



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

INTRODUCERE

GENETICA – RAMURA DE BAZA IN MEDICINA MODERNA

Foarte puține arii din cadrul științei și al medicinei avansează în ritmul pe care îl experimentăm în domeniile ce au legătură cu genetica și genomica.

Prin urmare, ar putea fi surprinzător pentru mulți studenți de astăzi, să afle că, o anumită apreciere a rolului geneticii în medicină, datează de mai bine de un secol, de la recunoașterea, de către medicul britanic Archibald Garrod și alții, a faptului că legile lui Mendel privind moștenirea ar putea explica recurența anumitor afecțiuni clinice în cadrul unor familii.

Pe parcursul anilor următori, odată cu dezvoltările înregistrate în biologia celulară și moleculară, domeniul **geneticii medicale** a crescut de la stadiul de sub-specialitate clinică de mici dimensiuni, ce se concentra pe câteva boli ereditare rare, la cel de specialitate medicală recunoscută, ale cărei concepte și abordări reprezintă componente de bază ale diagnosticării și ale gestionării multor maladii, atât comune cât și rare.

La începutul secolul 21, **Proiectul Genomului Uman** a furnizat, practic, o secvențiere completă a ADN-ului uman – **genomul** nostru (sufixul *-ome* provenind din cuvântul grec pentru “întreg” sau “complet”) – care servește acum drept piatră de temelie pentru eforturile de a cataloga toate genele umane, de a le înțelege structura și regularitatea, de a determina gradul de variație al acestor gene în diverse populații și de a descoperi cum contribuie variația genetică la apariția bolilor.

Genomul uman al oricărui individ poate fi acum studiat în întregime, mai degrabă decât luat separat, câte o genă pe rând.

Aceste dezvoltări au făcut posibilă apariția domeniului **medicinii genomice**, care încearcă să aplice o analiză pe scară largă a genomului uman și a produselor sale, inclusiv controlul expresiei genelor, variația genelor umane și interacțiunile dintre gene și mediul înconjurător, în cadrul îngrijirilor medicale.

Genetica și genomica în medicină. Practicarea geneticii

Medicul genetician este, în general, un medic care face parte dintr-o echipă de furnizare a îngrijirilor medicale, ce include mulți alți medici, asistente și consilieri pe probleme medicale, care evaluează



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

pacienții pentru a depista posibile boli ereditare. Ei caracterizează boala pacientului prin prelevarea unui istoric amănunțit și cu ajutorul examinărilor medicale, evaluează posibilele moduri de moștenire a maladiilor, programează testări pentru diagnostic, dezvoltă planuri de tratament și supraveghere și participă la eforturile de a contacta alți membri ai familiei pacientului care ar putea fi expuși bolii.

Totuși principiile și abordările genetice nu se rezumă la o singură specialitate sau sub-specialitate medicală. Ele pătrund în multe dacă nu chiar în toate ariile medicinei. Mai jos, găsiți doar câteva exemple ale felului în care genetica și genomica sunt aplicate în medicina actuală:

- Un medic pediatru evaluează un copil cu multiple malformații congenitale și comandă un test genomic de înaltă rezoluție pentru depistarea delețiilor sau a duplicațiilor cromozomiale microscopice, care se situează sub nivelul rezoluției analizei de rutină a cromozomilor
- Un consilier genetic, specializat în cancerul mamar ereditar oferă educație, testare, interpretare de rezultate și sprijin unei tinere cu antecedente de cancer la sân și cancer ovarian în familie
- Un obstetrician trimite o mostră de vilus chorionic prelevată de la o femeie însărcinată în vârstă de 38 de ani, la un laborator citogenetic pentru confirmarea anomaliilor de număr sau de structura ale cromozomilor fătului, în urma unui rezultat pozitiv obținut la un test de depistare în sânge prenatal, non-invaziv
- Un hematolog combină istoricul medical și cel familial, cu testarea genetică a unui tânăr adult ce suferă de tromboză venoasă profundă, pentru a evalua beneficiile și riscurile inițierii și menținerii terapiei anti-coagulante
- Un chirurg folosește analiza testelor de expresie a genelor pe o mostră de tumoră pulmonară pentru a determina prognoza și pentru a-l ajuta să se ghideze în procesul de luare a deciziilor terapeutice
- Un oncolog pediatru își testează pacienții pentru a descoperi variații genetice care pot anticipa un răspuns pozitiv sau o reacție adversă la agentul chimio-terapeutic
- Un neurolog și consilier genetic oferă teste genetice *APOE* pentru a determina susceptibilitatea la boala Alzheimer, a unei femei cu antecedente serioase de boală în familie, pentru ca pacienta să-și poată face planuri financiare pe termen lung



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- Un medic legist folosește baze de date de polimorfism genetic în analiza pe care o face asupra mostrelor de ADN obținute de pe obiectele personale ale victimelor și de la rudele supraviețuitoare pentru a identifica rămășițele omenești recuperate în urma unui accident aviatic.
- Un gastroenterolog comandă realizarea unei analize a secvenței genomului, în cazul unui copil cu antecedente de boli inflamatorii intestinale netratabile, care se întind pe mai mulți ani și îi pun viața în pericol. Secvențierea relevă o mutație într-o genă care nu fusese anterior suspectată, clarificând diagnosticul clinic și modificând tratamentul pacientului
- Oamenii de știință din industria farmaceutică secvențiază ADN-ul celulelor canceroase pentru a identifica schimbările specifice produse în cadrul căilor de semnalizare oncogene, activate în mod inadecvat de o mutație somatică, ducând astfel la dezvoltarea unor inhibitori specifici care induc în mod sustenabil remisia cancerului la pacienți

Categoriile de boli genetice

Aproape orice boală este rezultatul acțiunii combinate a genelor și a mediului înconjurător, însă rolul relativ al componentei genetice poate fi mai mare sau mai mic.

Printre bolile cauzate în totalitate sau parțial de factori genetici, sunt recunoscute trei mari categorii: disfuncții cromozomiale, disfuncții ale unei singure gene și boli multi-factoriale.

