

NIPT

IN MONOGENSKE BOLEZNI

**Širši pogled na
genetsko
zdravje ploda**



Medgen

Večina bodočih staršev si želi predvsem eno – da bi bil njihov otrok zdrav.

Danes imamo na voljo različne preiskave, ki nam lahko že v zgodnji nosečnosti pomagajo oceniti tveganje za določene bolezni. Med njimi je tudi NIPT, ki ga verjetno že poznate iz naše knjižice **NIPT za začetnike**.

V zadnjih letih so se pojavili tudi naprednejši NIPT-i, ki poleg kromosomskih nepravilnosti vključujejo še analizo izbranih genov za določene monogenske bolezni.

Pomembno je vedeti:

- večina ljudi ne ve, da so (lahko) **zdravi** prenašalci določene genske bolezni,
- posamezne genske bolezni so sicer redke, ker pa jih poznamo zelo veliko, skupaj predstavljajo pomemben del vseh genetskih bolezni,
- tveganje obstaja tudi če v družini ni znanih bolezni.

Zato se vedno več parov sprašuje:

»Ali klasični NIPT analizira dovolj?«

»Ali obstajajo dodatne možnosti testiranja?«

V tej knjižici boste na razumljiv način izvedeli:

- Kaj so monogenske bolezni?
- Kako se dedujejo?
- Kaj lahko ugotovi naprednejši NIPT?
- Kako se odločiti, ali je test primeren za vas?



Kaj je NIPT?

NIPT = Ne-Invazivni Predrojestveni Test

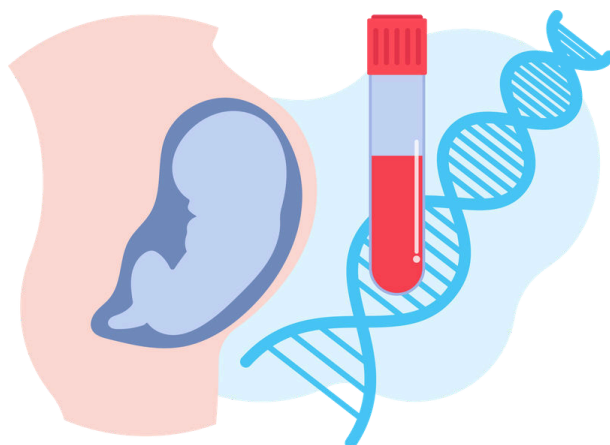
Možno opraviti od 9.– 10. tedna nosečnosti dalje.

Je **presejalni test** in ne diagnostični, kar pomeni, da **ocenjuje tveganje za izbrane kromosomske (naprednejši NIPT tudi genske) nepravilnosti.**

Neinvaziven in varen odvzem vzorca krvi iz vene nosečnice.

Analiza **DNK posteljice**, ne ploda.

Več osnovnih informacijah o NIPT si preberite v naši knjižici >>> [NIPT za začetnike.](#)



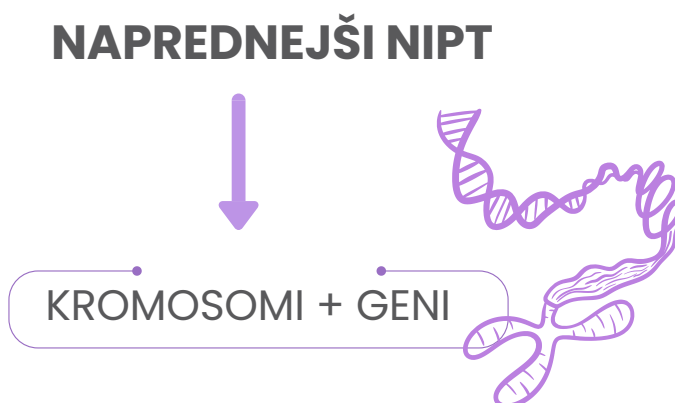
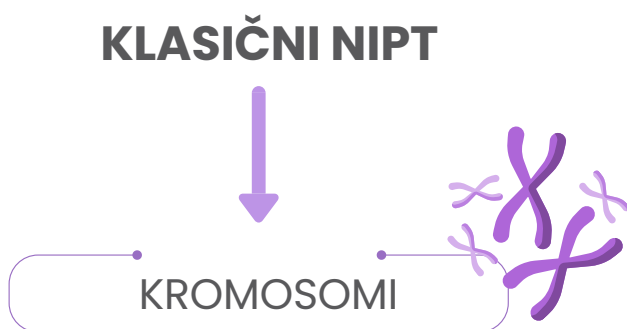


