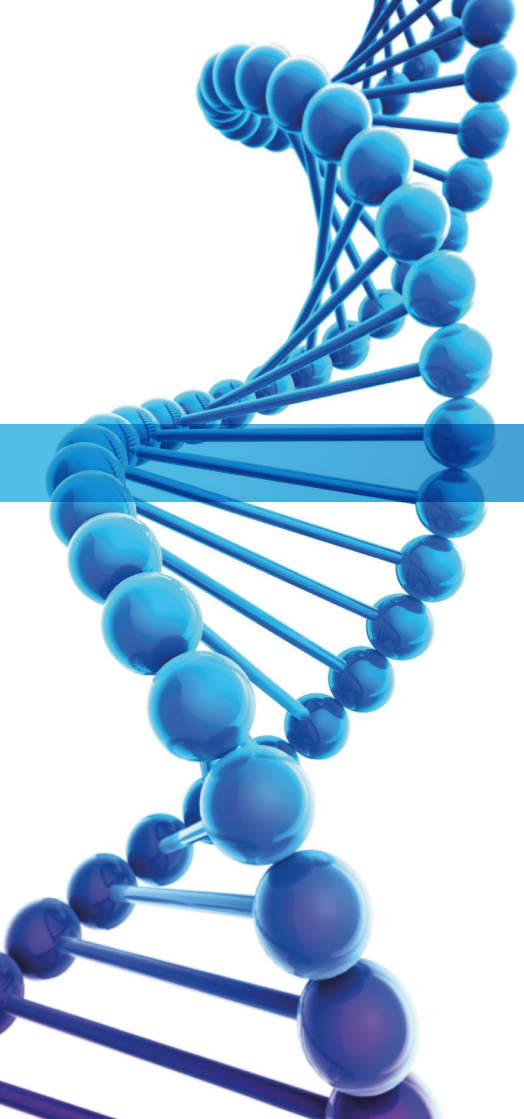


New Era Genetics

PRENATÁLIS GENETIKAI VIZSGÁLATOK

PrenaTest®

ORIGIN
HORDOZÓSÁG SZŰRÉS

MONOGEN
PRENATÁLIS TESZT

New Era Genetics Kft.
1016 Budapest, Bérc utca 23.
www.neweragenetics.hu

Információs vonal:
+36 20 518 1810

Tájékoztató a PrenaTest®
non-invazív prenatális tesztről

PrenaTest®

Magzati genetikai rendellenességek kimutatása

A magzati kromoszóma-rendellenességek, különösen a kromoszómák számbeli rendellenességei, gyakori háttere az utódnemzés sikertelenségének, fejlődési rendellenesség, növekedési-, illetve értelmi visszamaradottság kialakulásának.

A kromoszómák számbeli rendellenességei minden 300 élveszületésből egy újszülöttet érintenek, de a vetélések vagy halvaszületések esetében ennél sokkal magasabb ezek előfordulása.

Legutóbbi időkig két típusú magzati vizsgálat állt rendelkezésre az ilyen kórképek kimutatására: a diagnosztikus vizsgálat, illetve az esetleges rendellenesség jelenlétére utaló közvetett jeleken alapuló szűrés. A diagnosztikus vizsgálat invazív módszereket alkalmaz, melyek a magzatvíz-mintavételezés/amniocentesis vagy a méhlepénymintavételezés/ chorion biopsia. Ezek jelentik a mértékadó, végső diagnózist a magzat genetikai rendellenességeinek azonosítására, azonban a mintavételezési eljárásból adódóan bizonyos vetélési kockázattal járnak. A hagyományos, több jelzőn/markeren (anyai vérmarkerek és ultrahangvizsgálati markerek) alapuló szűrővizsgálatoknak (pl. Kombinált-teszt) nincs vetélési kockázata, de a rendellenességek esetleges előfordulására utaló, közvetett jeleket vizsgál és így pontossága elmarad a diagnosztikus vizsgálatokétól. A hagyományos szűrőmódszerek találati biztonsága 69% és 96% közötti, függően az alkalmazott szűrővizsgálat formájától, illetve az anyai életkortól. Az ilyen szűrésben résztvevők kb. 3-5%-ánál a kimutatott magas kockázat ellenére a diagnózist adó vizsgálat nem igazol rendellenességet – ezek a fals pozitív esetek, akiknél feleslegesen alkalmazták a várandósságot veszélyeztető invazív módszert.