În cazul **anomaliilor cromozomiale**, defectul nu este cauzat de o singură greșeală apărută în design-ul genetic ci de un exces sau o deficiență de gene situate pe cromozomi întregi sau pe segmente întregi de cromozomi.

Spre exemplu, prezența unei copii în plus dintr-un cromozom, cromozomul 21, indică o anomalie specifică, sindromul Down, deși nici o genă individuală din acel cromozom nu este anormală.

Duplicatia sau deletia unor segmente mai mici de cromozomi, cu dimensiuni cuprinse între o singură genă și câteva procente din lungimea unui cromozom, pot cauza defecte complexe la naștere precum sindromul DiGeorge sau chiar autismul izolat, fără să existe nici o anomalie fizică vizibilă.

Ca și grup, disfuncțiile cromozomiale sunt comune, afectând aproximativ 7 din 1000 de copiii născuți vii și provocând aproximativ jumătate din avorturile spontane produse în primul trimestru de sarcină.

Defectele unei singure gene sunt cauzate de mutații patologice produse în gene individuale. Mutația poate fi prezentă în ambii cromozomi ai unei perechi (unul de origine paternă și altul de origine



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

maternă) sau într-un singur cromozom al unei perechi (combinat cu o copie normală a genei respective, în cadrul celuilalt exemplar al cromozomului în cauză).

Defectele unei singure gene cauzează adesea boli care urmează unul dintre modelele clasice de transmitere ereditară în cadrul familiilor (autozomal recesiv, autozomal dominant sau legat de X/X-linked).

În anumite cazuri, mutația se regăsește în genomul mitocondrial, și nu în cel nuclear. În orice caz, cauza este reprezentată de o eroare critică apărută în informația genetică purtată de o singură genă.

Afectiunile monogenice (mendeliene), precum fibroza chistică, siclemia și sindromul Marfan, prezintă, de obicei, modele genealogice evidente și caracteristice. Cele mai multe defecte de acest fel sunt rare, cu o frecvență ce ar putea atinge o valoare de 1 la 500 până la 1000 de indivizi, însă, de obicei, valoarea este mult mai mică.

Deși sunt destul de rare luate individual, ca și grup, mutații într-o singură genă sunt responsabile pentru un procent semnificativ de îmbolnăviri și decese.

Per total, incidența afecțiunilor severe provocate de mutații monogenice în populația pediatrică, a fost estimată la aproximativ 1 din 300 copii născuți vii.

Bolile multifactoriale cu transmitere complexă se referă la majoritatea bolilor în care există și o contribuție genetică, așa cum ne arată riscul crescut de apariție a unei boli la gemenii identici sau la rudele apropiate ale indivizilor deja afectați de maladia respectivă (comparativ cu populația generală) deși, antecedentele familiale nu coincid cu modelele de moștenire întâlnite în mod normal în cazul defectelor cauzate de o singură genă.

Bolile multifactoriale includ malformațiile congenitale, precum boala Hirschprung, keiloschisis și defectele cardiace congenitale, precum și multe boli comune apărute la maturitate, precum boala Alzheimer, diabetul și boala arterială coronariană.

În cazul multora dintre aceste boli, nu pare să existe o eroare unică a informației genetice. Mai degrabă, aceste maladii sunt rezultatul impactului combinat al unor forme de variație din mai multe gene diferite.

Fiecare variație poate cauza, proteja de sau predispuce la un defect grav, adesea în combinație cu sau declanșat de factorii de mediu. Estimările privind impactul bolilor multi-factoriale variază între 5%, în populația pediatrică și până la 60%, la nivelul întregii populații.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Judecând după ritmul tot mai accelerat al descoperirilor făcute doar în ultima decadă, este aproape sigur că ne aflăm abia la începutul unei revoluții de integrare a cunoștințelor de genetică și genomică, în sistemele de sănătate publică și în practica medicală.

O introducere în limbajul și în conceptele legate de genetica umană și medicală și o apreciere a perspectivelor geneticii și genomicii asupra sănătății și a bolilor, vor reprezenta un cadru pentru învățarea continuă care face parte din cariera fiecărui profesionist din domeniul sănătății.

ORGANOGENEZA

Organogeneza reprezintă procesul prin care un individ se dezvoltă plecând de la stadiul de zigot (unicelular) până la stadiul de organism multicelular. Reglarea acestui proces complex se realizează prin semnalizări intercelulare și tisulare, cu expresii genice diferențiate.

Embriogeneza umană este determinată de un set de procese bine coordonate de dezvoltare a țesuturilor și organelor. Identificarea interacțiunilor genice multiple este esențială pentru înțelegerea bazelor moleculare ale embriogenezei.

Reglarea proceselor genice în special în S4-S9 se bazează pe dezvoltarea structurilor corpului uman și acoperă primele 60 de zile postfertilizare.

Procesele embrionare cuprind 2 etape :

- 0-4s - fertilizare și gastrulație
- 4-9s organogeneza și histogeneza

Genele implicate în procesele de dezvoltare embrionară între S4 și S9 se împart în câteva categorii funcționale diferite coordonate de gene materne ce funcționează în etapa embrionară precoce.

Transcriptele materne se clasifică în 3 grupe:

- Gene materne absente ca expresie S0-S4 (27,6%)
- Gene materne cu expresie reglată (în special prin inhibiție, 14,9%)
- Gene materne exprimate constitutiv în S4-S9 (restul)



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Cercetarile efectuate pe modele animale au evidentiat faptul ca in fazele precoce ale embriogenezei sunt utilizate genele materne in legatura cu membranele celulare, procese metabolice si reglarea ciclului celular. In timpul organogenezei sunt transcrise (deci exprimate) genele zigotului.

