

**"Τα γονίδιά σας μιλούν, εμείς μεταφράζουμε"**



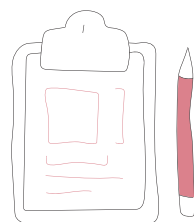
**Genekor**  
Committed to Biotechnological Innovation



Η Genekor Ιατρική Α.Ε. προσφέρει τα νέα γενετικά τεστ **CordisDX®**, μία σειρά από ολοκληρωμένα και κλινικά τεκμηριωμένα πολυγονιδιακά τεστ, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, τα οποία αναλύουν τα γονίδια που σχετίζονται με κληρονομούμενες καρδιαγγειακές νόσους όπως:

- » Μυοκαρδιοπάθειες
- » Αρρυθμιόγona σύνδρομα
- » Αορτοπάθειες - Αορτικοί διαχωρισμοί
- » Δυσλιπιδαιμίες / Κληρονομούμενη στεφανιαία νόσος
- » Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση
- » Συγγενείς καρδιοπάθειες

## Γιατί είναι σημαντικός ο γονιδιακός έλεγχος με Cordis DX®



**Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA Scientific Statement)<sup>1</sup> ο γενετικός έλεγχος αποτελεί βασικό εργαλείο για την εφαρμογή σωστής πρακτικής (best practice) στη διάγνωση και την αντιμετώπιση των κληρονομικών καρδιαγγειακών παθήσεων.**

**Ο γενετικός έλεγχος θα πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή για τον οποίο υπάρχει επιβεβαιωμένη κλινική διάγνωση ή υποψία γενετικού κληρονομικού νοσήματος της καρδιάς και των αγγείων.**

### **ΔΙΑΓΝΩΣΗ:**

Επιβεβαιώνει την κλινική διάγνωση με αξιόπιστο και γρήγορο τρόπο και μειώνει την ανάγκη για πιο επεμβατικές διαδικασίες. Η ακριβής διάγνωση στα κληρονομούμενα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι πλέον εφικτή με τη χρήση γενετικών αναλύσεων, οι οποίες ελαχιστοποιούν τα διλήμματα σε σχέση με τη διαχείριση και την πρόγνωση της ασθένειας και βοηθούν τον γιατρό στη χρονική εκτίμηση για χειρουργική επέμβαση. Σημαντική είναι η συμβολή του τεστ στη διάγνωση των κληρονομικών αρρυθμιόγων νοσημάτων (διαυλοπάθειες ή καναλοπάθειες) που ενέχουν υψηλό κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου σε έδαφος δομικά φυσιολογικής καρδιάς (πχ σύνδρομο μακρού QT, σύνδρομο Brugada κ.α)

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

## ΠΡΟΓΝΩΣΗ

## ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

» Τεκμηριώνει την παρουσία παθολογικών μεταλλάξεων σε ένα γονίδιο και επομένως διευκρινίζει τον παθολογικό μοριακό μηχανισμό που έχει ως αποτέλεσμα ένα συγκεκριμένο γενετικό καρδιαγγειακό νόσημα.

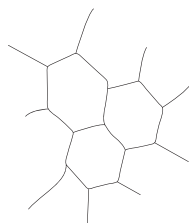
» Διαμορφώνει διαφορετικό πλάνο θεραπείας με βάση το παθολογικό μοριακό «μονοπάτι» που είναι υπεύθυνο για τη νόσο.

» Συμβάλλει στη σταδιοποίηση του κινδύνου αιφνίδιου καρδιακού θανάτου του ασθενούς με βάση την ανεύρεση «υψηλού κινδύνου» μεταλλάξεων (risk stratification).

» Ενημερώνει για την αποφυγή ορισμένων φαρμάκων και καθοδηγεί για τις τροποποιήσεις του τρόπου ζωής ώστε να αποφευχθεί, κατά το δυνατόν, η πρόκληση καρδιακών επεισοδίων.

» Βοηθά στην απόφαση για πρώιμη χειρουργική επέμβαση και τοποθέτηση εμφυτεύσιμου καρδιομετατροπέα-απινιδωτή (ICD) ή βηματοδότη.

» Ανιχνεύει ασυμπτωματικούς συγγενείς με την ίδια παθολογική μεταλλαγή (cascade genetic screening) και βοηθά στον προσδιορισμό της συχνότητας ελέγχου και τις πιθανές παρεμβάσεις στα άτομα αυτά.



## Περίπτωση επιβίωσαντα από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ή αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.

Ο γενετικός έλεγχος σε περίπτωση επιβίωσαντα από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο συστήνεται στην περίπτωση κλινικής υποψίας μυοκαρδιοπάθειας ή αρρυθμιολογικού συνδρόμου. Σε περίπτωση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, συστήνεται γενετικός έλεγχος σε δείγμα αίματος ή μυοκαρδιακού ιστού του θανόντα ενώ η επιλογή των panels θα γίνει με βάση τα ευρήματα της νεκροτομής και των κλινικών ευρημάτων από τον έλεγχο της οικογένειας του θανόντα. Και στις δύο περιπτώσεις, εφόσον εντοπιστεί παθολογική μεταλλαγή που σχετίζεται με αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, συστήνεται γενετικός έλεγχος όλων των μελών της οικογένειας για τη συγκεκριμένη μεταλλαγή.<sup>2</sup>

# Κλινική Χρησιμότητα Cordis DX®

## ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ:

Σύμφωνα με πρόσφατες οδηγίες<sup>3</sup>, συστήνεται η διενέργεια γενετικού ελέγχου σε όλους τους ασθενείς με διάγνωση μυοκαρδιοπάθειας. Επίσης, συστήνεται σε όλα τα μέλη της οικογένειας (cascade genetic testing) μετά την ανίχνευση παθολογικού γονιδίου που σχετίζεται με μυοκαρδιοπάθειες στον αρχικό ασθενή (proband).

Η συμβολή του γενετικού ελέγχου στη διάγνωση και την αντιμετώπιση των μυοκαρδιοπαθειών φαίνεται στον Πίνακα 1.

## Πίνακας 1. Συμβολή του γενετικού ελέγχου στη διάγνωση και την αντιμετώπιση των μυοκαρδιοπαθειών

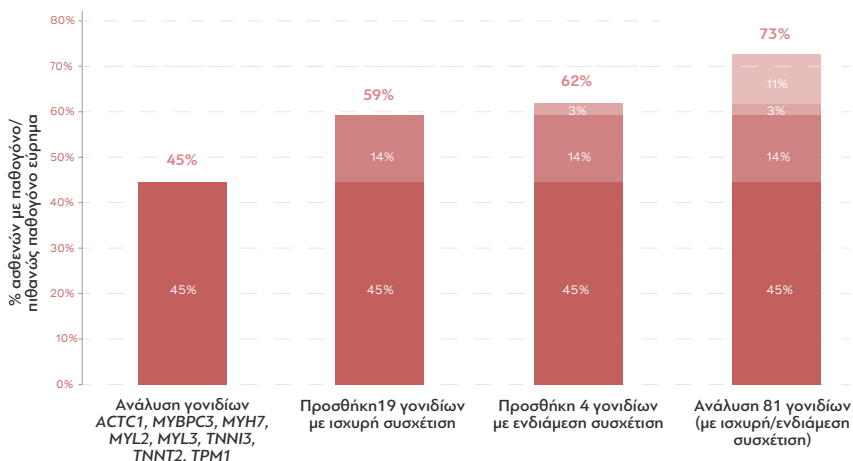
ΤΥΠΟΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑΣ	ΡΟΛΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	ΡΟΛΟΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
<b>ACM (HSRA 2019)</b>	Μπορεί να υποστηρίξει την κλινική διάγνωση και την κατηγοριοποίηση μορφής	Το υπεύθυνο γονίδιο μπορεί να κατευθύνει την επιλογή της θεραπείας (ICD -Lamin A/C, PLN, FLNC , DSP) - Βοηθά στον εντοπισμό άλλων μελών στην οικογένεια σε κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου.
<b>ARVC<sup>4,5</sup></b>	Μείζον κριτήριο για τη διάγνωση και την κατηγοριοποίηση μορφής	Βοηθά στον εντοπισμό άλλων μελών στην οικογένεια σε κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου
<b>HCM/DCM<sup>5,6</sup></b>	Μπορεί να υποστηρίξει την κλινική διάγνωση και την κατηγοριοποίηση μορφής.	Μπορεί να κατευθύνει τη χορήγηση ειδικών θεραπειών-Βοηθά στον εντοπισμό άλλων μελών στην οικογένεια σε κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου
<b>RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY<sup>5</sup></b>	Μπορεί να επιβεβαιώσει την κλινική διάγνωση.	Το υπεύθυνο γονίδιο μπορεί να κατευθύνει την επιλογή της θεραπείας (π.χ αμλοσειδωση οφειλόμενη σε τρανσθυρετίνη)-Βοηθά στον εντοπισμό άλλων μελών στην οικογένεια σε κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου.
<b>RASOPATHY SYNDROMES<sup>7</sup></b>	Μπορεί να επιβεβαιώσει την κλινική διάγνωση και την κατηγοριοποίηση της μορφής	Το υπεύθυνο γονίδιο μπορεί να κατευθύνει τον έλεγχο άλλων συστημάτων που συμμετέχουν στη νόσο-Βοηθά στον εντοπισμό άλλων μελών στην οικογένεια σε κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου.