PrenaTest® - anyai vérmintából végzett genetikai vizsgálat a magzati genetikai rendellenességek vizsgálatára

A magzat genetikai jellemzőivel megegyező méhlepényből az anyai vérbe jutnak az elhasználódott sejtek DNS darabjai. A genetikai vizsgálatok legkorszerűbb laboratóriumi módszerét jelentő újgenerációs szekvenálás alkalmazásával, az anyai vérben szabadon keringő DNS darabok szerkezete vizsgálható, amellyel tisztázható szerkezetük alapján, hogy mely kromoszómáról származnak és hogy megfelelő mennyiségben vannak-e jelen – ezzel a számbeli kromoszóma-rendellenességek, a kromoszómák, vagy azok szakaszainak többlete vagy hiánya mutatható ki.

A magzati számbeli kromoszóma-rendellenességek, mint a 21-es triszómia (Down-kór), a 18-as triszómia (Edwards-kór), a 13-as triszómia (Patau-kór), vagy a nemi (X és Y) kromoszómák számbeli eltérései már a várandósság 10. hetétől (9 hét + 0 nap) nagy pontossággal kimutathatóak ezzel az anyai vérvételen alapuló, noninvazív módszerrel.

A PrenaTest® esetében alkalmazott technológia azonban képes a magzat teljes kromoszóma-állományának vizsgálatára és bármely kromoszóma, vagy kromoszóma-szakasz számbeli többletének, illetve hiányának kimutatására, amelynek genommérete nagyobb mint 7 megabázis. Az ilyen, kiterjesztett vizsgálati formánál (PrenaTest® Plus) olyan eltérések mutathatóak ki, amelynek valódi klinikai jelentősége – a magzat egészségére vonatkozó hatása – további (invazív és ultrahang) vizsgálatokkal tisztázandó.

Fontos itt felhívni a figyelmet arra, hogy az alkalmazott non-invazív prenatalis tesztelési módszer a méhlepényből származó genetikai anyagot vizsgálja. Az abban előforduló eltérések nem minden esetben jelentik azt, hogy azok a magzat testi sejtjeiben, vagy éppen azok mindegyikében jelen vannak. Az ilyen állapotot nevezzük mozaikosságnak, aminek formáit az alábbi ábra mutatja.



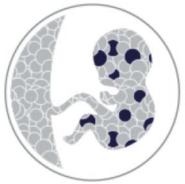
Általános mozaikosság

Két vagy több kromoszóma szinten eltéro sejtvonal jelenléte a placentában és a magzatban



Placentára lokalizálódott mozaikosság

Két vagy több kromoszóma szinten eltéro sejtvonal jelenléte a placentában, de nem a magzatban



Magzatra lokalizálódott mozaikosság

Két vagy több kromoszóma szinten eltéro sejtvonal jelenléte a magzatban, de nem a placentában

Normál sejtek **Kromoszóma rendellenes sejtek**

Az invazív vizsgálattal tisztázható, hogy a PrenaTest® által kimutatott eltérés jelen van-e a magzat testi sejtjeiben, és ha igen, akkor milyen mértékben.

A PrenaTest® által kimutatott és az azt ellenőrző invazív vizsgálat eredménye fényében a klinikai genetikus szakvéleményt ad a magzatban előforduló genetikai rendellenességre, illetve annak a magzat egészségére gyakorolt hatására vonatkozóan.