Semnalizarea celulara este esentiala pentru dezvoltarea viitorului organism. Semnalizarea se realizeaza prin:

- Interactiuni paracrine - proteinele sintetizate de o celula difuzeaza pe distante scurte pentru a interactiona cu alte celule
- Interactiuni juxtacrine - care nu implica proteine difuzabile

Reglarea embriogenezei si organogenezei

Imediat dupa fertilizare are loc diviziunea celulara rapida cu formarea ectodermului, mesodermului si endodermului - care reprezinta straturile primordiale germinale

Embriogeneza precoce este reglata de un sistem complex de proteine ce regleaza procesele de diferentiere si morfogeneza. La sfarsitul perioadei embrionare este initiata formarea specifica de organ.

Organogeneza este un proces complex prin care diferite organe sunt compuse din testuri derivate din straturile embrionare primordiale. Disruptiile (=evenimente care intrerup/perturba) in unul dintre aceste procese duc la malformatii structurale sau la anomalii de functionare a organului respectiv.

Interactiunile dintre celulele / tesuturile invecinate reprezinta INTERACTIUNEA DE PROXIMITATE care are 2 componente :

- inductorul - respectiv tesutul care produce semnalul
- responderul - respectiv tesutul care va fi indus. Abilitatea tesutului de a raspunde semnalului inductor se numeste COMPETENTA.

Competenta este un proces activ prin care tesutul respondent sufera cateva modificari si interactiuni cu alti factori pentru a se asigura formarea corecta si completa a organului respectiv.

Patternul de dezvoltare cranio-caudal este controlat de gene din familia Homeobox (HOXA, HOXB, HOXC si HOXD) situate pe cromozomi diferiti.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Gene homeobox (HOX)

Cluster de gene reglatorii care sunt exprimate spațial și temporal în timpul dezvoltării embrionare

La specia umană există ~ 235 de gene funcționale și 65 pseudogene în familia homeobox

Cele mai multe dintre ele conțin o regiune formată din 18 pb numită homeodomeniu, care interacționează cu ADN în manieră cis – reglatorie în vederea specificării planului de dezvoltare al corpului și a embriogenezei

Mutațiile în genele HOX duc la anomalii de dezvoltare ale membrilor, ale sistemului nervos, cardio-vascular etc.

Procesul de diviziune succesivă a zigotului până se formează noul embrion trece prin mai multe stadii de dezvoltare. Unele celule mai mari se dispun în centru și formează matricea viitorului embrion. Alte celule mai mici se așează la periferie și formează *trofoblastul* ce asigură nutriția embrionului.

- I. ***stadiul de morula*** – stadiu de dezvoltare precoce post-fertilizare în care celulele prezintă o diviziune mitotică rapidă determinând producerea unei mase celulare solide (12-15 celule) cu aspect de “duda” (lat. Morula = duduș).

Acest stadiu este urmat de stadiul de blastocist, în care se formează o cavitate în masa celulară solidă.

Evenimentul cheie în formarea morulei este reprezentat de “compactare”, în care cele 8 celule embrionare suferă modificări în morfologia celulară și apar aderente intercelulare, determinându-se astfel formarea unei mase celulare solide.

Stadiul de morula apare în primele zile ale primei săptămâni post-fertilizare (varsta gestațională 3 săptămâni; stadiu Carnegie 2).

- II. ***stadiul de blastulă*** - când, prin creșterea rapidă a trofoblastului, între acesta și matricea viitorului embrion se creează o cavitate numită *blastocel* (plină cu lichid secretat de celulele din interior). Acum, zigotul se nidează în mucoasa uterină datorită enzimelor ce sunt elaborate de trofoblast și care erodează mucoasa uterină, făcând un „pat” pentru ou.

- În prima săptămână de dezvoltare intrauterină, apare prima foiță embrionară – *endodermul*

Endodermul se dezvoltă rapid și din el se formează două cavități: ombilicală (sacul vitelin) și amniotică (rol protector pentru embrion)



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- În a doua săptămână de dezvoltare, apare și a doua foiță embrionară – *ectodermul*

Din endoderm ia naștere o altă anexă a embrionului, numită alantoida, care va conține, ulterior, vasele ombilicale.

Concomitent, trofoblastul trimite pe fața lui dinspre uter o serie de prelungiri, care vin în contact cu vasele sanguine din mucoasa uterină, pregătindu-se astfel formarea placentei.

- În săptămâna a treia de dezvoltare, apare a treia foiță embrionară – *mezodermul*

Embrionul are forma unui disc numit disc embrionar, ce începe să se alungească

III. *stadiul de gastrulă*

În stadiul următor al embriogenezei are loc schițarea organelor axiale și a formei umane a corpului embrionar, predominând procesele de organogeneză, adică de diferențiere tisulară, cu formarea organelor, a aparatelor și a sistemelor.

IV. Acesta este „*stadiul de neurulă*”

Odată diferențiate, foițele embrionare vor da naștere la diferite țesuturi și organe.

- Din ectoderm iau naștere: epidermul pielii (inclusiv glandele și fanerele), cavitățile nazale, sinusurile, gura, organele de simț, canalul anal, sistemul nervos și hipofiza

Gena SHH este localizată pe bratul lung al cromozomului 7 și conține 8 exoni. Codifică o proteină esențială în dezvoltarea embrionară, având rol în creșterea și diferențierea celulară, în organizarea axelor corpului, fiind implicată în dezvoltarea sistemului nervos central, a ochilor, membrelor etc.

Semnalația celulară prin calea SHH stabilește separarea emisferelor cerebrale la nivelul fetei ventrale. În timpul dezvoltării embrionare precoce - expresia genei SHH determină organizarea câmpului optic / aria oculară aflată în centrul fetei în dezvoltare în 2 globi oculari.