ARVC: Arrhythmic Right Ventricular Cardiomyopathy; HCM: Hypertrophic Cardiomyopathy; DCM: Dilated Cardiomyopathy; ICD; implantable cardioverter defibrillator

## ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ (HCM):

Παθογόνες μεταλλάξεις στα γονίδια *MYBPC3* και *MYH7* απαντώνται περίπου στο 80% των γενετικά διαγνωσμένων περιπτώσεων κληρονομικής HCM. Η γενετική ανάλυση μπορεί να συμβάλει στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ κλασικής σαρκομεριδιακής νόσου και ποικίλων συνδρόμων με εικόνα υπερτροφίας στο υπερηχοκαρδιογράφημα (όπως η νόσος Fabry, νόσος Danon, νόσος Pompe, η αμυλοείδωση λόγω TTR, το σύνδρομο Noonan κ.α.). Η διάκριση αυτή είναι πολύ σημαντική για την πορεία του ασθενούς δεδομένου ότι η θεραπευτική προσέγγιση είναι πολύ διαφορετική και εξειδικευμένη. Π.χ. για τις νόσους Fabry και Pompe συστήνεται θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης.

## Προσθετική Αξία πολυγονιδιακής ανάλυσης NGS στη διάγνωση



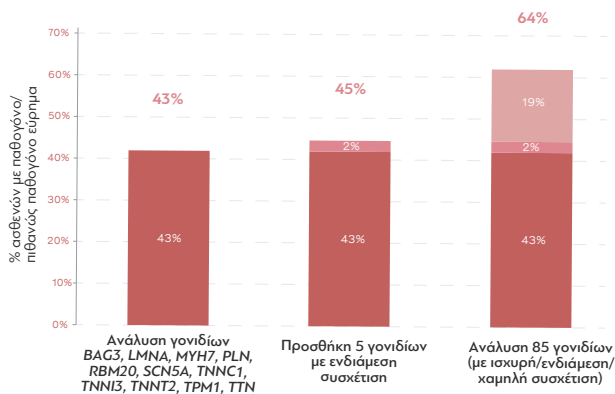
## ΔΙΑΤΑΤΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ (DCM):

Παθογόνες μεταλλάξεις στο γονίδιο *TTN* αποτελούν την πιο συχνή γενετική αιτιολογία της κληρονομούμενης DCM. Η γενετική ανάλυση έχει προγνωστική αξία, ενώ η ανίχνευση συγκεκριμένων γενετικών ευρημάτων μπορεί να συμβάλλει στην καταλληλότερη διαχείριση. Για παράδειγμα, η ύπαρξη μεταλλάξεων στα γονίδια *LMNA, RBM20, FLNC* και *PLN* σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και πρέπει να λαμβάνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα η απόφαση για εμφύτευση απινιδωτή (ICD).

## ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΟΝΟΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ ΤΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ (ARVC):

Η ARVC, με βάση το γενετικό της υπόβαθρο, αρχικά είχε χαρακτηριστεί ως ασθένεια του δεσμοσώματος. Γενετικός έλεγχος των γονιδίων *PKP2*, *DSP*, *DSG2*, *DSC2*, *JUP*, *TMEM43* και *PLN* μπορεί να οδηγήσει σε μοριακή διάγνωση σε ποσοστό 63% των ασθενών με ARVC, αλλά παθογόνες παραλλαγές έχουν ανιχνευθεί και σε μη δεσμοσωμικά γονίδια. Για το λόγο αυτό ο γενετικός έλεγχος για ARVC συστήνεται να πραγματοποιείται με το διευρυμένο πάνελ μυοκαρδιοπαθειών. Η ανίχνευση παθογόνων παραλλαγών σε γονίδια του δεσμοσώματος μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή της βέλτιστης αθλητικής δραστηριότητας, δεδομένου ότι η σωματική άσκηση είναι γνωστό ότι παίζει ρόλο στην παθογένεια των δεσμοσωμικών μυοκαρδιοπαθειών.

## Προσθετική Αξία πολυγονιδιακής ανάλυσης NGS στη διάγνωση



## ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΟΝΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ (ΔΙΑΥΛΟΠΑΘΕΙΕΣ):

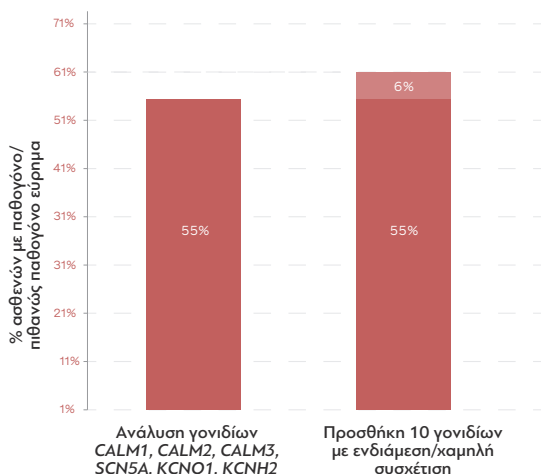
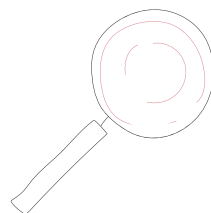
Σύμφωνα με τις Οδηγίες του expert consensus statement 2011 Heart Rhythm Society/ European Heart Rhythm Association<sup>2</sup>, τα αρρυθμιογόνα σύνδρομα στα οποία ο γενετικός έλεγχος έχει βασικό ρόλο στη διάγνωση και στην αντιμετώπισή τους είναι το σύνδρομο μακρού QT (LQTS), το σύνδρομο βραχείας QT (SQTS), το σύνδρομο Brugada τύπου 1 (BStype 1), η κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (CPVT) και η προοδευτική νόσος του συστήματος αγωγής (PCCD).

Στα αρρυθμογόνα σύνδρομα ο γενετικός έλεγχος συστήνεται πρωτίστως σε ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία συνδρόμου LQT (score  $\geq 3.5$  με βάση τα τροποποιημένα διαγνωστικά κριτήρια Schwartz<sup>8</sup>), ασυμπτωματική παράταση του QTc > 480msec (προ-έφηβοι) ή > 500msec (ενήλικες) ή κλινική υποψία κατεχολαμινεργικής πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας. Στην περίπτωση κλινικής υποψίας συνδρόμου Brugada, η παρουσία παθολογικής παραλλαγής (SCN5A) συνιστά επιπλέον διαγνωστικό αλγόριθμο<sup>9</sup>.

Όσον αφορά στην πρόγνωση, ο τύπος της γενετικής παραλλαγής που ευθύνεται για συγκεκριμένο τύπο του συνδρόμου LQT συνιστά ανεξάρτητα στον κίνδυνο εμφάνισης απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιολογικών συμβάντων σε συνδυασμό με τη διάρκεια του QTc<sup>10</sup>, ενώ η παρουσία συγκεκριμένης γενετικής παραλλαγής (πχ LQT2) σε συνδυασμό με άλλους κλινικούς παράγοντες (ηλικία, γυναίκα) καθιστά απαραίτητη την εμφύτευση απινιδωτή για την πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου<sup>11</sup>.

Επίσης, συστήνεται έλεγχος σε όλα τα μέλη της οικογένειας (cascade genetic testing) μετά την ανίχνευση παθογόνου ευρήματος που σχετίζεται με αρρυθμιολογικά σύνδρομα στον αρχικό ασθενή (proband).