A PrenaTest®, a magzat teljes kromoszóma-állományának vizsgálatára irányuló PrenaTest® Plus formájának pozitív eredménye, a nemzetközi szakmai publikációk alapján információt adhat:

- lepényi elégtelenségre
- pre-eclampsia esetleges előfordulására
- koraszülés esetleges előfordulására
- vetélés előfordulására
- méhen belüli magzati súlyveszteség (IUGR) kialakulására
- magzati elhalálozás előfordulására
- magzati fejlődési rendellenességek előfordulására
- klinikailag nem megnyilvánuló eltérésekre

A PrenaTest® Alap esetében, amennyiben a minőségi kritériumok lehetővé teszik, az úgynevezett kvantitatív valós idejű PCR (qPCR) laboratóriumi módszert alkalmazzuk a magzati 21-es triszómia (Down-kór) kiszűrésére. A qPCR alapú PrenaTest® az anyai és a magzati DNS-ekben észlelhető különbségek kimutatásán alapszik. A módszer a szekvenáláson alapuló analízissel megegyező hatékonysággal mutatja ki a célzott rendellenességet.

A PrenaTest® korlátai

Az alkalmazott vizsgálati módszer a fejlődési rendellenségek szűrésének egyik eszköze. Eredménye nem diagnosztikus, önmagában, tehát más klinikai vizsgálat vagy laborvizsgálati eredménytől függetlenül nem értékelhető. A magzat egészségi állapotára, illetve a várandósság gondozására vonatkozóan a vizsgálat önmagában nem ad elegendő információt.

A PrenaTest® a kromoszómák számbeli többletére vagy hiányára, azok szakaszaiban előforduló hiányára vagy többletére ad eredményt, amelynek nagysága legalább 7 Mb.
A PrenaTest® nem mutat ki poliploidiát, mint például a triploidia.
A PrenaTest® nem mutat ki kiegyensúlyozott kromoszóma átrendeződést.

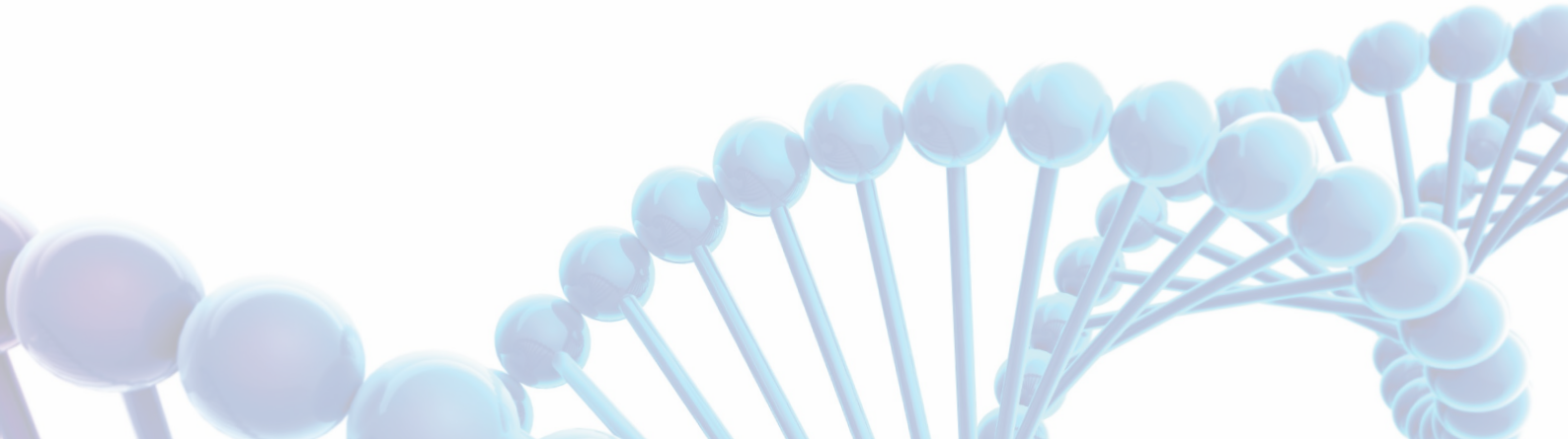
A vizsgálat eredményét befolyásolhatják anyai és magzati tényezők, mint:

- Várandósnál előfordult vértranszfúzió
- Várandósnál előfordult szervtranszplantáció
- Várandósnál előfordult műtéti beavatkozás
- Várandósnál előfordult immun- vagy őssejtterápia
- Várandósnál előforduló rosszindulatú daganatos betegség
- Várandósnál előforduló mozaikosság
- Fetoplacentalis mozaikosság
- Magzati felszívódás
- Felszívódó ikerterhesség (vanishing twin)

A PrenaTest® találati hatékonysága a legutóbbi, átfogó kiértékelés szerint.

	DOWN-KÓR 21-ES TRISZÓMIA	EDWARDS-KÓR 18-AS TRISZÓMIA	PATAU-KÓR 13-AS TRISZÓMIA	RITKA AUTOSZÓMÁLIS RENDELLENESSÉGEK	KROMOSZÓMÁK SZERKEZETI ELTÉRÉSEI	EGYÉB RENDELLENESSÉGEK
SZENZITVITÁS %	>99.9%	>99.9%	>99.9%	96.4%	74.1%	85.5%
SZENZITVITÁS %	99.90	99.64%	99.64%	99.49%	99.49%	96.87%

NEMI KROMOSZÓMÁK	XX	XY	X0	XXX	XXY	XYY
SZENZITIVITÁS %	100%	100%	90.5%	100%	100%	91.7%

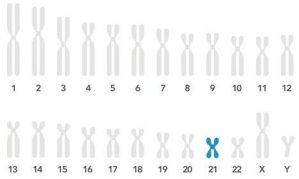


A PrenaTest® formái

PrenaTest® Alap

Eredményt ad:
- Down-kór (21-es kromoszóma számbeli többlete)
- Magzat neme (igény szerint)

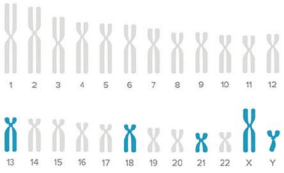
Egyes és ikerterhesség esetén is elvégezhető.



21-es kromoszóma

A PrenaTest® Optimum

Eredményt ad:
- Down-kór (21-es kromoszóma számbeli többlete)
- Edwards-kór (18-as kromoszóma számbeli többlete)
- Patau-kór (13-as kromoszóma számbeli többlete)
- Nemi (X és Y) kromoszómák számbeli rendellenességei
- Külön igényelhető a DiGeorge-szindróma (22q11.2 deléció) vizsgálata
- Magzat neme (igény szerint)



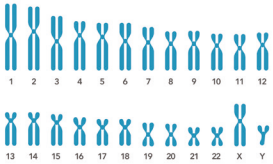
13-as, 18-as, 21-es, X, Y kromoszóma

Egyes és ikerterhesség esetén is elvégezhető, azonban ikerterhesség esetén a nemi kromoszómák számbeli eltéréseire a vizsgálat nem ad eredményt.
Ez a vizsgálati forma a szakmai ajánlások által megjelölt, előfordulásukat, méhen belüli azonosíthatóságukat tekintve a leginkább releváns rendellenességek körét vizsgálja.

A PrenaTest® Plus

Eredményt ad:

- A magzat teljes kromoszóma állományára, vagyis az összes autoszomális és nemi kromoszóma számbeli rendellenességeire, illetve azokban előforduló esetleges duplikációkra vagy deléciókra, 7 Mb részletességig.
- Külön igényelhető a DiGeorge-szindróma (22q11.2 deléció) vizsgálata
- Magzat neme (igény szerint)



Minden kromoszóma

Egyes és ikerterhesség esetén is elvégezhető, azonban ikerterhesség esetén a nemi kromoszómák számbeli eltéréseire a vizsgálat nem ad eredményt.