Mutații la nivelul genei SHH determină holoprozencefalia, coloboma sau microftalmie



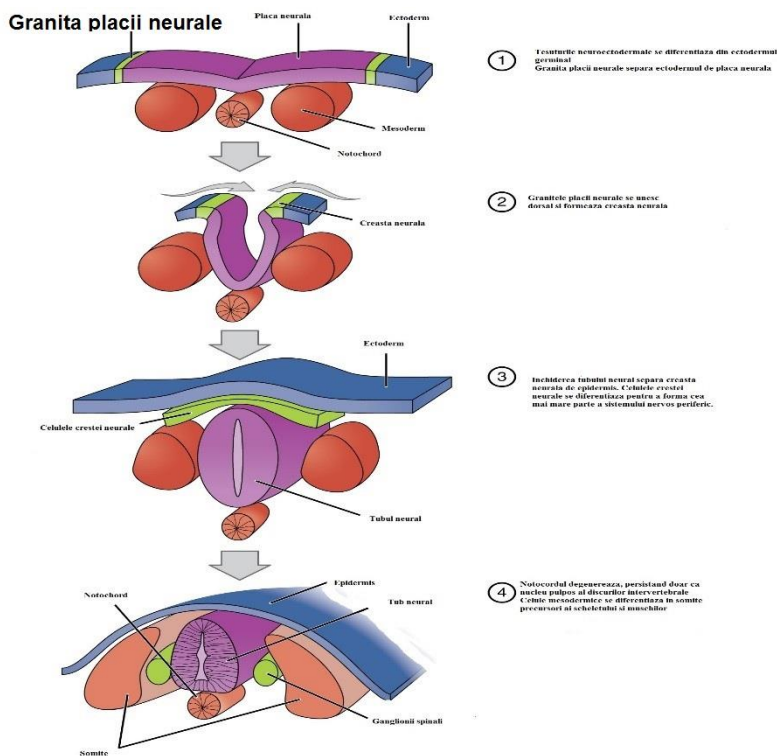
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- Din mezoderm se formează: țesutul muscular, țesutul conjunctiv, sângele, măduva osoasă, țesutul limfatic, epiteliile de la nivelul vaselor sanguine, a rinichilor, ureterelor, gonadelor, corticalei suprarenalelor.
- Din endoderm iau naștere: epiteliile din structura faringelui, tubei auditivă, amigdalelor, tiroidei, paratiroidelor, laringelui, timusului, traheei, plămânilor, tubului digestiv și glandelor anexe, vaginului și uretrei.



Neurulatia este procesul prin care placa neurala formeaza tesutul neural. La sfarsitul S3 crestele laterale ale placii neurale formeaza pliurile neurale intre care apare santul neural. Fuziunea pliurilor neurale incepe din regiunea cervicala si progresa caudal si cranial formandu-se tubul neural. Neurulatia este completa pana in ziua 28 postfertilizare, sistemul nervos fiind format, in acest moment, dintr-o structura tubulara inchisa cu o portiune caudala mai ingusta- maduva spinarii - si o portiune mai larga cefalica ce e formata din veziculele cerebrale.

Dupa inchiderea tubului neural, celulele crestei neurale migreaza de-a lungul a 2 cai:

- Calea dorsala prin dermis – cu formarea melanocitelor la nivelul pielii si foliculilor



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Corelatii clinice

Defectele de tub neural (DTN) – apar atunci cand tubul neural nu se inchide corespunzator in cursul dezvoltarii embrionare. Daca tubul neural nu se inchide in regiunea craniala – majoritatea structurilor cerebrale nu se formeaza (apare astfel *anencefalia*). Daca tubul neural nu se inchide la orice nivel din regiunea cervicala pana in regiunea caudala – apare spina bifida. Cea mai frecventa localizare pentru spina bifida este regiunea lombo-sacrata sugerand ca procesul de inchidere la acest nivel este mai susceptibil la actiunea factorilor genetici sau de mediu. Aparitia unor astfel de defecte este frecventa, administrarea acidului folic reducand insa incidenta acestora. Se considera ca aproximativ 50-70% dintre DTN pot fi prevenite prin administrarea de acid folic/ folat in doza de 400-600 $\mu\text{g}/\text{zi}$ cu cel puțin 2 luni înainte de a ramane insarcinata si in primele 2 luni de gestatie, atunci cand are loc organogeneza.

- Calea ventrala prin $\frac{1}{2}$ anterioara a fiecărei somite, pentru a deveni ganglioni senzoriali, nervi simpatico, celule Schwann si celulele medularei adrenal. Celulele crestei neurale contribuie la formarea scheletului cranio-facial. Sunt fundamental importante si contribuie la formarea multor organe

DEZVOLTAREA ANEXELOR EMBRIONARE

1. **Veziula amniotică** - ia naștere din fisura ectodermului. Aceasta este plină cu lichid și are rol de protecție în dezvoltarea embrionului și afătului.
2. **Veziula ombilicală** - se dezvoltă din endoderm. Aceasta are caracter tranzitoriu. După a doua lună începe să regreseze și să dispară complet. Are rol în: formarea primei circulații – circulația vitelină transportă substanțele nutritive la embrion.
3. **Alantoida** – ia naștere din endoderm sub forma unui tub scurt. Vasele sanguine formează o cale importantă pentru circulația sanguină între făt și placenta.
4. **Cordonul ombilical** – ia forma definitivă între cea de a 21-25-a zi a vieții embrionare. Prezintă în interior două artere și o venă ce conține sânge arterial oxigenat, cu circuit de la mamă la făt. Arterele sunt dispuse în spirală în jurul venei și conțin sânge venos încărcat cu CO₂, cu circuit de la făt la mamă.
5. **Placenta** – la nivelul acesteia se petrec toate schimburile ce au loc între mamă și făt. Aceasta este fixată pe peretele uterului. Este legată cu embrionul prin cordonul ombilical.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Placenta este alcătuită din două părți:

- fetală (placenta fetală)
- maternă (placenta maternă).

Placenta are și alte funcții: endocrină (secretă diferiți hormoni: foliculină, progesteron, gonadotropină, hormoni de creștere) și de apărare a fătului contra infecțiilor (permite trecerea anticorpilor de la mamă la făt și se opune trecerii microorganismelor).