Naprednejši NIPT

Pomembno je razumeti:

Klasični NIPT primarno analizira kromosome. Ker pa velik del genetskih bolezni nastane zaradi sprememb v posameznih genih, jih klasični NIPT ne zazna oz. niso vključeni v analizo.

Prav zato danes obstajajo tudi **naprednejše oblike NIPT**, ki poleg kromosomskih nepravilnosti vključujejo tudi analizo genov za izbrane monogeneske bolezni. V nadaljevanju jih bomo zato imenovali kar **kombinirani NIPT**.



Kaj so monogenske bolezni?

Monogenska bolezen nastane zaradi **škodljive** (patogene) **spremembe v enem genu**.

Gen si lahko predstavljamo kot zapis z navodili za delovanje našega telesa.

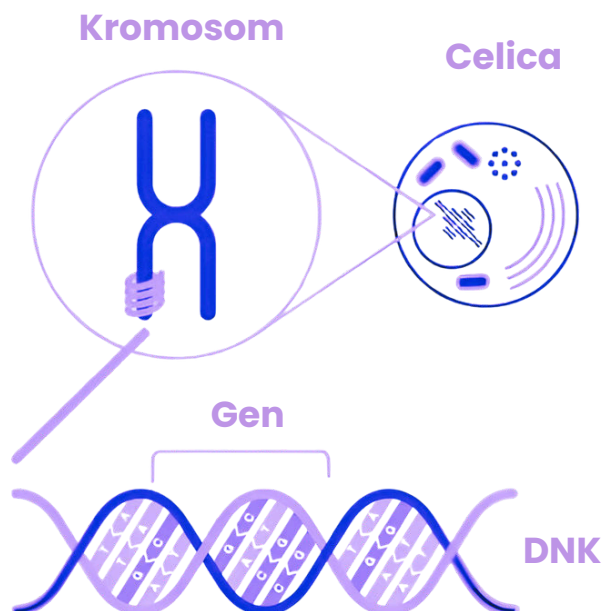
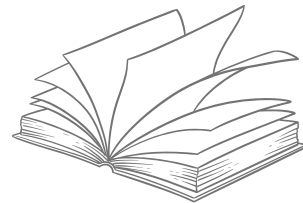
Če pride do spremembe v navodilih (sprememba v genu), lahko to vpliva na razvoj ali delovanje človeka (genska bolezen).

Preprosta razlaga:

kromosom = knjiga z navodili

gen = eno poglavje navodil

napaka v genu = napaka v določenem poglavju z navodili



Kromosom: struktura v jedru celice, ki vsebuje DNK. Človeški organizem ima 46 kromosomov, razporejenih v 23 parov.

DNK: je glavni nosilec dednih informacij v vseh živih organizmih.

Gen: je en odsek DNK, v katerem je en del našega dednega zapisa.

Zakaj opraviti že v nosečnosti?

Ključna dejstva:

- monogenska bolezen se pri otroku lahko pojavi tudi, če sta starša popolnoma zdrava,
- tudi če ima par že zdravega otroka, to ne pomeni, da pri naslednji nosečnosti ni tveganja za gensko bolezen,
- monogenske bolezni pogosto niso vidne na ultrazvočnih pregledih.

Pri nekaterih boleznih sta starša lahko **zdrava prenašalca genske bolezni** (avtosomno recesivne in X-vezane dedne bolezni) ali pa je en starš že sam **nosilec bolezni** (je dejansko bolan). V teh primerih se lahko genska bolezen deduje.

Vedno pa lahko pri plodu sprememba v genu nastane tudi naključno (strokovni izraz = *de novo*, kar pomeni na novo).



Prav zato lahko analiza monogenских bolezni prinese dodatne pomembne informacije že v zgodnji nosečnosti.