	PrenaTest® Alap	PrenaTest® Optimum	PrenaTest® Plus
Down-kór (21-es triszómia)	● ●●	● ●●	● ●●
Edwards-kór (18-as triszómia)		● ●●	● ●●
Patau-kór (13-as triszómia)		● ●●	● ●●
Nemi kromoszóma-rendellenesség		●	●
Ritka autoszomális rendellenességek 1-22			● ●●
Opcionális: **DiGeorge-szindróma - 22q11.2 deléció**		●	●
Opcionális: **Magzat neme (12. terhességi kortól)**	● ●●★	● ●●★	● ●●★

● Egyes terhesség ●● Ikerterhesség ★ Az ikerterhességekben a magzatok nemének meghatározása, csak abban a formában történik, hogy a vizsgálat jelzi az Y kromoszóma esetleges jelenlétét, ami legalább egy fiú magzatot jelent.

Felhívjuk a figyelmét, hogy a PrenaTest®, illetve a non-invazív prenatális tesztelés általában, csak a jelölt rendellenességeket vizsgálja. Egyéb genetikai eredetű és a nem genetikai eredetű magzati rendellenességek átfogó, alapos szűréséhez elengedhetetlen a várandósság első és második trimeszterében végzendő ultrahangvizsgálat.

Az ORIGIN hordozóság szűrésről

A szülők által örökíthető, rejtett genetikai eltérések kiszűrésére irányuló genetikai vizsgálat.

A gyermeket váró pár mindkét tagjánál elvégzett **ORIGIN vizsgálat olyan autoszomális recesszív öröklődésű génhibákat vizsgál, amelyek a vizsgált személyben nem okoznak betegséget, de ha mindkét szülőnél ugyan annál a génnél találunk eltérést, gyermekükben az adott génhibára visszavezethető betegség kialakulásának kockázata jelentős (25%).** Az ORIGIN az X-hez kötöt tbetegségeket is vizsgálja, melyek az édesanya hordozósága esetén a fiú utódban 50% eséllyel okoznak betegséget.

A hordozóság legtöbb esetben nem egy ritka és észrevehető állapot, a legtöbb személy, hordozója egy vagy több genetikai betegségnek. Eddigi tesztjeink során minden pár esetében igazolódott legalább egy hordozóság, de a kockázat ezen elérések kombinációjától függ. Összességében ezen tesztek által vizsgált betegégek gyakorisága hasonló a PrenaTest® által vizsgált betegségek gyakoriságához.

A hordozóság szűrő géndiagnosztikai tesztek a születendő gyermek genetikailag öröklött betegségeinek kiszűrését és megelőzését biztosítják, tehát elsősorban családot tervező vagy a várandósság még korai szakaszában lévő párok számára javasoltak.

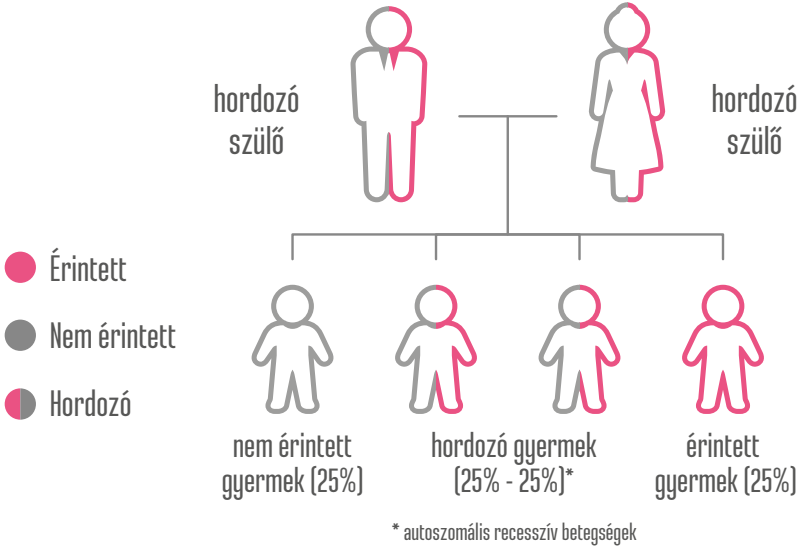
Az ORIGIN több mint 300 genetikai eltérést vizsgál, melyekre visszavezethető rendellenességek összességében, minden 100. terhességben egyszer fordulnak elő kockázatot jelentő kombinációban, a gyermeket várók életkorától függetlenül. A vizsgálattal többszáz genetikai betegség, mint például a súlyos tüdőbetegséget okozó cisztás fibrózis, az izomsorvadást okozó spinális muszkolár atrófia (SMA), az autizmus és mentális retardáció leggyakoribb genetikai oka, a fragilis X-szindróma azonosítható, amely más módszerrel (pl. ultrahangvizsgálat) nem, vagy csak ritkán kimutathatók.