PERIOADA EMBRIONARĂ

- 30 de ore – celula-ou este clivată.
 - 3 zile – celula-ou – zigotul – se divide în 16 celule.
 - 4-5 zile – oul clivat prezintă trei foițe embrionare. Astfel:
 - Din ectoderm se formează apoi celulele pielii, sistemul glandular, părul, unghiile, organele senzoriale și sistemul nervos.
 - Din mezoderm, vor apărea mușchii, structurile profunde ale pielii, sistemul excretor.
 - Din endoderm vor lua naștere organele interne (plămâni, glanda tiroidă, timusul, glandele salivare). Zigotul migrează din trompa uterină în uter.
 - O săptămână – zigotul capătă o nouă identitate – blastocit, formă sub care se implantează în uter.
 - 10 zile – volumul embrionului crește de 8000 de ori, iar diametrul de 20 de ori.
 - 14 zile – se constituie celulele stem – fiecare în parte este capabilă să editeze memoria protogenetică a individului.
 - 3 săptămâni – ritmul de multiplicare a celulei nervoase este de 20000 de neuroni pe minut. Inima începe să bată.
 - 4 săptămâni – embrionul de 3mm secretă hormoni speciali care împiedică menstra mamei.
 - 5 săptămâni – embrionul își dezvoltă placenta și bursa amniotică. Placenta se fixează în pereții uterului pentru a-și extrage oxigenul și substanțele nutritive din organismul mamei.
- Nutriția este histotrofă – hrănirea se face din secreția mucoasei interne și din substanțele sacului vitelin.
- 7 săptămâni – se formează ochii, limba, gura. Embrionul inițiază primele reacții motrice. Ficatul este capabil să producă celulele din sânge.

PERIOADA FETALĂ



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

(săptămâna a 9-a a dezvoltării – până la naștere)

La începutul săptămânii a 9-a, capul încă mai reprezintă $\frac{1}{2}$ din lungimea totală a corpului, dar până în săptămâna a 12-a ritmul său de creștere scade, în timp ce lungimea întregului corp devine mai mult decât dublă celei din săptămâna a 9-a.

- Fața este largă, ochii lateralizați, cu pleoapele fuzionate, urechile încă în poziția joasă.
- Membrele sunt scurte, cu degetele mici, dar până la finele săptămânii a 12-a, membrele superioare capătă proporții definitive, în timp ce membrele inferioare își capătă proporțiile cu o săptămână mai târziu.

În săptămâna a 10-a, ansele intestinale reintră în cavitatea peritoneală.

Ficatul este principala sursă de elemente figurate sanguine, dar spre finele săptămânii a 12-a activitatea sa începe să scadă și splina preia acest rol. Tot în această săptămână, organele genitale iau forma matură fetală, iar rinichiul își începe funcția secretorie. Fetusul reacționează la stimuli, dar mișcările lui nu sunt percepute de mamă. La finele săptămânii a 12-a, sunt prezente reflexul palpebral și reflexul de suctiune la atingerea buzelor.

În săptămâna a 13-a, procesul de creștere se accelerează până în săptămâna a 16-a.

- Capul este mai mic raportat la dimensiunile corpului.
- Pe scalp au apărut firele de păr
- Membrele s-au alungit și osificarea scheletului este avansată.
- Spre finele săptămânii a 16-a, ovarele diferențiate conțin ovogonii și foliculii primordiali.

Între săptămânile a 16-20, creșterea în lungime are ritm încetinit, dar ajunge la aproximativ 50mm.

- Membrele inferioare și-au căpătat proporțiile, iar mișcările fetale sunt simțite de către mamă.
- De la această dată, nașterea urmează la 147 ± 15 zile.

În săptămânile 18-20, uterul este complet format și începe să apară lumenul vaginal.

- În săptămâna a 20-a începe procesul de coborâre a testiculului.
- În aceste 3 săptămâni, tegumentul se acoperă cu vernix caseosa (secreție grasă amestecată cu resturi de epitelii descuamat), ce protejează pielea fetusului.
- La finele săptămânii au apărut firele fine de păr lanugo, cu rol de fixare pentru vernix caseosa.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- Sunt vizibile genele.
- Se formează grăsimea maro în jurul arterelor carotidă și subclavie, posterior de stern și perirenal. Ea conține o mare cantitate de mitocondrii care, prin oxidarea acizilor grași, mențin temperatura corpului.

Săptămânile 21-25 sunt caracterizate prin creșterea mare în greutate.

- Corpul a devenit relativ proporționat, dar pielea este încrețită, transparentă și de culoare roșiatică, din cauza numeroaselor capilare sanguine.
- În săptămâna a 24-a celulele alveolare pulmonare elaborează suractantul, o substanță lipidică, care scade tensiunea superficială la nivelul de contact aer-alveolă, eliminând posibilitatea de atelectazie sau colaps pulmonar.

Între săptămânile 26-29, fetusul este viabil, chiar dacă se naște prematur, datorită dezvoltării suficiente a plămânilor și a vaselor sale.

- Sistemul nervos central este de ajuns de matur pentru a controla mișcările respiratorii ritmice și temperatura corpului.
- Stratul de grăsime albă subcutanat este bine dezvoltat, în special în jurul articulației radiocarpene.
- La finele săptămânii a 28-a, eritropoieza scade la nivelul splinei, funcția ei fiind preluată de măduva osoasă.

În săptămânile 30-40, pielea devine netedă, cantitatea de grăsime albă ajunge la 7-8% din greutatea corpului.

- Reflexul pupilar la lumină este prezent din săptămâna a 30-a.
- În săptămâna a 36-a, circumferința capului este egală cu cea a abdomenului, după care ultima poate deveni mai mare.
- Cu cât se apropie termenul de naștere, creșterea încetinește, la termen, fetusul are o lungime de 50-51cm vertex-călcâi și o greutate de 3200-3400g.
- În ultimile săptămâni, fetusul scade cu cca 14g grăsime pe zi, grăsime care la naștere reprezintă cca 16% din greutatea corporală.
- Pielea devine albă sau roz-albăstruie, toracele este proeminent, testiculele sunt în scrot.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- În această ultimă perioadă, creșterea fetală este influențată de glucoza maternă și de către aminoacizii materni ca sursă de energie pentru metabolismul fetal.
- Insulina necesară metabolismului glucidic este secretată de pancreasul fetal; insulina maternă străbate placenta în cantitate insuficientă.

