγοντες που φαίνεται ότι συμμετέχουν στο μηχανισμό της θρόμβωσης. Μερικά από τα γονίδια τα οποία αποτελούν σημαντικούς γενετικούς δείκτες για την προδιάθεση καρδιαγγειακών νοσημάτων, θρομβοεμβολικής νόσου ή αθηρωμάτωσης είναι τα εξής:



A. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟ

1. Παράγοντας πήξης του αίματος V-LEIDEN ή Factor V Leiden (F5)

Είναι η πιο συχνή αιτία κληρονομούμενης θρομβοφιλίας. Το γονίδιο ευθύνεται επίσης για αυτόματες αποβολές στις εγκύους.

2. Προθρομβίνη ή παρά- γοντας πήξης II (FII) ή F2

Αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή μορφή θρομβοφιλίας, μετά τον παράγοντα V-Leiden. Πρόκειται για κληρονομούμενο παράγοντα κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και αυτόματη αποβολή του εμβρύου.

3. Γονίδιο της Υπερομοκυστεϊναιμίας ή Μεθυλτετραϋδροφυλλική αναγωγήση ή ρεδοκτάση του τετραϋδροφολικού μεθυλενίου (MTHFR)

Η υπερομοκυστεϊναιμία, η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου MTHFR αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα

κινδύνου για τη δημιουργία σοβαρών φλεβικών και αρτηριακών θρομβώσεων με αποτέλεσμα την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου ή εγκεφαλικών επεισοδίων.

4. Παράγοντας πήξης XIII - υπομονάδα A- FXIII (Γονίδιο F13A1)

Η ανεπάρκεια του παράγοντα XIII μπορεί να προκαλέσει σοβαρότατη αιμορραγική διάθεση, ενώ αποτελεί σπάνιο αίτιο καθ' έξη αποβολών. Συγκεκριμένος πολυμορφισμός αποτελεί ισχυρό προστατευτικό παράγοντα εναντίον της εμφάνισης θρομβοεμβολικών και καρδιαγγειακών παθήσεων.

5. Αναστολέας του Ενεργοποιητή του Πλασμινογόνου 1 [Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1), (Γονίδιο PLANH1)]

Πολυμορφισμός του γονιδίου αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για τη δημιουργία σοβαρών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η συγγενής έλλειψη του γονιδίου εκδηλώνεται με αιμορραγική διάθεση του ατόμου.

6. Υποδοχέας της ενδοθηλιακής πρωτεΐνης C [Endothelial Protein C Receptor (EPCR) (Γονίδιο PROCRR)]

Μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί στο γονίδιο PROCRR1 έχουν συσχετιστεί τόσο με βαριά αγγειακά θρομβοεμβολικά επεισόδια, όσο και με προδιάθεση για την εμφάνιση βαριών καρδιαγγειακών διαταραχών, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο απλότυπος A1 σε ομοζυγωτία έχει βρεθεί ότι δρα προστατευτικά σε άτομα με FV-Leiden ενώ ο απλότυπος A3 αυξάνει τον κίνδυνο θρομβώσεων, θρομβοεμβολικών παθήσεων αλλά και αυτόματων αποβολών.





B. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ, ΚΑΙ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ

1. Απολιπορωτεΐνη Β [Apolipoprotein B (γονίδιο ApoB)]

Μεταλλάξεις του γονιδίου σχετίζονται με την πρώιμη αθηρωμάτωση των αγγείων, έμφραγμα μυοκαρδίου και αυξημένα ποσά χοληστερόλης (LDL-VLDL) στο πλάσμα. Στην υπερχοληστερολαιμία τύπου Β (ligand-familial defective (FDB) Apo B-100 OMIM 144010) που είναι αυτοσωματική υπερέκουσα κληρονομική νόσος, εξετάζονται 2 κυρίως μεταλλάξεις: R3500Q και R3531C. Γενικά όταν διερευνάται η υπερχοληστερολαιμία ως αυτοσωμική κληρονομική νόσος με συνυπερέχοντα χαρακτηριστικά εξετάζονται τρεις μεταλλάξεις: R3500Q, R3500W, H3543Y. Στην οικογενή υποβηταλιπορωτεϊναιμία (Hypobetalipoproteinemia) εξετάζεται όλο το γονίδιο.

2. Απολιπορωτεΐνη Ε [Apolipoprotein E (γονίδιο ApoE)]

Συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί (απλότυποι) του γονιδίου ApoE σχετίζονται με τη νόσο

Alzheimer, την αθηρωματική στένωση των αγγείων, το έμφραγμα μυοκαρδίου, αυξημένα ποσά χοληστερόλης και β-λιποπρωτεΐνης και υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου III.

3. β-Ινωδογόνο [Beta-Fibrinogen (FGB) (Γονίδιο FGB)]

Αποτελεί σημαντική συμπληρωματική εξέταση πιστοποίησης της καλής λειτουργίας του ηπατικού μηχανισμού.

4. Ενδοθηλιακή συνθετάση του νιτρικού οξειδίου [Endothelial nitric oxide synthase = eNOS], Γονίδιο NOS3]

Η ανεπάρκεια του ένζυμου eNOS, εξαιτίας συγκεκριμένων μεταλλάξεων, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση σοβαρών καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως η στεφανιαία σπαστική στηθάγχη, αλλά και πρόωρου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ακόμα αυτό το ένζυμο σχετίζεται, ιδίως σε γυναίκες που βρίσκονται σε κύηση, με υπέρταση.