Kako dedujemo gene?

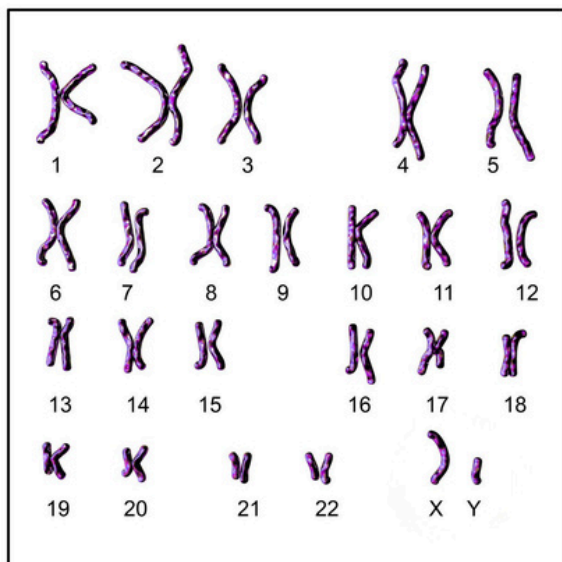
Da bi lažje razumeli različne načine dedovanja, najprej pogledjmo, kako otrok prejme genski zapis od svojih staršev.

V celicah so **kromosomi** razporejeni v 23 parov oziroma skupaj 46 kromosomov. V njih se nahaja DNK, na kateri so zapisani naši geni. Človek ima 22 parov kromosomov, ki so enaki pri ženskah in moških, en par pa predstavljajo spolni kromosomi.

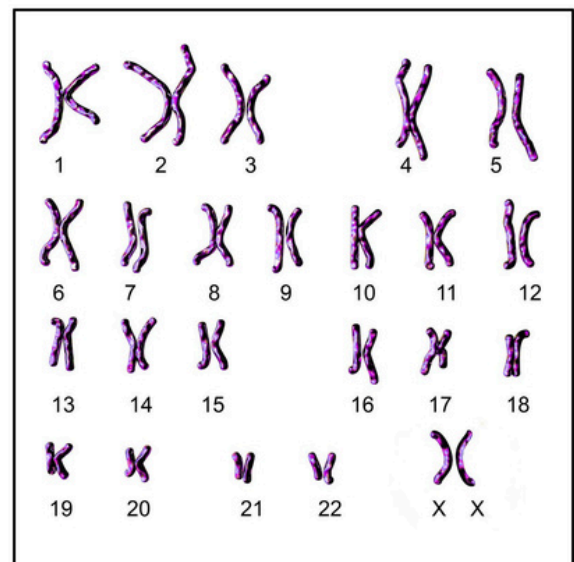
Ker so kromosomi v parih, imamo tudi **gene** v dveh kopijah – eno podedujemo od mame in eno od očeta.

KARIOTIP

MOŠKI KARIOTIP



ŽENSKI KARIOTIP



Ob oploditvi se kromosomi in geni razporedijo na različne načine.

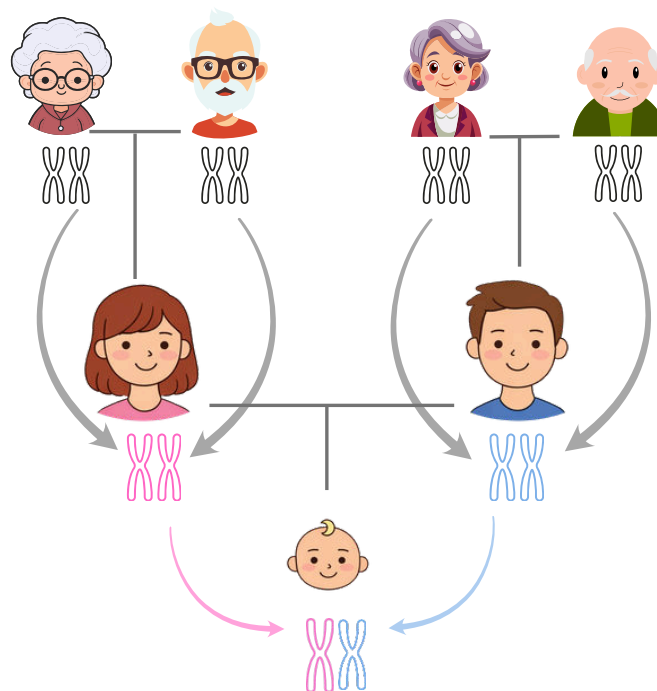
Otrok naključno prejme:

23 kromosomov od mame + 23 kromosomov od očeta = 46 kromosomov

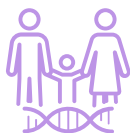
Ker se na kromosomih nahajajo geni, pomeni, da otrok prejme:

- polovico genov od mame
- polovico genov od očeta

To je pomembno pri dednih boleznih. Starša lahko nosita določeno spremembo v genu, ne da bi sama imela bolezen, vendar jo lahko preneseta na otroka.



Vsaka nosečnost je nova kombinacija genov.

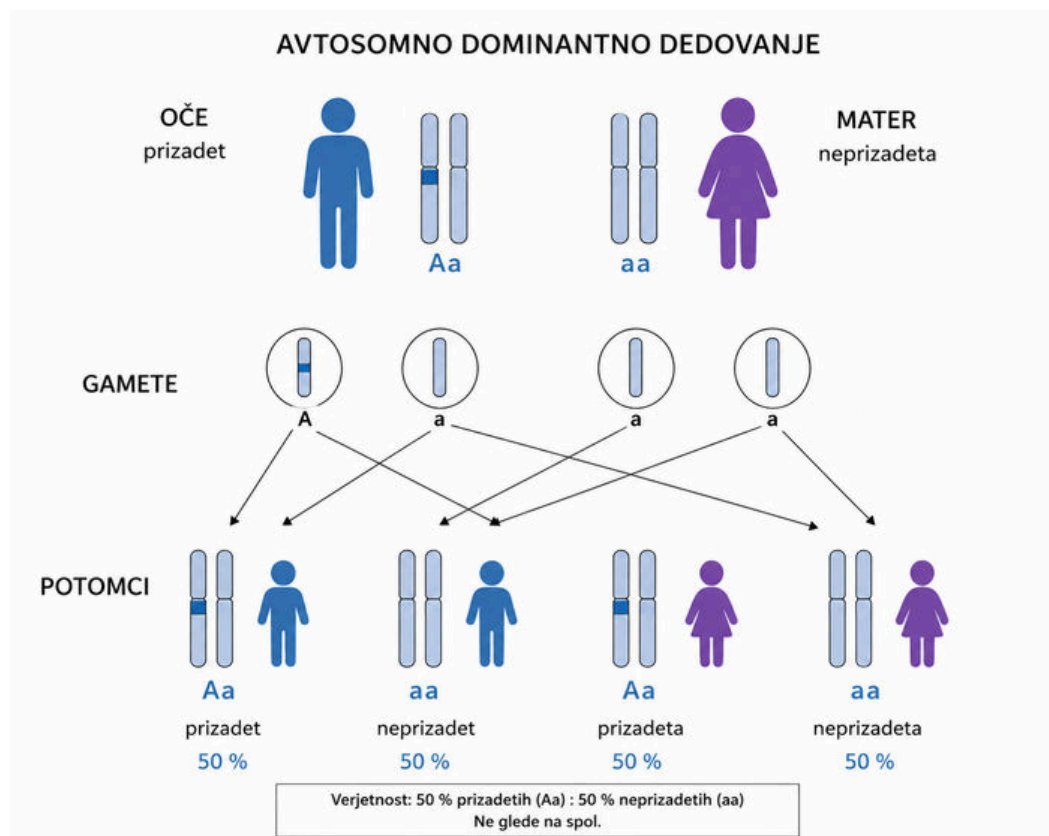


Načini dedovanja bolezni

Obstajajo trije glavni načini dedovanja:

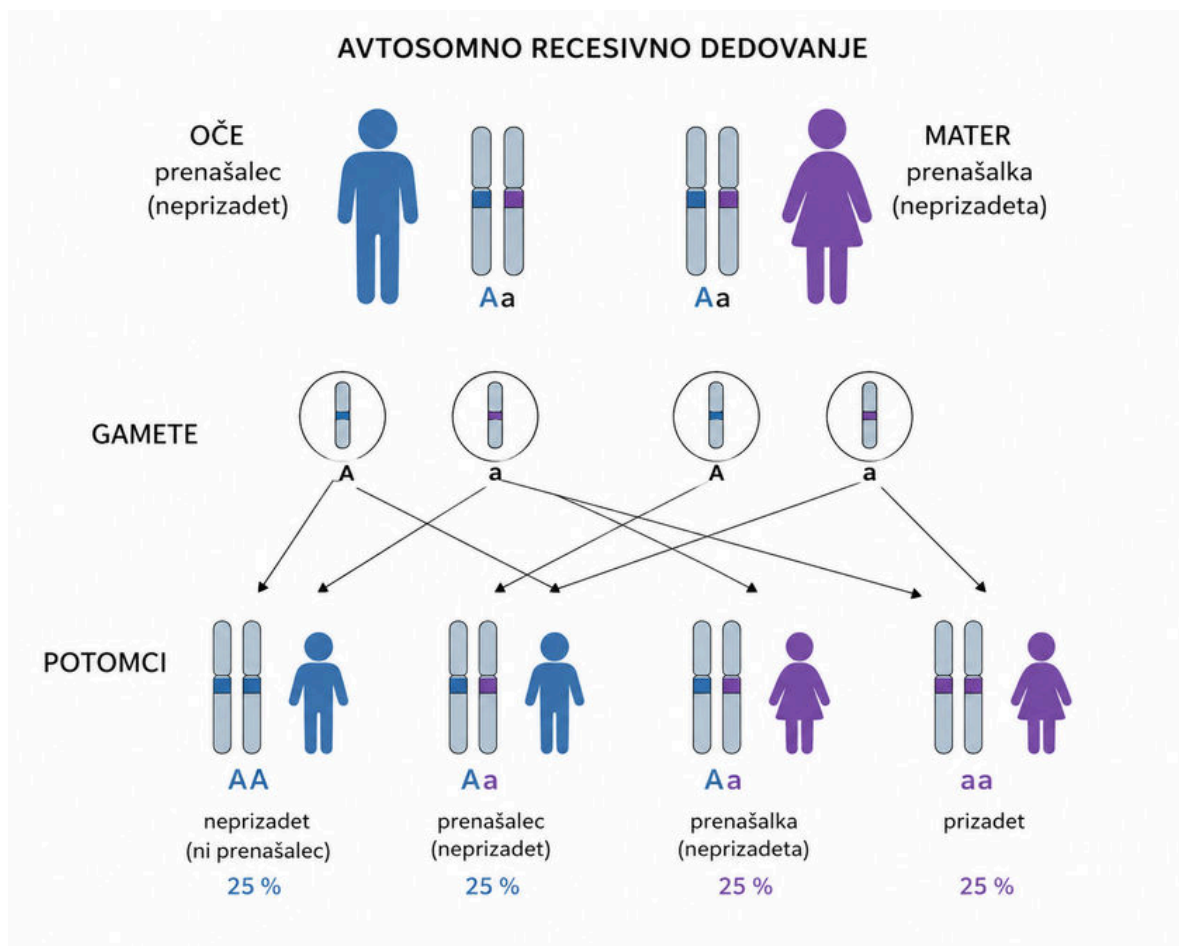
1. Avtosomno dominantno (AD)

- Da se bolezen izrazi, je dovolj **ena spremenjena** (okvarjena) **kopija gena**.
- Sprememba v genu se lahko deduje (v tem primeru se navadno že prej pojavlja v družini).
- Če ima eden od staršev spremembo v genu za AD bolezen, obstaja **50 % verjetnost**, da jo **podeduje** tudi otrok.
- Sprememba lahko nastane tudi naključno – *de novo* (= na novo).