Alți factori care influențează dezvoltarea sunt: alimentația mamei, fumatul, sarcina gamelară, circulația placentară, factorii genetici

Diferențierea sexului genetic. Anomalii de dezvoltare

Determinismul sexului este un proces complex care implica mai multe gene, unele dintre ele fiind localizate pe cromozomii autozomi. Cheia diferențierii sexuale este cromozomul Y care contine gena SRY (sex determining region on Y chromosome) la nivelul bratului scurt al cromozomului Y. Proteina codificata de aceasta gena reprezinta un factor de transcripție care initiaza o cascada de semnalizare prin activarea altor gene care contribuie la formarea organelor sexuale

Gonadele

Sexul embrionului este determinat genetic la momentul fertilizării, însă dezvoltarea caracterelor morfologice ale gonadelor feminine sau masculine începe în S7 postfertilizare. Gonadele apar inițial ca o pereche de creste longitudinale (creste genitale). Acestea sunt formate prin proliferarea epiteliului și condensarea mezenchimului care sta la baza acestuia. Celulele germinale nu apar în crestele genitale înainte de S6 postfertilizare. Celulele germinale primordiale migrează de-a lungul cordoanelor primitive, apoi în S4 prin mișcări ameboidale de-a lungul mezenterului intestinului posterior ajungând la gonadele primitive în S5 și invadând crestele genitale în S6. Dacă celulele germinale nu ajung la nivelul creștelor genitale, acestea din urmă nu se vor dezvolta, deoarece celulele primordiale au un efect inductor în dezvoltarea creștelor genitale. După migrarea celulelor germinale la nivelul creștelor genitale, epiteliul acestora proliferază și penetrează mezenchimul subiacent unde vor forma cordoanele sexuale primitive (imposibil de diferențiat în feminine sau masculine în acest moment (gonade indifferente).

Aparatul genital este format din 3 componente:

- Gonade
- Ducte genitale
- Organe genitale externe



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Toate aceste 3 componente au o faza indiferenta. Gena SRY regleaza dezvoltarea sexuala masculina prin activarea SOX9 si SF1 care stimuleaza diferentierea celulelor Sertolisi Leydig la nivelul testiculelor. Expresia genei SRY determina urmatoarea cascada de evenimente

- Gena SOX9 se leaga de promotorul genei AMH care ii regleaza expresia determinand dezvoltarea cordoanelor testiculare, formarea tunicii albuginea si inhibarea dezvoltarii cordoanelor ovariene.
- Gena WNT4 este gena master pentru dezvoltarea ovariana, stimuleaza expresia genei DAX1 care, la randul ei inhiba expresia genei SOX9 astfel incat WNT4 determina formarea ovarelor cu dezvoltarea cordoanelor ovariene, inhibarea formarii cordoanelor testiculare si inhibarea formarii tunicii albuginea

Sistemul ductelor genitale si organele genitale externe se dezvoltă sub influenta hormonilor sexuali. Testosteronul produs de catre celulele Leydig (sub actiunea SF1) stimuleaza dezvoltarea ductelor mezonefrice (vase deferente, epididim). MIS (Mullerian inhibiting substance) produsa de celulele Sertoli determina regresia ductelor paramezonefrice. Dihidrotestosteronul (rezultat din degradarea testosteronului sub actiunea alfa reductazei) stimuleaza dezvoltarea OGE si a prostatei.

Estrogenul influenteaza dezvoltarea sistemului paramezonefric- uter, trompe uterine, cervix si portiunea superioara a vaginului. Stimuleaza dezvoltarea OGE – inclusiv clitoris, labii si portiunea inferioara a vaginului.

Anomalii in producerea sau deficitul de receptori pentru hormonii testiculari determina predominanta caracterelor sexuale feminine sub influenta estrogenilor materni si placentali.

Tipuri de anomalii ale dezvoltarii sexuale

1. Organe sexuale ambigue:
 - Hiperplazie adrenală congenitală
 - Sindrom de insensibilitate la androgen care poate fi parțial sau complet
 - Deficit de 5 alfa- reductaza
2. Disgenezii gonadale
 - XY female
 - Sindrom Turner
 - Criptorhidism



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Organe sexuale ambigue – hipertrofie de clitoris sau micropenie

Hermaphroditism – prezenta caracterelor sexuale feminine sau masculine la acelasi individ.

Hermaphroditism adevarat- tesuturi gonadale atat feminine cat si masculine (ovotestis). Fenotipic pot

fi femeie sau barbat . In 70% dintre cazuri cariotipul este 46, XX, exista uter iar OGE sunt ambigue

sau predomina cele feminine. Indivizii respectivi sunt crescuti ca fiind de sex feminin. Exista cazuri

in care sexul genotipic nu se potriveste cu cel fenotipic- de exemplu hiperplazia congenitala adrenală,

afectiune determinata de un deficit enzimatic care duce la scaderea productiei de hormoni steroizi si

cresterea sintezei de ACTH. Pacientele cu ao astfel de afectiune prezinta virilizare de diferite grade.

Sindromul de insensibilitate la androgeni – sunt fenotipic barbati, au cromozom Y si testicule dar nu

prezinta receptori androgenici functionali, acest lucru ducand la absenta raspunsului la

dihidrotosteron. Nu se produce diferentierea organelor genitale masculine insa sistemul

paramezonefric este supresat (uterul si trompele uterine sunt absente).

La pacientii cu insensibilitate completa – este prezent vaginul, insa e incomplet dezvoltat.. Testiculele

sunt prezente insa nu exista spermatogeneza.

Deficitul de 5 alfa reductaza: determina organe sexuale ambigue la sexul masculine datorita

inabilitatii de a converti testosteronul in dihidrotosteron, fara de care organele genitale externe nu

se pot dezvolta normal

Disgenezii gonadale – ovarele apar ca niste bandelete fibroase iar procesul de ovogeneza nu are loc.

Fenotipic sunt femei dar pot avea modificari variate in cariotip:XY, deletia genei SRY, sindrom

Turner.