» **Σύνδρομο μακρού QT (LQTS):** Μέχρι στιγμής παθογόνες μεταλλαγές σε 17 διαφορετικά γονίδια έχουν συσχετιστεί με το σύνδρομο αυτό, με το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών να εντοπίζονται στα γονίδια *KCNQ1*, *KCNH2* και *SCN5A*, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 75% των κλινικά διαγνωσμένων περιπτώσεων κληρονομούμενου LQTS.



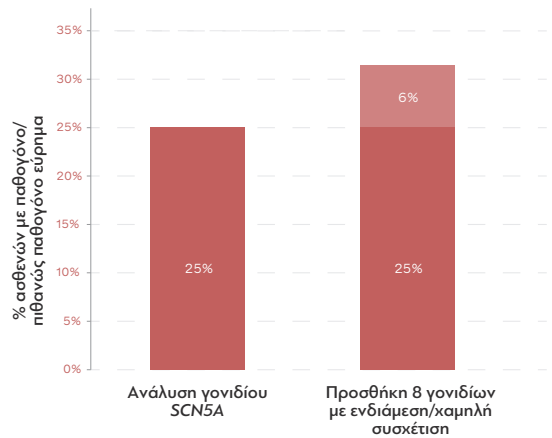
## Σύνδρομο Μακρού QT



» **Σύνδρομο βραχέος QT (SQTS):** Πρόκειται για μια σπάνια διαταραχή που έχει συσχετισθεί με παθολόγες παραλλαγές κέρδους λειτουργίας (gain of function) στα γονίδια *KCNH2*, *KCNQ1* και *KCNJ2*.

» **Σύνδρομο Brugada:** Παθολόγες παραλλαγές στο γονίδιο *SCN5A* αντιπροσωπεύουν περίπου το 15-30% των κλινικά διαγνωσμένων περιπτώσεων του συνδρόμου Brugada.

## Σύνδρομο Brugada



» **Κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (CPVT):** Παθολόγες παραλλαγές στο γονίδιο *RYR2* συνδέονται με CPVT που ακολουθεί τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο κληρονομησης (περίπου το 70% των περιπτώσεων), ενώ σε ένα ποσοστό των ασθενών (2%-5%) εντοπίζονται παθολόγες παραλλαγές στο γονίδιο *CASQ2* που συνδέεται κυρίως με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονομησης της νόσου.



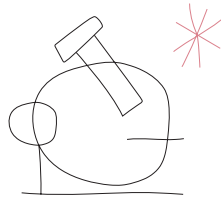
## ΑΟΡΤΟΠΑΘΕΙΕΣ / ΘΩΡΑΚΙΚΑ ΑΟΡΤΙΚΑ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΙ:

Τα κληρονομούμενα αορτικά ανευρύσματα ή διαχωρισμοί (Heritable Thoracic Aortic Aneurysm or Dissection) είτε αποτελούν εκδήλωση συνδρόμων (**σύνδρομο Marfan**, **σύνδρομο Loeys-Dietz**, **σύνδρομο Ehlers-Danlos**) είτε απαντώνται ως μεμονωμένα οικογενή θωρακικά ανευρύσματα (**Familial Thoracic Aortic Aneurysms**).

Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να αποσαφηνίσει τον τύπο του κλινικού συνδρόμου, τον τύπο έκφρασης της νόσου (ηλικία εμφάνισης, εκδήλωση με διαχωρισμό / ανεύρυσμα), τον κίνδυ-

νο για εμφάνιση διαχωρισμού με ή χωρίς διάταση της αορτής και τον κίνδυνο εμφάνισης επιπρόσθετων αγγειακών νοσημάτων.<sup>12</sup> Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες 2010 American Heart Association/ American College of Cardiology<sup>13</sup>, συστήνεται εξατομικευμένη διαγνωστική προσέγγιση που βασίζεται στη γενετική πληροφορία, ενώ η αντιμετώπιση των κληρονομούμενων αορτικών ανευρυσμάτων ή διαχωρισμών συστήνεται να βασίζεται σε προφυλακτικές παρεμβάσεις με βάση τους κινδύνους που σχετίζονται με το υπεύθυνο γονίδιο. Για παράδειγμα, πρώιμη προφυλακτική επέμβαση απαιτείται σε περιπτώσεις συνδρόμων, όπως τα σύνδρομα Marfan, Ehlers-Danlos και ιδιαίτερα το Loeys-Dietz, αλλά και στην μη συνδρομική περίπτωση FTAAD που οφείλεται σε μεταλλαγές στα γονίδια *ACTA2*, *MYH11*, *MYLK* και *PRKG1*. Επιπλέον, ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται η διαχείριση ασθενών που φέρουν παθογόνες παραλλαγές στο γονίδιο *ACTA2*, καθώς φαίνεται ότι μπορούν να οδηγήσουν σε αορτικό διαχωρισμό χωρίς προϋπάρχον ανεύρυσμα, ενώ κατά την εγκυμοσύνη οι γυναίκες αυτές βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο διαχωρισμού.<sup>14</sup>

Ο γενετικός έλεγχος συστήνεται επίσης σε όλα τα μέλη της οικογένειας (cascade genetic testing) μετά την ανίχνευση παθογόνου ευρήματος που σχετίζεται με γενετική αορτοπάθεια στον αρχικό ασθενή (proband).



» **Οικογενές ανεύρυσμα θωρακικής αορτής και διαχωρισμός (FTAAD)-μη συνδρομικό:** Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων εντοπίζονται παθογόνες παραλλαγές στο γονίδιο *ACTA2* (12-21%), καθώς και στα γονίδια *MYH11* (2%), *MYLK* και *PRKG1*. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αλλαγές σε γονίδια που έχουν συσχετισθεί με συνδρομικές μορφές TAAD, όπως τα *TGFBR1*, *TGFBR2*, *COL3A1*, *FBN1* και *SMAD3*.

» **Σύνδρομο Marfan:** Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων Marfan εντοπίζονται παθογόνες παραλλαγές στο γονίδιο *FBN1* και υπολογίζεται ότι περίπου το 25% αυτών έχει προκύψει *de novo*.

» **Σύνδρομο Loeys-Dietz (LDS):** Παθογόνες παραλλαγές στα γονίδια *TGFBR1*, *TGFBR2* και *SMAD3* εντοπίζονται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων LDS, ενώ το ποσοστό των *de novo* αλλαγών είναι υψηλό (75%). Παθογόνες παραλλαγές στα γονίδια *TGFB2*, *TGFB3*, *SMAD2* οδηγούν, επίσης, σε LDS.

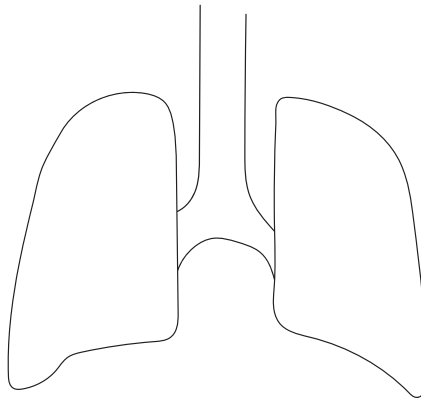
» **Σύνδρομο Vascular Ehlers-Danlos (vEDS ή τύπος IV):** Παθογόνες παραλλαγές στο γονίδιο *COL3A1* προκαλούν το vEDS και το ποσοστό των *de novo* αλλαγών στις περιπτώσεις αυτές αγγίζει το 50%.

## ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ (ΠΑΥ):

Η γενετική ανάλυση μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση της κληρονομούμενης πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και μπορεί να βοηθήσει στη σωστή διαχείριση του ασθενούς, αποφεύγοντας παρεμβατικές εξετάσεις, όπως βιοψία του πνεύμονα για ιστολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Ποσοστό 25-30% των περιπτώσεων ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης οφείλονται σε γενετική παραλλαγή και χαρακτηρίζονται ως κληρονομική πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, ενώ στο 75% των οικογενών περιπτώσεων ΠΑΥ εντοπίζονται, σε ετεροζυγωτία, παθογόνες μεταλλάξεις στο γονίδιο *BMPR2*. Επιπλέον, η ανίχνευση 2 παθογόνων μεταλλαγών στο γονίδιο *EIF2AK4* θεωρείται επαρκής ώστε να τεθεί η διάγνωση PVOD/PCH, χωρίς να απαιτείται ιστολογική επιβεβαίωση.<sup>15</sup>

Σε περίπτωση ανίχνευσης παθογόνου ευρήματος, είναι δυνατόν να προσφερθούν προγνωστικοί γενετικοί έλεγχοι σε μέλη της οικογένειας που βρίσκονται σε κίνδυνο για να προσδιορίσουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.



## ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Βοηθά στην επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής προσέγγισης, αλλά και αποφυγή συγκεκριμένων φαρμάκων και τοξινών που είναι γνωστό ότι προάγουν την ΠΑΥ. Επίσης, βοηθά τον ιατρό να καθοδηγήσει τους ασθενείς του όσον αφορά την αθλητική τους δραστηριότητα, η οποία συνήθως πρέπει να γίνεται περιορισμένα και υπό επίτηρηση και την αποφυγή εγκυμοσύνης εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου για μητρική θνησιμότητα αλλά και της πιθανότητας πρόκλησης ανωμαλιών στο έμβρυο, λόγω της λήψης ειδικών για την ΠΑΥ φαρμάκων.<sup>16</sup>

## ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ (FH)

Οι ενδείξεις για γενετικό έλεγχο σε περιπτώσεις οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας σύμφωνα με οδηγίες που διατυπώθηκαν σε expert panel του Familial Hypercholesterolemia Foundation<sup>17</sup> φαίνονται στον Πίνακα 2.

### Πίνακας 2. Συστάσεις γενετικού ελέγχου στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Cordis DX Focus	ΓΟΝΙΔΙΑ
<p>Γενετικός έλεγχος θα πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή με ισχυρή κλινική υποψία οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας με βάση το κλινικό και οικογενειακό ιστορικό.</p> <p>Η υποψία περιλαμβάνει:</p>	<p>Παιδιά με εμμένουσα* LDL-C <math>\geq 160</math> mg/dL ή ενήλικες με εμμένουσα * LDL-C <math>\geq 190</math> mg/dL χωρίς προφανή δευτεροπαθή αιτία υπερχοληστερολαιμίας† και με τουλάχιστον 1 πρώτου βαθμού συγγενή με παρόμοια υψηλά επίπεδα LDL-C ή με πρώιμη στεφανιαία νόσο ‡ ή όταν δεν είναι γνωστό το οικογενειακό ιστορικό (π.χ. υιοθεσία).</p>
	<p>Παιδιά με εμμένουσα* LDL-C <math>\geq 190</math> mg/dL ή ενήλικες με εμμένουσα * LDL-C <math>\geq 250</math> mg/dL χωρίς προφανή δευτεροπαθή αιτία υπερχοληστερολαιμίας† ακόμη και απουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού</p>
<p>Γενετικός έλεγχος θα πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή με ισχυρή κλινική υποψία οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας με βάση το κλινικό και οικογενειακό ιστορικό.</p> <p>Η υποψία περιλαμβάνει:</p>	<p>Παιδιά με εμμένουσα* LDL-C <math>\geq 160</math> mg/dL (χωρίς προφανή δευτεροπαθή αιτία υπερχοληστερολαιμίας†) με επίπεδα LDL-C <math>\geq 190</math> mg/dL σε ένα τουλάχιστο γονέα ή οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας και πρώιμης στεφανιαίας νόσου ‡</p>
	<p>Ενήλικες χωρίς διαθέσιμα επίπεδα LDL-C αλλά με ατομικό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου ‡ και οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας και πρώιμης στεφανιαίας νόσου ‡</p>
	<p>Ενήλικες με εμμένουσα* LDL-C <math>\geq 160</math> mg/dL (χωρίς προφανή δευτεροπαθή αιτία υπερχοληστερολαιμίας) παρουσία οικογενειακού ιστορικού υπερχοληστερολαιμίας και είτε ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού πρώιμης στεφανιαίας νόσου ‡</p>

\* 2 ή περισσότερες μετρήσεις, και μετά από εντατική τροποποίηση του τρόπου ζωής.

† Υποθυρεοειδισμός, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική νόσος, νεφρωτικό σύνδρομο, ηπατική νόσος και φάρμακα

‡ Πρώιμη στεφανιαία νόσος: άνδρας  $\leq 55$  έτη και γυναίκα  $\leq 65$  έτη

Το είδος αλλά και ο αριθμός (ετεροζυγωτία, διπλή ετεροζυγωτία ή ομοζυγωτία) των παθογόνων παραλλαγών που εντοπίζονται στα γονίδια που ευθύνονται για την οικογενή υπερκολληστερολαιμία παίζει σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Η ύπαρξη μιας παθογόνου παραλλαγής αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου στο άτομο αυτό κατά τουλάχιστον 3 φορές συγκριτικά με άτομα που έχουν τα ίδια επίπεδα LDL και δε φέρουν παθογόνο εύρημα<sup>17</sup>. Δεδομένου ότι ένα άτομο με παθογόνα γενετικά ευρήματα διατρέχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ακόμα και σε πολύ νεαρή ηλικία, είναι απαραίτητος ο γενετικός έλεγχος ώστε να επιλέξει ο ιατρός το χρόνο έναρξης της θεραπείας για τη μείωση της LDL και την καθοδήγηση του ασθενούς προς έναν ενδεδειγμένο τρόπο ζωής και διατροφής. Επιπλέον, το γενετικό υπόβαθρο παίζει ρόλο και στην επιλογή της φαρμακευτικής προσέγγισης. Για παράδειγμα, ασθενείς με FH λόγω μεταλλαγών κέρδους λειτουργίας στο γονίδιο *PCSK9* παρουσιάζουν εξαιρετική ανταπόκριση σε θεραπείες με *PCSK9* αναστολείς, ενώ αντίθετα η χρήση αυτών σε ασθενείς με διαληκτικές μεταλλαγές στο γονίδιο *LDLR* που προκαλούν πλήρη απώλεια της λειτουργίας του *LDLR* δεν παρουσιάζει κανένα όφελος.

### **Περίπλοκες περιπτώσεις όπου προτείνεται Whole Exome Sequencing με την εξέταση MyWES**

Η εξέταση MyWES (Whole Exome Sequencing) αναλύει πάνω από 20.000 γονίδια και συστήνεται για τις παρακάτω περιπτώσεις:

- » Ο φαινότυπος ή/και το οικογενειακό ιστορικό θέτουν έντονα την υποψία υποκείμενης γενετικής αιτιολογίας, αλλά ο φαινότυπος δεν αντιστοιχεί σε μια συγκεκριμένη νόσο για την οποία μια στοχευμένη γενετική ανάλυση είναι διαθέσιμη σε κλινική βάση.
- » Ένας ασθενής παρουσιάζει μια καθορισμένη γενετική διαταραχή που καταδεικνύει υψηλό βαθμό γενετικής ετερογένειας, καθιστώντας την ανάλυση WES ή WGS πολλαπλών γονιδίων ταυτόχρονα μια πιο πρακτική προσέγγιση.
- » Ένας ασθενής παρουσιάζει μια πιθανή γενετική νόσο, αλλά συγκεκριμένες γενετικές εξετάσεις που διατίθενται για αυτόν τον φαινότυπο δεν έχουν καταλήξει σε διάγνωση.
- » Ένα βρέφος με μία πιθανή γενετική διαταραχή κατά την οποία συγκεκριμένες γενετικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων στοχευμένων πάνελ αλληλούκησης, διαθέσιμες για αυτόν τον φαινότυπο δεν κατάφεραν να καταλήξουν σε διάγνωση.