5. Γλυκοπρωτεΐνη IIIa των αιμοπεταλίων [(Human Platelet Antigen 1 (HPA 1), Integrin beta 3, Platelet glycoprotein IIIa (Gp IIIa) (Γονίδιο ITGB3)]

Μεταλλάξεις στο γονίδιο ITGB3 αποτελούν προγνωστικό δείκτη κινδύνου για πρόωρο έμφραγμα του μυοκαρδίου σε νεαρά άτομα καθώς και για τη δημιουργία θρομβώσεων σε μετεγχειρητικούς ασθενείς (διάνοιξη στεφανιαίων αγγείων με τη μέθοδο stent).

6. Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης [Angiotensin – Converting Enzyme, (Γονίδιο ACE)]

Μεταλλάξεις προσθήκης ή απαιολίφης κατά μήκος του γονιδίου ACE σχετίζονται με: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας στη μέση ηλικία, εμφάνιση στεφανιαίας νόσου ιδιαίτερα στους καπνιστές, ενώ επιπλέον αποτελεί πιθανό προδιαθεσικό δείκτη για υπέρταση.

7. Λεμφοτοξίνη Α (Lymphotoxin A), Παράγοντας νέκρωσης των όγκων Β [(Tumor Necrosis Factor Β, TNFB), (Γονίδιο LTA)]

Η ανίχνευση δύο πολυμορφισμών αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό δείκτη κινδύνου για την εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ιδιαίτερα σε άτομα που φέρουν οικογενειακό ιστορικό



Δειγματοληψία



Γίνεται λήψη 6ml ολικού αίματος σε σωληνάρια με αντιπηκτικό EDTA (σωληνάρια κενού γενικής αίματος).



Το δείγμα μέχρι την αποστολή του στα Εργαστήρια μας φυλάσσεται στη συντήρηση στους 4°C.

Μέθοδος ανίχνευσης

Η εξέταση για πιθανή προδιάθεση σε κάποια από τις παραπάνω ασθένειες πραγματοποιείται στο DNA που απομονώνεται από τα λευκά αιμοσφαίρια του αίματος. Έπειτα αναλύεται η γενετική σύσταση του κάθε ατόμου σε ένα ή

περισσότερα γονίδια για συγκεκριμένες μεταλλάξεις ή πολυμορφισμούς. Για την ανάλυση χρησιμοποιείται η μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) μέσω της οποίας ενισχύονται καθορισμένα τμήματα του DNA σε πολλά αντίγραφα.

Έπειτα ακολουθείται η μέθοδος του ανάστροφου υβριδισμού επάνω σε ειδικές ταινίες όπου βρίσκονται καθλωμένες συγκεκριμένες ακολουθίες γενετικού υλικού που φέρουν ή όχι τη μετάλλαξη ή τον πολυμορφισμό.

Συνοπτικά

Εξέταση

Γονίδια

Καρδιαγγειακά Νοσήματα → F5 (V-Leiden), F2, MTHFR, F13A1, PLANH1, ApoB, ApoE, FGB, NOS3, ITGB3, ACE, LTA, PROCR

Αθρωμάτωση → ApoB, ApoE, FGB, NOS3, ITGB3, ACE, LTA

Θρομβοεμβολική Νόσος → F5 (V-Leiden), F2, MTHFR, F13A1, PLANH1, PROCR

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

Εργαστήρια - Γραφεία

Λεωφ. Γεωργικής Σχολής 65,

Τ.Κ. 57001, Κτήριο ZEDA

T: 2310.474.282,

2310.474.284

F: 2310.474.285

Κινητό: 6944.677.746

Email: info@biohellenika.gr

ΑΘΗΝΑ

Γραφεία

Πύργος Αθηνών,

Λεωφόρος Μεσογείων 2-4

Κτήριο Α' (1ος όροφος),

T.K. 11527

T: 210.77.08.882,

210.77.08.218

F: 210.77.90.788

K: 6973.346.704

E-mail: info@biohellenikasa.gr

Εργαστήρια

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ

Βασιλέως Κωνσταντίνου 48,

T.K. 11635

T: 210.72.73.700

F: 210.72.46.618

ΤΑΚ.ΕΙΕ

Τράπεζα Αρχέγονων Κυττάρων

Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών

Αρχελάου 28Α', 11635 Αθήνα

T: 210.72.99.140

F: 210.72.99.140

ΛΑΡΙΣΑ

Γραφεία

Μ. Αλεξάνδρου 3 (6^{ος} όροφος),

T.K. 41222

T: 2410.535.603

F: 2410.535.664

K: 6973.984.260

ΠΑΤΡΑ

Γραφεία

Κως 18 & Πανεπιστημίου 3,

T.K. 26441

T: 2610.437.436

F: 2610.431.339

K: 6978.483.170

ΙΩΑΝΝΙΝΑ

Γραφεία

Τεχνολογικό Πάρκο - Πεδινή

Ιωαννίνων, T.K. 45110

T: 26510.07.667

F: 26510.07.673

K: 6970.267.540

ΚΡΗΤΗ - ΗΡΑΚΛΕΙΟ

Γραφεία

Αμαλθείας 17 & Κατεχάκη

T.K. 71201

T: 2810.229.351

K: 6970.803.497

ΚΡΗΤΗ - ΧΑΝΙΑ

Γραφεία

Τζανακάκη 40-42, Γραφείο Α6

(1ος όροφος), T.K. 73134

T: 28210.58.758

K: 6976.977.384



Επιστημονικοί Υπεύθυνοι

Κ. Κουζή, Ιατρός, Αν. Καθηγήτρια Ιστολογίας – Εμβρυολογίας Α.Π.Θ., Κιν.: 6944.677.746

Γ. Κολιάκος, Ιατρός, Αν. Καθηγητής Βιοχημείας Α.Π.Θ.

www.biohellenika.gr

ΑΝΟΙΧΤΗ ΓΡΑΜΜΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ _ 801.11. 99299

(κλήση μόνο από σταθερό τηλέφωνο)