Az ORIGIN vizsgálat a fogamzás előtt vagy a várandósság korai szakaszában végezhető. Amennyiben a vizsgálat a várandósság alatt történik, annak elvégzése legkésőbb a terhesség 15. hetéig lehetséges, mert pozitív eredmény esetén a magzat invazív vizsgálata (amniocentézis vagy chorion biopszia) javasolt.
Mivel a hordozóság szűrés a szülők által örökíthető, rejtett genetikai eltérések kiszűrésére irányul, annak elvégzése egyszeri alkalommal elegendő, nem szükséges minden terhességben.
Gyermeket váró pároknak a ORIGIN vizsgálatot a non-invazív prenatális tesztelés (PrenaTest®) vagy az első trimeszteri Kombinált-teszt elvégzése mellett ajánljuk. Ezen tesztek együttes alkalmazása nyújtja a legnagyobb védelmet.

Az Amerikai Szülészeti és Nőgyógyászati Társaság (American Congress of Obstetricians and Gynecologists) és az Amerikai Genetikai és Genomikai Társaság (American College of Medical Genetics and Genomics) minden gyermeket tervező vagy már gyermeket váró pár számára ajánlja a hordozóságszűrő genetikai tesztet.

A PrenaTest® ORIGIN csomagban lévő hordozóság szűréssel 30 genetikai betegség szűrhető ki, olyanok mint például a Spinalis muscularis atrophia (SMA), vagy a cisztás fibrózis.

A legfontosabb vizsgált betegségtípusokról tájékozódjon a honlapunkon.



A MONOGEN prenatális vizsgálatról

Az anyai vérben szabadon keringő magzati eredetű DNS molekuláris genetikai vizsgálatának fejlődésével lehetővé vált, hogy a számbeli és szerkezeti kromoszóma eltéréseken túl a génekben előforduló hibák, illetve mutációk is kimutathatóak. A MONOGEN prenatális teszt az ilyen, egy gén eltérésére visszavezethető betegségeket, vagyis a monogénes rendellenességeket vizsgálja.

A MONOGEN prenatális vizsgálat a magzatban nem örökletes úton, újonnan kialakuló 44 súlyos genetikai betegséget vizsgál.

A **MONOGEN** prenatális vizsgálat a magzat 25 fontos génjében, nem örökletes úton, újonnan kialakuló, 44 genetikai betegséget vizsgál, melyek mindegyike súlyos klinikai tünetekkel jár a megszületést követően, mint a csontvázrendszer fejlődésének rendellenességei, szív-fejlődési rendellenességek és összetett fejlődési szindrómák. A vizsgált genetikai betegségek gyakran együtt járnak az idegrendszer fejlődési zavaraival és olyan idegrendszeri tünetekkel, mint az értelmi fogyatékosság, az epilepszia vagy az autizmus. Egyes esetekben különböző, domináns Mendeli öröklésmenetet mutató rendellenességeket, mint a Schinzel-szindróma vagy a Bohring-Opitz szindróma is vizsgál a szűrőteszt.