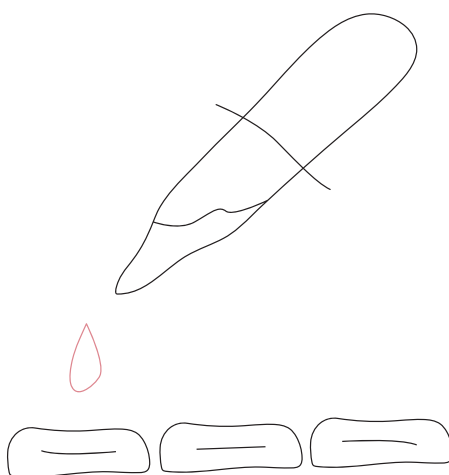
*Η εξέταση MyWES πραγματοποιείται σε αίμα (2 φιαλίδια αίματος με EDTA) και ο χρόνος αποτελέσματος είναι 26 εργάσιμες ημέρες.*

# Οι Γενετικές αναλύσεις συστήνονται από τους εγκυρότερους διεθνείς οργανισμούς στην καρδιολογία

## Διεθνείς Οδηγίες

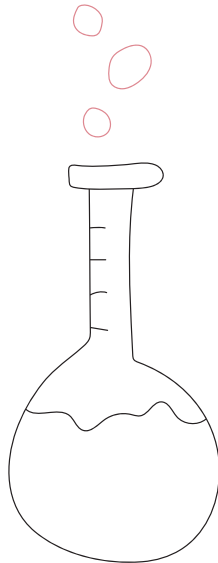
- » Συστήνονται από τους οργανισμούς Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) για τη διάγνωση και τη διαχείριση των διαλυοπαθειών.
- » Συστήνονται από την Αμερικάνικη Ένωση Καρδιολόγων για τη διάγνωση και τη διαχείριση Αρρυθμιών.
- » Συστήνονται από τη Heart Failure Society of America και από την European Society of Cardiology για τη διάγνωση και τη διαχείριση καρδιομυοπαθειών.
- » Συστήνονται από το American College of Medical Genetics and Genomics για τη διάγνωση των μυοκαρδιοπαθειών.

**Οι γενετικές αναλύσεις CordisDX® προσφέρουν στον ιατρό μέγιστη διαφορική διάγνωση, με υψηλά ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας, εξοικονομώντας πολύτιμο χρόνο και κόστος ανά περίπτωση ασθενή.**



ΠΑΝΕΛ	ΓΟΝΙΔΙΑ
<p><b>Cordis DX</b></p> <p>292 Γονίδια</p> <p>Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA</p> <p>Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p> <i> MYH6 AARS2 ABCA1 ABCC6 ABCC8 ABCC9 ABCG5  ABCG8 ABL1 ACAD9 ACADVL ACTA1 ACTA2  LDLRAP1 ACTB ACTC1 ACTG1 ACTN2 LIPA MYH7 ACVRL1  ADAMTS10 ADAMTS17 LMF1 ADAMTS2 ADAMTSL4 AGK  AGL ALDH18A1 MYH11 ALMS1 ALPK3 ANK2 ANO5  APOA1 APOA5 APOB APOC2 APOE ATP6VOA2 ATP7A  B3GAT3 B4GALT7 BAG3 BGN BMPR1B BRAF CACNA1C  CALM1 LMNA CALM2 CALM3 LPL CAPN3 CASQ2 CAV1  CAV3 CBL CBS CDC42 CHD7 CHST14 COL11A1 COL11A2  COL1A1 COL1A2 COL2A1 COL3A1 COL4A5 COL5A1  COL5A2 COX15 CPT2 CREB3L3 CRYAB CSRP3 CTC1  CYP27A1 DBH DEPDC5 LZTR1 DES DHCR7 DLG4 DMD  DNAJC19 DOLK MAP2K1 MYL2 DPM3 DSC2 DSG2 DSP  DYSF EEF1A2 EFEMP2 EIF2AK4 ELAC2 MAP2K2 ELN  MED12 EMD ENG MFAP5 ENPP1 EPG5 EPHB4 ETFA  MIB1 ETFB ETFDH EYA4 MIPEP F2 F5 FBLN5 FBN1  FBN2 FBXL4 FGD1 FHL1 FKBP14 FKRP FKTN MLYCD  FLNA FLNC FOXE3 FOXF1 FXN GAA GATA4 GATA6 GBE1  GDF2 GJA1 GLA GLB1 GMPPB GPD1 GPIHBP1 GTPBP3  GUSB GYS1 HADHA HCN4 HFE HRAS IDUA CRPPA JAG1  JPH2 JUP KAT6B KCNA1 KCND3 KCNE1 KCNE2 KCNH2  MTO1 KCNJ2 KCNJ5 KCNK3 KCNQ1 KCNQ2 KCNQ3 KCNT1  KLHL24 KRAS LAMA2 MYBPC3 LAMP2 LCAT LDB3 LDLR  MYL3 MYLK MYOT MYPN NDUFAF2 NEXN NF1 NF2  NFU1 NKX2-5 NONO NOTCH1 NOTCH2 NOTCH3 NRAS  NISUN2 PCCA PCCB PCDH19 PCSK9 PDLIM3 PKP2 PLEC  PLN PLOD1 PNPLA2 PPA2 PPP1CB PRKAG2 PRKG1  PTPN11 PYCR1 QRSL1 RAF1 RASA1 RBCK1 RBM20 RIT1  RMND1 RYR1 RYR2 SALL4 SARS2 SASH1 SCN10A  SCN1A SCN1B SCN5A SCN8A SCN9A SCNN1B SCNN1G  SCO1 SCO2 SDHA SGCA SGCB SGCD SGCG SHOC2 SKI  SLC22A5 SLC25A20 SLC25A4 SLC2A1 SLC2A10 SLC39A13  SMAD2 SMAD3 SMAD4 SMAD6 SMARCB1 SMCHD1  SOS1 SOS2 SOX17 SPEG SPRED1 STAMBP STRA6 SYNE1  SYNE2 SYNGAP1 TAB2 TAFAZZIN TBX1 TBX20 TBX4  TBX5 TCAP TFAP2B TGFB2 TGFB3 TGFB1 TGFB2  TMEM43 TMEM70 TNNC1 TNNI3 TNNI3K TNNT2 TNXB  TPM1 TRDN TRIM32 TRPM4 TSFM TTN TTR UPF3B  VCAN VCL VCP VPS13A XK ZDHHC9 ZNF469 </i> </p>

<p><b>Cordis DX Dyslipidemia</b></p> <p>34 Γονίδια</p> <p>Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA</p> <p>Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες</p>	<p><i>APOB LDLR LDLRAP1 LIPA PCSK9 ANGPTL3 MTP SAR1B ABCG5 AGTR1 HSD11B2 APOE NOS2 APOA5 APOC3 LPL CETP SCARB1 NPC1 NPC2 FTO MCR4 SMPD1 SCNN1A SCNN1B SCNN1G LPA ABCG8 LIPC INSIG2 SCNN1D STAP1 CH25H PLTP</i></p>
<p><b>Cordis DX LDL</b></p> <p>4 Γονίδια</p> <p>Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA</p> <p>Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες</p>	<p><i>APOB LDLR LDLRAP1 PCSK9</i></p>