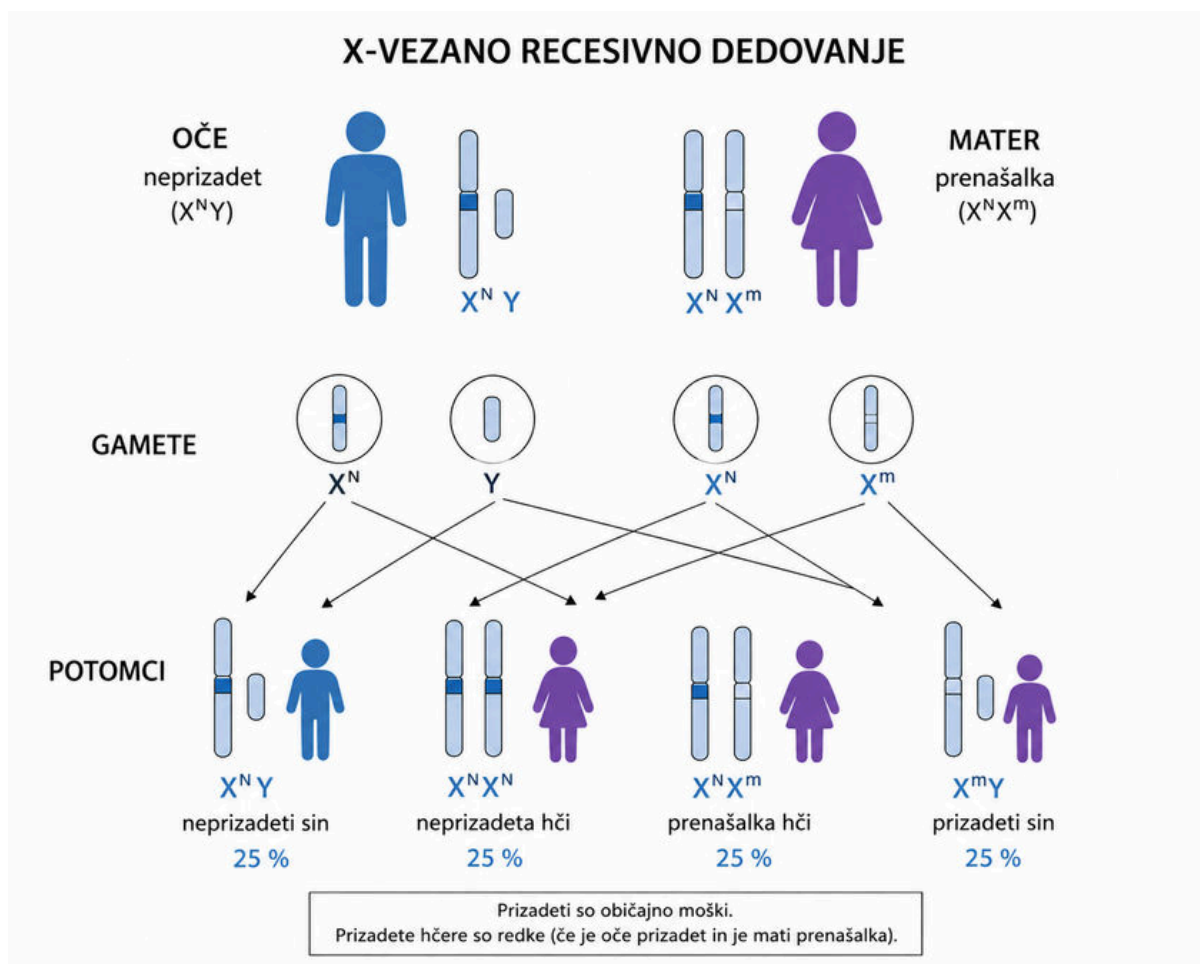
2. Avtosomno recesivno (AR)

- Za nastanek bolezni sta potrebni dve spremenjeni kopiji **istega gena za isto bolezen**.
- Če ima posameznik eno okvarjeno in eno zdravo kopijo tega gena, je **zdrav prenašalec** – sam nima bolezni, lahko pa spremenjeno (okvarjeno) kopijo prenese na svojega otroka.
- Če sta oba starša prenašalca za isto bolezen, je v vsaki nosečnosti **25 % tveganje**, da otrok **podeduje obe spremenjeni kopiji gena** in zboli.