Criptorhidismul – necoborarea unui/ambilor testiculi in scrot. Poate fi cauzat de scaderea productiei

de testosteron

Numeroase anomalii congenitale pot fi prevenite. De exemple, suplimentarea aportului de folati

reduce incidenta defectelor de tub neural, cum sunt spina bifida sau anencefalia. Evitarea alcoolului

in timpul sarcinii reduce de asemenea incidenta anomaliilor congenitale.

TERATOGENEZA



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Defectele congenitale/malformatii congenitale reprezinta boli structural, functionale sau de comportament prezente la nastere.

In 40-45% dintre cazuri nu se cunosc cauzele acestor modificari congenitale fiind implicati atat factori genetici, de mediu.

Tipuri de anomalii congenitale

- Malformatiile apar in timpul formarii structurilor (organogenezei). Acestea pot fi reprezentate de absenta partiala sau totala a unei structuri tisulare precum si de alterari ale configuratiei normale
- Disruptiile reprezinta alterari morfologice ale structurilor deja formate si care sunt datorate unor procese distructive de tipul accidentelor vasculare sau benzi amniotice
- Deformatiile sunt determinate de actiunea unor forte mecanice ce actioneaza o perioada mai lunga de timp; unele pot fi reversibile postnatal.

Un **sindrom** reprezinta un grup de anomalii aparute impreuna si care au aceeasi cauza

O **asociere** reprezinta aparitia nonrandomica a 2 sau mai multe anomalii care apar impreuna mai frecvent decat ar fi intamplator, dar care nu au o cauza bine cunoscuta.

Cele mai comune anomalii congenitale evidentiaza un patern de transmitere multifactorial. In timpul primelor 2 saptamani de gestatie, agentii teratogeni determina mai frecvent oprirea in evolutie a sarcinii decat producerea unor malformatii congenitale. In perioada organogenezei insa, intre zilele 15-60 postfertilizare agentii teratogeni determina malformatii congenitale majore. Teratologia reprezinta studiul dezvoltarii anormale a embrionului si cauzele defectelor congenitale. Defectele congenitale determina ~20% din decesele perinatale.

Aproximativ 3% dintre nou nascuti au malformatii majore iar alti 3% au malformatii care vor fi detectate in viata de adult. Malformatii minore izolate pot fi detectate la aproximativ 14% dintre nou nascuti si de regula sunt fara consecinte clinice.

Un agent teratogen este reprezentat de un factor chimic, infectios sau fizic care poate altera morfologia embrionara. Teratogenicitatea depinde de capacitatea acestuia de a traversa placenta. Embrionul este mai susceptibil la actiunea agentilor teratogeni in timpul perioadei de diferentiere rapida. Fiecare organ al embrionului are o perioada critica in timpul dezvoltarii



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Perioada embrionara (sapt postfertilizare)	Efecte
S1-S2	Diviziunea zigotului, embrion bilaminar Nu e susceptibil la actiunea teratogenilor in aceasta perioada (legea “totul sau nimic”)
S3	Inalt susceptibila pentru dezvoltarea cordului si a SNC (S3-S6)
S4	Se dezvoltă ochii, urechile, bratele și picioarele. Ochii S4-S8 Urechi S4-S9 Membre S4-S7
S6	Dezvoltarea dintilor (S6-S8) și a palatului (S6-S9)
S7	Dezvoltarea organelor genitale externe (S7-S9)

Agenti teratogeni si efectele lor

Agenti androgeni	Variate grade de masculinizare la fetii de sex feminin (cel mai frecvent hipertrofie de clitoris și labii mari fuzionate)
Agenti antitumorali	Malformatii multiple in functie de tipul de agent terapeutic Aminopterina – defecte scheletale și malformatii ale SNC (anencefalie) Busulfan – anomalii scheletale, opacitati corneene, despicultura palatina
CMV	Microcefalie, hidrocefalie, microftalmie, retard mental



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rubella	Cataracta , corioretinita, surditate, microftalmie si defecte congenitale de cord
Toxoplasma	Microcefalie, microftalmie, hidrocefalie si corioretinita
Herpes	Microcefalie, microftalmie, displazie retiniana
Virus varicelo-zosterian	Malformatii congenitale diverse
Antibiotice	<ul style="list-style-type: none"> tetracicline – in TII si TIII – determina hipoplazia smaltului dentar, colorarea galben- bruna a deciduei, posibila cataracta congenitala
Nicotina	Implicarea in etiologia malformatiilor congenitale fetale nu este certa, dar poate influenta cresterea intrauterina, determina nastere prematura
Alcool +	Sindrom alcoolo-fetal Retard de crestere pre si postnatal, retard mental, microcefalie, hipoplazie maxilara, defecte congenitale de cord.
Anticonvulsivante	Dismorfism facial, defecte cardiace, palatoschizis, intarziere de crestere intrauterina
Hipertermia (temperatura>38,9°C)	Deficit mental sever, epilepsie, microcefalie,anomalii ale membrilor (daca expunerea este intre S4-S14)
Plumb	Retard de crestere, malformatii ale sistemului nervos



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Conditii patologice materne cu efecte teratogene

- Obezitatea – in timpul sarcinii este asociata cu macrosomia fetala, hipertensiune si preeclampsie, diabet gestational, variate defecte congenitale (in special defecte de tub neural, malformatii cardiace) si deces fetal.
- Diabetul gestational influenteaza procesele de gastrulatie si neurulatie, care duc la defecte de tub neural, malformatii cardiace, defecte scheletice (embriopatie diabetica)
- Hipertiroidism in sarcina determina tirototoxicitate fetala cu tireotxicoza neonatala tranzitorie – gusa, exoftalmie, edeme periorbitale, tahicardie, cardiomegalie si hepatosplenomegalie.
- Fenilcetonurie materna – deficit de crestere pre si postnatal, defecte cardiovasculare, microcefalie.
- Distrofie miotonica – hipokinezie fetala, hipotonie, deficit de crestere pre si postnatal