A MONOGEN által vizsgált rendellenességek előfordulása önmagában viszonylag ritka, azonban ezek összesített gyakorisága a Down-szindrómáéhoz hasonló (~1/300 – 1/600).

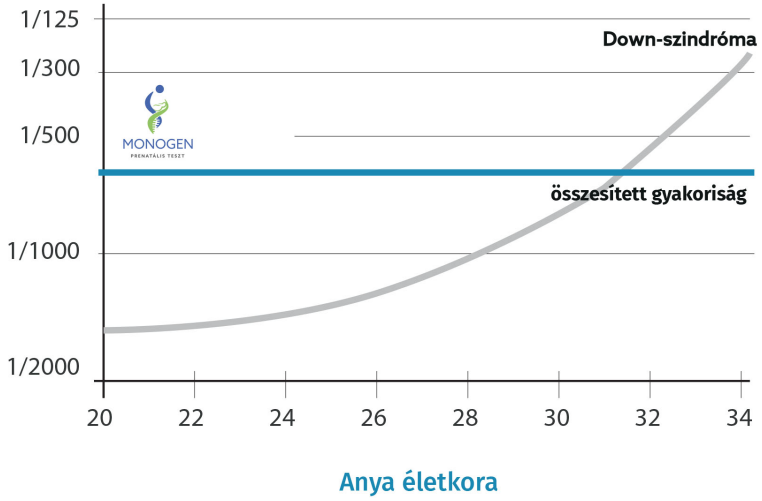
A MONOGEN által vizsgálat gének és ahhoz tartozó betegségek

GÉN	SZINDRÓMÁS RENDELLENESSÉGEK
JAG1	Alagille syndroma
CHD7	CHARGE syndroma
HDAC8	Cornelia de Lange syndroma 5
NIPBL	Cornelia de Lange syndroma 1
MECP2	Rett syndroma
NSD1	Sotos syndroma 1
ASXL1	Bohring-Opitz syndroma
SETBP1	Schinzel-Giedion syndroma
SIX3	Holoprosencephalia
	NOONAN-SZINDRÓMA-SZERŰ KÓRKÉPEK
BRAF	Cardiofaciocutaneous syndroma 1
CBL	Noonan-syndroma-szerű betegség fiatalkori myelomonocytikus leukémiával vagy anélkül (NSLL)
KRAS	Noonan syndroma
MAP2K1	Cardiofaciocutaneous syndroma 3
MAP2K2	Cardiofaciocutaneous syndroma 4
NRAS	Noonan syndroma 6
PTPN11	Noonan syndroma 1/ LEOPARD syndroma
PTPN11	Fiatalkori myelomonocytikus leukémia (JMML)
RAF1	Noonan syndroma 5/LEOPARD syndroma 2
RIT1	Noonan syndroma 8
SHOC2	Mazzanti syndroma (Noonan syndroma-szerű betegség hajhullással)
SOS1	Noonan syndroma 4

GÉN	CSONTVÁZRENDSZERI BETEGSÉGEK
COL2A1	Achondrogenesis II. típus vagy hypochondrogenesis
FGFR3	Achondroplasia
	CATSHL syndroma
	Crouzon syndroma acanthosis nigricans
	Hypochondroplasiaval
	Muenke syndroma
	Thanatophor dysplasia I. típus
	Thanatophor dysplasia II. típus
COL1A1	Ehlers-Danlos syndrome (klasszikus)
	Ehlers-Danlos syndroma, type VIIA
	Osteogenesis imperfecta I. típus I
	Osteogenesis imperfecta II. típus
	Osteogenesis imperfecta III. típus
	Osteogenesis imperfecta IV. típus
COL1A2	Ehlers-Danlos syndroma, cardiac valvular
	Ehlers-Danlos syndroma VIIB. típus
	Osteogenesis imperfecta II. típus
	Osteogenesis imperfecta III. típus
	Osteogenesis imperfecta IV. típus
	CRANIOSYNOSTOSIS SZINDRÓMÁK
FGFR2	Antley-Bixler syndroma genitalis anomáliák és a szteroid képződés zavara nélkül
	Apert syndroma
	Crouzon syndroma
	Jackson-Weiss syndroma
	Pfeiffer syndroma 1. típus
	Pfeiffer syndroma 2. típus
	Pfeiffer syndroma 3. típus