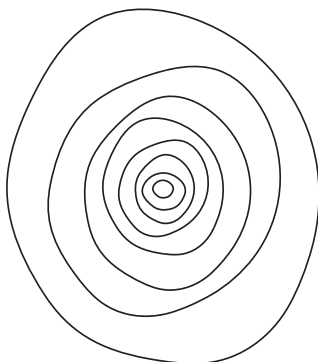


Cordis DX Focus	ΓΟΝΙΔΙΑ
<p>Μυοκαρδιοπάθεια (ΓΕΝΙΚΟ)</p> <p>153 Γονίδια</p> <p>Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA</p> <p>Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p>AARS2 ABCC6 ABCC9 ACAD9 ACADVL ACTA1 ACTC1 ACTN2 AGK AGL ALMS1 ALPK3 ANO5 APOA1 BAG3 BRAF CACNA1C CALM3 CAPN3 CASQ2 CAV3 CBL COX15 CPT2 CRYAB CSRP3 CTC1 DBH DES DMD DNAJC19 DOLK DP/M3 DSC2 DSG2 DSP DYSF EEF1A2 ELAC2 EMD EPG5 ETFA ETFB ETFDH EYA4 FBXL4 FHL1 FKRP FKTN FLNC FXN GAA GATA4 GATA6 GBE1 GLA GLB1 GMPPB GTPBP3 GUSB HADHA HCN4 HFE HRAS IDUA JPH2 JUP KLHL24 KRAS LAMA2 LAMP2 LDB3 LMNA LZTR1 MAP2K1 MAP2K2 MED12 MIB1 MIPEP MLYCD MTO1 MYBPC3 MYH6 MYH7 MYL2 MYL3 MYOT MYPN NDUFAF2 NEXN NF1 NKX2-5 NONO NRAS PCCA PCCB PDLIM3 PKP2 PLEC PLN PINPLA2 PPA2 PPP1CB PRKAG2 PTPN11 QRSL1 RAF1 RASA1 RBCK1 RBM20 RIT1 RMND1 RYR2 SCN5A SCNN1B SCNN1G SCO1 SCO2 SDHA SGCA SGCB SGCD SGGC SHOC2 SLC22A5 SLC25A20 SLC25A4 SLMCHD1 SOS1 SOS2 SPEG SPRED1 TAB2 TAFAZZIN TBX20 TBX5 TCAP TGFB3 TMEM43 TMEM70 TNNC1 TNNI3 TNNI3K TNNT2 TPM1 TRIM32 TSFM TTN TTR VCL VCP VPS13A XK</p>
<p>Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια (HCM)</p> <p>72 Γονίδια</p> <p>Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA</p> <p>Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p>ABCC9 ACAD9 ACADVL ACTA1 ACTC1 ACTN2 AGK AGL ALPK3 APOA1 BAG3 BRAF CACNA1C CALM3 CASQ2 CAV3 CBL COX15 CRYAB CSRP3 CTC1 DES DSP ELAC2 EPG5 FBXL4 FHL1 FLNC FXN GAA GATA4 GLA HRAS JPH2 KLHL24 KRAS LAMP2 LDB3 MAP2K1 MAP2K2 MIPEP MYBPC3 MYH6 MYH7 MYL2 MYL3 MYPN NDUFAF2 NEXN NF1 NRAS PDLIM3 PLN PRKAG2 PTPN11 RAF1 RASA1 RIT1 RYR2 SHOC2 SLC25A4 SOS1 SOS2 SPRED1 TCAP TNNC1 TNNI3 TNNT2 TPM1 TTN TTR VCL</p>
<p>Διατακτική Μυοκαρδιοπάθεια (DCM)</p> <p>78 Γονίδια</p> <p>Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA</p> <p>Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p>ABCC6 ABCC9 ACTA1 ACTC1 ACTN2 ALMS1 ALPK3 APOA1 BAG3 CAV3 CRYAB CSRP3 DES DMD DOLK DP/M3 DSC2 DSG2 DSP DYSF EEF1A2 EMD EPG5 ETFA ETFB ETFDH EYA4 FKRP FKTN FLNC GATA4 GATA6 GBE1 GLB1 HCN4 JPH2 JUP KLHL24 LAMP2 LDB3 LMNA MIB1 MLYCD MYBPC3 MYH6 MYH7 MYPN NEXN NKX2-5 PCCA PCCB PDLIM3 PKP2 PLN QRSL1 RAF1 RBCK1 RBM20 RMND1 RYR2 SCN5A SGCD SPEG TAB2 TAFAZZIN TBX20 TBX5 TCAP TMEM43 TNNC1 TNNI3 TNNI3K TNNT2 TPM1 TTN TTR VCL VPS13A</p>

<p>Αρρυθμιогόνος Καρδιοπάθεια της Δεξιάς κοιλίας (ARVC) 26 Γονίδια Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p>BAG3 DES DSC2 DSG2 DSP FLNC JUP LDB3 LMNA MYH7 NKX2-5 PKP2 PLN RYR2 SCN5A TGFB3 TMEEM43 TTN ACTC1 MYBPC3 MYL2 MYL3 TNNC1 TNNI3 TNNT2 TPM1</p>
<p>Σύνδρομο μη συμπαγούς μυοκαρδίου (LVNC) 31 Γονίδια Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p>ABCC9 ACTC1 BAG3 DES DMD DSC2 DSG2 DSP EMD FLNC HCN4 JPH2 JUP LAMP2 LMNA MIPEP MYBPC3 MYH6 MYH7 PKP2 PLN RAF1 RBM20 RYR2 SCN5A TAFAZZIN TCAP TNNT2 TPM1 TTN VCL</p>
<p>Σύνδρομο Noonan 30 Γονίδια Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p>A2ML1 BRAF CBL HRAS KRAS MAP2K1 MAP2K2 NF1 NRAS PTPN11 RAF1 RASA1 RIT1 SHOC2 SOS1 SOS2 A2ML1 BRAF CBL HRAS KRAS MAP2K1 MAP2K2 NF1 NRAS PTPN11 RAF1 RASA1 RIT1 SHOC2 SOS1 SOS2 SPRED1 ACTB ACTG1 NSUN2 CDC42 EPHB4 FGD1 KAT6B LZTR1 NF2 SASH1 SMARCB1 STAMBP SYNGAP1</p>
<p>Αρρυθμίες 64 Γονίδια Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p>ABCC9 ACTN2 ANK2 BAG3 CACNA1C CALM1 CALM2 CALM3 CASQ2 CAV3 DBH DEPDC5 DES DSC2 DSG2 DSP EMD FLNC GATA6 HADHA HCN4 JUP KCNA1 KCND3 KCNE1 KCNE2 KCNH2 KCNJ2 KCNJ5 KCNK3 KCNQ1 KCNQ2 KCNQ3 KCNT1 LDB3 LMNA MYH6 MYH7 NKX2-5 PCDH19 PDLIM3 PKP2 PLN PPA2 PRKAG2 RBM20 RYR2 SALL4 SCN10A SCN1A SCN1B SCN5A SCN8A SCN9A SLC2A1 TBX5 TGFB3 TMEEM43 TNNI3 TNNI3K TNNT2 TRDN TRPM4 TTN</p>
<p>Σύνδρομο Μακρού QT (LQT) 13 Γονίδια Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p>ANK2 CACNA1C CALM1 CALM2 CALM3 CAV3 KCNE1 KCNE2 KCNH2 KCNJ2 KCNJ5 KCNQ1 SCN5A</p>
<p>Σύνδρομο Βραχείος QT (SQT) 5 Γονίδια Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p>CACNA1C CACNB2 KCNH2 KCNJ2 KCNQ1</p>
<p>Κατεχολαμινεργική Πολυμορφική Κοιλιακή Ταχυκαρδία (CPVT) 9 Γονίδια Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p>ANK2 CALM1 CALM2 CALM3 CASQ2 KCNJ2 LMNA RYR2 TRDN</p>

<p><b>Σύνδρομο Brugada</b> 11 Γονίδια Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p><b>CACNA1C CAV3 HCN4 KCNH2 SCN1B SCN5A TRPM4 ABCC9 KCND3 PKP2 SCN10A</b></p>
<p><b>Κολπική μαρμαρυγή</b> 15 Γονίδια Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p><b>GATA6 HCN4 KCNE1 KCNE2 KCNH2 KCNJ2 KCNJ5 KCNQ1 LDB3 LMNA RYR2 SCN10A SCN1B SCN5A TBX5</b></p>
<p><b>Ανωμαλίες Αορτής</b> 50 Γονίδια Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p><b>ABCC6 ABL1 ACTA2 ADAMTS10 ADAMTS17 ADAMTS2 ADAMTSL4 ALDH18A1 ATP7A B3GAT3 BGN CBS COL1A1 COL1A2 COL2A1 COL3A1 COL4A5 COL5A1 COL5A2 EFEMP2 ELN ENG ENPP1 FBLN5 FBN1 FBN2 FKBP14 FLNA FOXE3 HCN4 MED12 MFAP5 MYH11 MYLK NOTCH1 PLOD1 PRKG1 SKI SLC2A10 SLC39A13 SMAD2 SMAD3 SMAD4 SMAD6 TGFB2 TGFB3 TGFB1 TGFB2 ZDHHC9 ZNF469</b></p>
<p><b>Σύνδρομο Ehlers Danlos</b> 32 Γονίδια Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p><b>COL1A1 COL1A2 COL2A1 COL3A1 COL5A1 COL5A2 ELN FBLN5 FBN1 FBN2 FKBP14 FLNA PLOD1 SLC39A13 SMAD3 TGFB2 TGFB1 TGFB2 ZNF469 EFEMP2 ADAMTS2 ATP6VOA2 B4GALT7 COL11A1 PYCR1 TNXB</b></p>
<p><b>Σύνδρομο Marfan</b> 32 Γονίδια Δείγμα: 2 φιαλίδια αίματος με EDTA Χρόνος Αποτελέσματος: 25 εργάσιμες ημέρες.</p>	<p><b>ABL1 ADAMTS10 ADAMTS17 ADAMTSL4 B3GAT3 BGN CBS COL1A1 COL1A2 COL2A1 COL3A1 COL5A1 COL5A2 FBN1 FBN2 MED12 PLOD1 SKI SLC2A10 SMAD3 TGFB2 TGFB3 TGFB1 TGFB2 ZDHHC9 EFEMP2 SMAD6 CO- L11A1 COL11A2 UPF3B VCAN DLG4</b></p>