3. X-vezano dedovanje

- Gre za spremembo gena **na spolnem kromosomu X**, zato je dedovanje povezano s spolnimi kromosomi.
- Ženske imajo dva kromosoma X (XX), moški pa enega X, drugega Y (XY).
- Pri ženskah lahko drugi, nespremenjeni X kromosom pogosto prepreči razvoj bolezni, zato so lahko **zdrave prenašalke**.
- Ker imajo moški le en kromosom X, se sprememba (okvara) gena pri njih **pogosteje izrazi**, hčere pa so pogosto ali zdrave ali pa prenašalke X-vezane bolezni.



Primeri bolezni glede na način dedovanja:

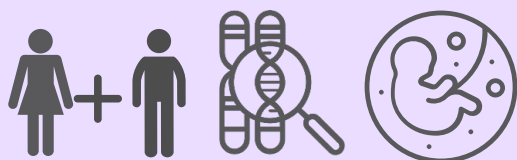
Avtosomno dominantne	Avtosomno recesivne	X-vezane
Nevrofibromatoza	Cistična fibroza	Fragilni X sindrom
Noonan sindrom	Spinalna mišična atrofija	Duchennova mišična distrofija
Ahondroplazija	Beta-talasemija	Hemofilija
Marfanov sindrom	Fenilketonurija	Beckerjeva mišična distrofija
Policistična bolezen ledvic	Gaucherjeva bolezen	Hunterjev sindrom (MPSII)

Različni kombinirani testi

Kombinirani NIPT-i se med seboj razlikujejo predvsem v tem, katere skupine (poleg kromosomskih nepravilnosti ploda) genskih bolezni vključujejo v analizo glede na načine dedovanja.

RECESIVNE	DOMINANTNE
kromosomske nepravilnosti + Avtosomno recesivne dedne bolezni + X-vezane dedne bolezni (npr.: NIPT VERAgene)	kromosomske nepravilnosti + Avtosomno dominante bolezni (drugi ponudniki)

NIPT z AR in X-vezanimi boleznimi



Kaj analizira?

Ali sta starša prenašalca iste genetske bolezni.

Vzorec

kri nosečnice + bris ustne votline očeta

Kaj išče?

Podedovane genetske spremembe.

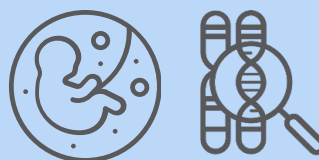
Tveganje

če sta oba prenašalca → 25 % oz. 50% za nekatere X- vezane bolezni za sinove

Primeri bolezni

Cistična fibroza
Spinalna mišična atrofija
Beta-talasemija

NIPT z AD boleznimi



Kaj analizira?

Spremembe, ki nastanejo na novo pri plodu (*de novo*).

Vzorec

kri nosečnice

Kaj išče?

Naključno nastale genetske spremembe.

Tveganje

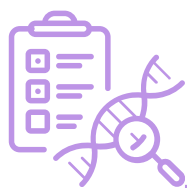
je odvisno od pojavnosti posamezne bolezni v populaciji

Primer bolezni

Nevrofibromatoza
Ahondroplazija
Marfanov sindrom



Noben test ne analizira vseh genov in vseh genetskih bolezni.



Kaj nam pove rezultat?

NIZKO TVEGANJE



- zelo nizko tveganje za eno od testiranih kromosomskih ali genskih bolezni
- pri AR in X-vezanih boleznih starša nista bila prepoznana kot prenašalca iste bolezni
- pri AD boleznih test ni zaznal sprememb v genih

VISOKO TVEGANJE



- povečano tveganje za določeno kromosomsko ali gensko bolezen
- pri AR in X-vezanih boleznih to običajno pomeni, da sta starša prenašalca iste bolezni; tveganje, da je plod podedoval spremenjeno kopijo gena od obeh staršev, je v tem primeru 25 % za AR bolezni oziroma do 50 % za nekatere X-vezane bolezni

- pri AD boleznih je test zaznal spremembo v genu, povezano z določeno AD boleznijo



Pozitiven rezultat NE pomeni dokončne diagnoze.