A **MONOGEN** által vizsgált rendellenességek sokszor a magzati korban nem ismerhetőek fel, mert vagy nem járnak ultrahangeltéréssel vagy az ultrahangeltérés csak későn, a terhesség III. trimeszterében válik láthatóvá. Ezek a ritka betegségek így jellemzően a megszületést követően kerülnek felismerésre. Ráadásul a rendellenességek ezen csoportjának esetében, a családi kórtörténet nem alkalmazható a kockázat előrejelzésére, mert a vizsgált genetikai eltérések nem a szülőktől örökölten alakulnak ki a magzatban, mint amelyet az ORIGIN hordozóság szűrés képes kimutatni, hanem az újonnan előforduló genetikai mutációk állnak a betegségek hátterében. Sok esetben, az ilyen rendellenességek hátterében az előrehaladott apai életkor áll. Az Achondroplasia előfordulása például 8-szor nagyobb az idősebb korú apák gyermekeiben, de a Pfeiffer-szindróma, Crouzon-szindróma, az Apert-szindróma, a thanatophor törpeség és az osteogenesis imperfecta esetében is összefüggést találtak a rendellenesség gyakorisága és az apai növekedése között. Ennek magyarázata, hogy az ilyen magzati rendellenességek hátterében általában olyan géneltérések (mutációk) állnak, amelyek az ondóképződés során alakulnak ki.

A MONOGEN által vizsgált genetikai betegségek kialakulásának valószínűsége az anyai életkorral nincs összefüggésben, azonban az apai életkornak ebben a rendellenességcsoportban van jelentősége. A megfigyelések szerint az apai életkor előrehaladtával a monogénes rendellenességek előfordulása növekszik, mely jelenség az ondósejtképződés (spermatogenesis) során bekövetkező hibákkal magyarázható.



Kinek javasolt a MONOGEN prenatális vizsgálat?

A MONOGEN vizsgálat a következő esetekben javasolható:

- emelkedett apai életkor (> 40 év),
- monogénes rendellenességekre utaló ultrahangos eltérések láthatók (bár a MONOGEN által szűrt rendellenességek gyakran nem járnak ultrahangeltéréssel)
- a páciensnél vagy családjánál magasabb kockázat áll fenn a teszt által vizsgált genetikai betegségekre

A vizsgálat elvégezhető ikerterhesség esetén, illetve lombik programmal (akár petesejt donációval) fogant magzat esetében is.

A vizsgálat szenzitivitása és specificitása 99%-nál magasabb a validáció alapján.

Eredmény kimenetele:

+ POZITÍV

Ebben az esetben a vizsgálat patogén / valószínűleg patogén mutációt azonosított. Ekkor a teszt valamelyik vizsgált génben ismert, betegséget okozó vagy valószínűleg betegséget okozó elváltozást talált. Pozitív eredményt minden esetben genetikai tanácsadás keretein belül kell átbeszélni. A mutációval kapcsolatos klinikai döntéshozatal előtt a MONOGEN pozitív eredményt minden esetben invazív diagnosztikus vizsgálattal (lepényszövet-mintavétel, magzatvíz-mintavétel) kell megerősíteni.

– NEGATÍV

Ebben az esetben a vizsgálat nem talált klinikai jelentőséggel bíró mutációt. Az eredmény azt mutatja, hogy a MONOGEN által vizsgált genetikai rendellenességek kialakulásának kockázata rendkívül alacsony.