Οι εξετάσεις πραγματοποιούνται σε αίμα (2 φιαλίδια αίματος με EDTA) και ο χρόνος αποτελέσματος είναι 25 εργάσιμες ημέρες



**REF.**

1.	PMID: 32698598.	7.	PMID: 23875798	13.	PMID: 20233780.
2.	PMID: 21787999.	8.	PMID: 22083145	14.	PMID: 31991693
3.	PMID: 37622657.	9.	PMID: 29929664	15.	PMID: 26837729
4.	PMID: 23500315.	10.	PMID: 29650123	16.	PMID: 32671468
5.	PMID: 25548613	11.	PMID: 29097319	17.	PMID:30071997
6.	PMID: 25634555	12.	PMID: 30763214		



## Εξετάσεις Φαρμακογενετικής

Η ανάλυση **MyTheragene<sup>®</sup>** είναι ένα καινοτόμο πολυγονιδιακό τεστ, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, το οποίο βασίζεται στη φαρμακογονιδιωματική επιστήμη και αναλύει 40 γονίδια που σχετίζονται με το μεταβολικό μονοπάτι για πάνω από 500 φαρμακευτικές ουσίες.

Είναι κατάλληλη για κάθε άνθρωπο που λαμβάνει ή πρόκειται να λάβει φαρμακευτική αγωγή, αλλά είναι σημαντικό να υποβληθούν σε αυτήν οι παρακάτω ομάδες ασθενών:

- » Ασθενείς με περίπλοκα φαρμακευτικά σχήματα και πολλαπλές παθήσεις
- » Ασθενείς που παρουσιάζουν μειωμένη ή και καθόλου ανταπόκριση στην τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή
- » Ασθενείς που εμφανίζουν παρενέργειες στην τρέχουσα θεραπεία
- » Ασθενείς με χρόνιες παθήσεις
- » Ασθενείς με σπάνιες ή σοβαρές διαταραχές
- » Ασθενείς με αλλεργίες σε φαρμακευτικές ουσίες

### MyTheragene<sup>®</sup> Gene Panel

ABCB1	ABCG2	ADRA2A	ANK1	APOE	COMT	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C8
CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5	DBH	DPYD	DRD1	DRD4	F2	F5
FLOT1	GABRA6	GABRP	GRIK4	HCP5	HLA-A	HTR2A	HTR2C	ITGB3	KIF6
MTHFR	OPRD1	OPRK1	OPRM1	SLCO1B1	TPMT	UGT1A1	UGT2B15	UGT2B7	VKORC1

Η εξέταση πραγματοποιείται σε αίμα (1 φιαλίδιο αίματος με EDTA) ή σε σίελο στο ειδικό κιτ της Genekor και ο χρόνος αποτελέσματος είναι 10 εργάσιμες ημέρες.

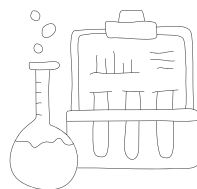
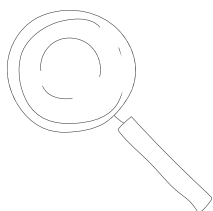
# Warfarin Test - CYP2C9 & VKORC1:

Εξετάζονται προκειμένου να προσδιοριστεί το μεταβολικό μονοπάτι της φαρμακευτικής ουσίας Warfarin, η οποία χορηγείται σε ασθενείς για τον έλεγχο επικίνδυνων θρομβολυτικών καταστάσεων.

Ο γονότυπος CYP2C9 και VKORC1 ενός ασθενούς μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της βέλτιστης αρχικής δόσης βαρφαρίνης. Το γονίδιο CYP2C9 κωδικοποιεί ένα από τα κύρια ένζυμα που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της βαρφαρίνης. Αρκετές παραλλαγές αλληλόμορφων CYP2C9 σχετίζονται με μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα και χαμηλότερα ποσοστά κάθαρσης της βαρφαρίνης.

## Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του FDA:

- » Είναι απαραίτητη η μειωμένη δόση βαρφαρίνης σε ασθενείς με γενετικούς πολυμορφισμούς στο CYP2C9 και/ή στη VKORC1 που έχουν σαν αποτέλεσμα την περιορισμένη δράση.
- » Η διενέργεια φαρμακογενετικών διαγνωστικών εξετάσεων στα CYP2C9 και VKORC1 στην αρχή της θεραπείας με βαρφαρίνη θα μπορούσε να μειώσει τα περιστατικά επικίνδυνων παρενεργειών και να βελτιώσει την επίτευξη της σταθερότητας του INR.
- » Επαναπροσδιορισμός του εσώκλειστου φυλλαδίου της βαρφαρίνης ώστε να περιλαμβάνει πληροφορίες για τις φαρμακογενετικές εξετάσεις.



Η εξέταση πραγματοποιείται σε αίμα (1 φιαλίδιο αίματος με EDTA) ή σε σίελο στο ειδικό κιτ της GeneKor και ο χρόνος αποτελέσματος είναι 10 εργάσιμες ημέρες.

## Clopidogrel Test - CYP2C9 & CYP2C19 & ABCB1:

Παρά το καθαρό κλινικό όφελος που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση κλοπιδογρέλης σε καρδιαγγειακούς ασθενείς, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών εξακολουθεί να παρουσιάζει καρδιαγγειακά συμβάντα με τη θρόμβωση του stent ή των μοσχευμάτων μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (by-pass). Αυτό εν μέρει αποδίδεται στο γεγονός ότι σε μερικούς ασθενείς η επαγόμενη από την κλοπιδογρέλη αντιαιμοπεταλιακή δράση μπορεί να είναι ελαττωμένη.

Η κλοπιδογρέλη είναι φαρμακευτική ουσία με αντιθρομβωτική δράση. Χορηγείται σε ανενεργή μορφή και μετατρέπεται σε ενεργή ουσία μετά από μεταβολισμό από τα ένζυμα CYPs σε δύο οξειδωτικά στάδια και κυρίως από τις CYP2C9 και CYP2C19 ισομορφές.

Μεταξύ των γενετικών παραγόντων, οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί του CYP2C9, CYP2C19 και του ABCB1 επηρεάζουν σημαντικά τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της κλοπιδογρέλης.

Πολυμορφισμοί στα γονίδια CYPs που προκαλούν μειωμένη ενεργότητα του ενζύμου επιφέρουν χαμηλότερα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης στο πλάσμα και μικρότερη αναστολή των αιμοπεταλίων. Συνεπώς, υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος ενός νέου θρομβωτικού επεισοδίου μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο (Acute Coronary Syndrome-ACS) ή μια διαδερμική παρέμβαση των στεφανιαίων (Percutaneous Coronary Intervention-PCI). Επιπλέον, ο πολυμορφισμός C3435T στο γονίδιο ABCB1, έχει συσχετιστεί με μειωμένη απορρόφηση του φαρμάκου από το έντερο μειώνοντας την αντιαιμοπεταλική του δράση.

Αντιθέτως, σε άτομα με το αλληλόμορφο CYP2C19\*17, το οποίο σχετίζεται με αυξημένη ενζυμική δραστηριότητα, η κλοπιδογρέλη παρουσιάζει ενισχυμένη προστατευτική δράση ενάντια στο σχηματισμό θρομβώσεων αλλά και αυξημένη αναστολή του P2Y12, άρα αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.

Επομένως είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τη δυνατότητα μεταβολής της κλοπιδογρέλης του κάθε ασθενούς, αλλά και την κατάλληλη δοσολογία για να είναι όσο το δυνατόν πιο αποτελεσματική η διαχείριση.