Rezultat je potrebno **vedno potrditi z diagnostičnimi genetskimi preiskavami** po invazivnem postopku (po amniocentezi ali biopsiji horionskih resic).

NEINFORMATIVEN REZULTAT



- pomeni, da končnega rezultata ni mogoče podati
- možni razlogi: prenizka fetalna frakcija, določeni biološki ali tehnični dejavniki, idr.
- v nekaterih primerih je možno test ponoviti ali opraviti diagnostično preiskavo

Omejitve kombiniranih NIPT

- Analiza vključuje le izbrane genske bolezni in izbrane spremembe (različice) v genih.
- Možni so lažno pozitivni in lažno negativni rezultati.
- Na rezultat lahko vplivajo različni biološki in tehnični dejavniki (npr.: nizka fetalna frakcija, placentni mozaicizem, večplodna nosečnost).
- Kombinirani NIPT ni primeren za vse nosečnosti (omejitve pri večplodnih nosečnostih, anamnezi rakavih obolenj, transplantaciji organa, idr.).



Negativen rezultat zmanjša tveganje, ne more pa zagotoviti popolnoma zdravega otroka.

Česa NIPT ne more nadomestiti?

- Ultrazvočnih pregledov,
- nuhalne svetline in dvojnega hormonskega testa,
- diagnostičnih genetskih preiskav,
- genetskega svetovanja.



Najboljši pristop je kombinacija vseh metod.

Prednosti kombiniranega testa

- Izvaja se **v zgodnji nosečnosti**.
 - Omogoča širšo genetsko oceno nosečnosti kot klasični NIPT.
 - Možnost **ciljane predrojstvene diagnostike**.
 - Pomembne **informacije za načrtovanje prihodnjih nosečnosti**.
 - Zazna lahko nekatere kromosomske nepravilnosti in spremembe v genih, ki na ultrazvočnih pregledih pogosto niso vidne.
-

Je kombinirani NIPT za vas?

Kombinirani NIPT je lahko smiselno, če:

- ✓ pred nosečnostjo niste opravili genetskega testiranja za ugotavljanje statusa prenašalstva dednih bolezni,
- ✓ želite širšo genetsko oceno tveganja za izbrane kromosomske in monogenske bolezni pri plodu,
- ✓ v družini ni znanih genetskih bolezni, a želite dodatne informacije in večjo varnost.



Ponovno poudarjamo, da število zdravih otrok v družini ne izključuje možnosti, da sta starša prenašalca iste avtosomno recesivne bolezni. Tveganje za ostale potomce zato ostaja enako.



Genetik svetuje

- NIPT opravite po ultrazvočnih preiskavah z nuhalno svetlino in dvojnim hormonskim testom.
- **Kombinacija ultrazvoka in NIPT predstavlja najboljši presejalni pristop.**
- Če načrtujete zanositev, je **smiselno že pred nosečnostjo opraviti genetsko testiranje** za ugotavljanje statusa prenašalstva avtosomno recesivnih in x-vezanih dednih bolezni.
- Pozanimajte se, katere bolezni test vključuje (AR, AD ali X-vezane bolezni).
- Pomembno je, da je **test validiran** in da ga izvaja ustrezno akreditiran genetski laboratorij.



Vsi NIPT so genetski testi, zato je pomembno, da imate **pred** in **po** testu zagotovljeno **genetsko svetovanje**.

Bodoča starša

Pomembno je, da v nosečnosti ne ostaneta sama z vprašanji.

Genetske informacije so lahko kompleksne, odločanje pa pogosto ni enostavno.

Vsak par ima svojo zgodbo, svoje skrbi in svoja vprašanja.

Zato je pomembno, da imate ob sebi strokovnjake, ki si vzamejo čas za razlago, pogovor in podporo pri odločanju.

Če potrebujete dodatne informacije ali genetsko svetovanje, smo tukaj za vas.

Želimo vam mirno nosečnost,

ambulanta Medgen

[illegible]



Medgen

Ambulanta Medgen

Ulica bratov Babnik 10, 1000 Ljubljana

 040 244 240

 ambulanta@medgen.si | info@medgen.si

 www.medgen.si

Vodja ambulante: Marta Banjac, dr. med., spec. klinične genetike