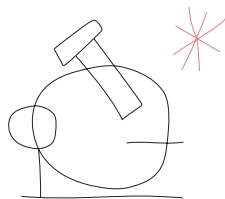
*Η εξέταση πραγματοποιείται σε αίμα (1 φιαλίδιο αίματος με EDTA) ή σε σίελο στο ειδικό kit της GeneKor και ο χρόνος αποτελέσματος είναι 10 εργάσιμες ημέρες.*

## Γονιδιακή Ανάλυση Προδιάθεσης για Θρομβοφιλία & Καρδιαγγειακές Νόσους

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΜΕΤΑΛΛΑΓΗ/ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ	ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ
Παράγοντας πήξης αίματος V	G1691A ή R508Q (Leiden)	Οδηγεί σε ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, ανικνεύεται σε 20-50% των ασθενών με φλεβική θρόμβωση, αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους γενετικούς παράγοντες κινδύνου για θρομβοφιλία
	H1299R (R2)	Ήπιος παράγοντας κινδύνου για θρόμβωση, αυξάνει όμως τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα σε φορείς της μετάλλαξης Leiden
Προθρομβίνη	G20210A	Φορείς έχουν 30% αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης στο αίμα και 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης θρόμβωσης σε σχέση με φυσιολογικά άτομα. Ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά σε συνδυασμό με την μετάλλαξη Leiden.
Αναγωγή του Μεθυλενοτετραϋδροφυλικού οξέως (MTHFR)	C677T	Οδηγεί σε μειωμένη δράση του ενζύμου, αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα. Ομοζυγωτία προδιαθέτει για θρόμβωση σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες κινδύνου.

Η εξέταση πραγματοποιείται σε 1 φιαλίδιο αίματος EDTA ή σε δείγμα σιέλου

Χρόνος αποτελέσματος: 10 Εργάσιμες Ημέρες





# Πλήρης Γονιδιακή Ανάλυση Προδιάθεσης για Θρομβοφιλία & Καρδιαγγειακές Νόσους

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΜΕΤΑΛΛΑΓΗ/ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ	ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ
Παράγοντας πήξης αίματος V	G1691A ή R508Q (Leiden)	Οδηγεί σε ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, ανικνεύεται σε 20-50% των ασθενών με φλεβική θρόμβωση, αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους γενετικούς παράγοντες κινδύνου για θρομβοφιλία
	H1299R (R2)	Ήπιος παράγοντας κινδύνου για θρόμβωση, αυξάνει όμως τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα σε φορείς της μετάλλαξης Leiden
Προθρομβίνη	G20210A	Φορείς έχουν 30% αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης στο αίμα και 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης θρόμβωσης σε σχέση με φυσιολογικά άτομα. Ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά σε συνδυασμό με την μετάλλαξη Leiden.
Παράγοντας XIII (παράγοντας σταθεροποίησης του ινώδους)	V34L	Το αλληλόμορφο L σχετίζεται με πιθανό προστατευτικό ρόλο κατά της φλεβικής θρόμβωσης
B – ινωδογόνο	455 G>A	Αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στο αίμα αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου
Αναστολέας του Ενεργοποιητή Πλασμινογόνου (PAI-1)	4G / 5G	Το αλληλόμορφο 4G συνδέεται με αυξημένη συγκέντρωση πλασμινογόνου στο αίμα και θεωρείται ως ήπιος παράγοντας κινδύνου για φλεβική θρόμβωση και έμφραγμα του μυοκαρδίου.
Ανθρώπινα Αιμοπεταλιακά Αντιγόνα (Human Platelet Antigens, HPA)	1a / 1b	Το αλληλόμορφο 1b προσδίδει αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο, ιδιαίτερα σε καπνιστές
Αναγωγή του Μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού οξέως (MTHFR)	C677T	Οδηγεί σε μειωμένη δράση του ενζύμου, αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα. Ομοζυγωτία προδιαθέτει για θρόμβωση σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες κινδύνου.
	A1298C	Σε συνδυασμό με τη μετάλλαξη C677T οδηγεί σε μειωμένη δράση του ενζύμου
Απολιποπρωτεΐνη B (ApoB)	R3500Q	Επικρατής αλλά σπάνια γενετική ανωμαλία που προκαλεί υπερχοληστερολεμία και αυξημένο κίνδυνο για αρτηριοσκλήρωση.
Απολιποπρωτεΐνη E (ApoE)	Κωδικόνιο 112 (Cys / Arg)	Σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα. Η ισομορφή E2 έχει τα χαμηλότερα επίπεδα ενώ η E4 έχει τα υψηλότερα επίπεδα LDL και χοληστερόλης. Το αλληλόμορφο E4 αποτελεί παράγοντα επικινδυνότητας για τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας και την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Παράλληλα, αυξημένη συχνότητα του αλληλομόρφου E4 έχει παρατηρηθεί σε οικογένειες με ιστορικό πρώιμης εκδήλωσης της νόσου του Alzheimer.

Η εξέταση πραγματοποιείται σε 1 φιαλίδιο αίματος EDTA ή σε δείγμα σιέλου

Χρόνος αποτελέσματος: 10 Εργάσιμες Ημέρες

Η **Genekor Ιατρική Α.Ε.** είναι μια πολυεθνική εταιρεία με εργαστήρια ανάπτυξης και διεξαγωγής μοριακών αναλύσεων για τη διάγνωση, την πρόβλεψη και τη διαχείριση διαφόρων ασθενειών, όπως καρκίνο, καρδιαγγειακά νοσήματα και νευρολογικές παθήσεις, με σκοπό την ενίσχυση των ιατρών στην εφαρμογή ιατρικής ακριβείας ανά ειδικότητα.

**Ιδρύθηκε το 2007 και διαχωρίζεται σε τρία διαφορετικά τμήματα:**

- » Τμήμα Έρευνας και Ανάπτυξης Μοριακών Εξετάσεων
- » Τμήμα Διεξαγωγής Μοριακών Εξετάσεων
- » Τμήμα Επιστημονικής Υποστήριξης και Συμβουλευτικής

Η **Genekor** διαρκώς εξελίσσεται, αναπτύσσεται και επενδύει σε υπερασύγχρονο εξοπλισμό, παρέχοντας εξειδικευμένες υπηρεσίες στον τομέα της Γενετικής στην παγκοσμία αγορά.

Η ομάδα μας, αποτελείται από πιστοποιημένους και διεθνώς αναγνωρισμένους και δημοσιευμένους επιστήμονες, που μοιράζονται το ίδιο όραμα για υψηλή ποιότητα στις υπηρεσίες υγείας και εργάζονται για να παρέχουν στους γιατρούς ουσιαστικές, ακριβείς και αξιοποιήσιμες πληροφορίες όπως και συνεχή υποστήριξη για την επιλογή των πιο αποτελεσματικών εξατομικευμένων θεραπειών στους ασθενείς τους .

Σκοπός μας στη **Genekor** είναι να φέρουμε την εξέλιξη στην εξατομικευμένη θεραπεία ασθενών αναπτύσσοντας και προσφέροντας αυξημένης ευαισθησίας και ειδικότητας μοριακές αναλύσεις που να είναι εφαρμόσιμες στην καθημερινή κλινική πρακτική, ενσωματώνοντας την τελευταία λέξη της τεχνολογίας και βοηθώντας τους γιατρούς παρέχοντάς τους τα εργαλεία για την άσκηση εξατομικευμένης ιατρικής παγκοσμίως.]

**Η κλινική εξειδίκευση της Genekor εστιάζει στα παρακάτω:**

- » Απάντηση στη στοχευμένη θεραπεία
- » Φαρμακογονιδιωματική
- » Προσδιορισμός κληρονομούμενου νοσήματος
- » Επιστημονική υποστήριξη και συμβουλευτική



**Πιστοποιήσεις:**

- » Τα εξειδικευμένα εργαστήριά μας είναι διαπιστευμένα για αριθμό εξετάσεων σύμφωνα με τα πρότυπα του ΕΣΥΔ ΕΛΟΤ EN ISO 15189:2012 (αρ. πιστ. 822) όπως εμφανίζονται στα αντίστοιχα παραρτήματα Ε.Π.Ε.Δ. (Επίσημο Πεδίο Εφαρμογής της Διαπίστευσης).
- » Η εταιρεία είναι πιστοποιημένη κατά ISO 9001:2015 (αρ. πιστ. 041150049) και κατά ΕΛΟΤ ISO / IEC 27001:2013 (αρ. πιστ. 048190009) από την TUV NORD HELLAS.
- » Συμμετέχουμε σε προγράμματα εξωτερικού έλεγχου ποιότητας για την εξασφάλιση της υψηλής ποιότητας παροχής μοριακών αναλύσεων EMQN - GenQA -CAP.



# Genekor Medical S.A.

52, Spaton Ave. | Gerakas, Greece

T: +30 210 6032 138 | F: +30 210 6032 148

info@genekor.com | www.genekor.com