Expunerea paterna la diferiti agenti – alcool, fumat, chemoterapie, radiatii, diferite medicamente poate afecta calitatea spermatozozilor. Tratamentele antineoplazice pot modifica spermatogeneza, astfel incat se recomanda recoltarea si pastrarea spermei inainte de expunerea la medicatie sau abstinenta de minim 3 luni de la terminarea tratamentului

PROFILAXIA BOLILOR GENETICE



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Screening –ul populational al bolilor genetice – se definește ca “ identificarea prezumtiva a unei boli sau a unui defect genetic nerecunoscut clinic, prin aplicarea unor proceduri ce pot fi realizate rapid si ieftin in scopul sortarii persoanelor aparent sanatoase care probabil au boala de cele care probabil nu au boala” (Mausner si Bahn, 1974)

Profilaxia primară a bolilor genetice urmărește evitarea apariției acestor afecțiuni și se realizează prin două mari direcții de acțiune:

(1) *Prevenirea apariției (producerii) și/sau transmiterii (propagării) mutațiilor.*

- *Cunoașterea și evitarea agenților mutageni din mediu* ar putea preveni producerea unor mutații. Identificarea agenților mutageni este posibilă prin intermediul unor teste de mutageneză și aceasta permite evitarea lor prin măsuri adecvate de securitate și educație; din păcate un procent important de mutații se produc spontan ca urmare a erori de replicare, a dezaminării și a agresiunilor endogene – ce nu pot fi evitate.
- *Contracepția și/sau fecundarea in vitro.* Atunci când unul din membrii cuplului este afectat se poate evita nașterea unui copil bolnav folosind contracepția voluntară, temporară (mecanică, hormonală) sau definitivă (ligatura de trompe/canale deferente); o soluție alternativă este fecundarea in vitro folosind în locul gameților persoanei afectate gameți de la un donator normal.
- *Reducerea vârstei reproductive* sub 35-38 de ani la femei și 45 de ani la bărbați ar putea scădea riscul producerii unor gameți cu anomalii cromozomice (la femei) sau al unor mutații genice (la bărbați).
- *Transmiterea mutațiilor* la descendenți ar putea fi influențată prin: diagnosticul presimptomatic al purtătorilor de mutații dominante (înaintea reproducerii lor), depistarea heterozigoților (purtători de mutații recesive), evitarea căsătoriilor consanguine (care cresc probabilitatea întâlnirii a doi heterozigoți) și acordarea sfatului genetic.

(2) *Prevenirea apariției bolii la persoanele cu predispoziție genetică* poate fi realizată prin:

- cunoașterea factorilor care determină predispoziția genetică la boală,
- identificarea rudelor sănătoase ale bolnavilor care moștenesc genele de predispoziție,
- evitarea factorilor de mediu care determină transformarea predispoziției genetice în boală.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Profilaxia secundară presupune depistarea precoce a bolii și/sau evitarea complicațiilor sale.

Acest lucru este posibil prin următoarele acțiuni:

(1) *Prevenirea nașterii unui copil cu genotip anormal* – în cuplurile cu risc genetic crescut

- *Screeningul și diagnosticul prenatal.* Screeningul prenatal se realizează de obicei la 12 săptămâni de gestație și mai rar în trimestrul II, la 16 săptămâni – dozând concentrația unor markeri biochimici în serul matern, care se modifică semnificativ în sarcinile cu feteți prezentând defecte de tub neural deschise, sindrom Down sau alte anomalii congenitale. Diagnosticul prenatal se efectuează prin ecografie fetală, analiza (cromozomică sau moleculară) a celulelor fetale (obținute de obicei printr-o manevră intervențională: biopsie de vilozități coriale, amniocenteză, cordocenteză) sau prin determinări biochimice în lichidul amniotic; se pot obține astfel informații diagnostice importante, în funcție de care se va decide sau nu întreruperea sarcinii.

(2) *Prevenirea manifestărilor bolilor genetice sau ale complicațiilor lor la un copil născut cu o boală genetică.* Acest obiectiv se realizează prin screening populațional sau familial care permite depistarea precoce, la naștere sau ulterior în cursul vieții, a persoanelor cu genotip anormal fără semne clinice de boală sau cu manifestări incipiente.

- *Screeningul neonatal* se adresează unor boli monogenice relativ frecvente în anumite populații, care nu pot fi diagnosticate clinic la naștere, au consecințe severe și sunt costisitor de tratat, dacă se intervine tardiv, după apariția manifestărilor clinice; ele trebuie să beneficieze de un tratament care, aplicat presimptomatic ar putea să reducă severitatea bolii. În numeroase țări, screeningul nou-născuților vizează fenilcetonuria și hipotiroidia congenitală.
- *Screeningul heterozigoților pentru anumite boli* (de exemplu, talasemie, fibroza chistică) în anumite grupuri etnice, precum și screeningul familial al unor persoane cu genotip anormal, permite adoptarea de măsuri profilactice adecvate.

Screeningul genetic „căutarea într-o populație a unor persoane cu anumite genotipuri care:

- (1) sunt deja asociate cu o anumită boală (de exemplu, screeningul neonatal pentru fenilcetonurie),
- (2) pot produce boală la descendenții lor (de exemplu, detectarea purtătorilor sănătoși – a heterozigoților pentru gena de talasemie sau a fibrozei chistice)”.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

CRITERIILE DE SCREENING

Orice program de screening populațional trebuie să îndeplinească o serie de criterii care țin de boală, test și program.

- *Boala* trebuie să fie relativ frecventă în populația țintă și să aibă efecte potențiale severe asupra stării de sănătate, care să poată fi prevenite sau ameliorate, printr-o intervenție medicală precoce; acest lucru va asigura beneficiul necesar, în măsură să justifice costul programului de screening.
- *Testele* trebuie să fie non-invazive, ușor de realizat (eventual prin automatizare) și ieftine; ele trebuie să aibă o acuratețe ridicată. *Acuratețea* se referă la capacitatea testului de a separa indivizii care au boala de cei care nu o au; ea implică două componente: sensibilitatea și specificitatea (determinate prin compararea rezultatelor screeningului cu acelea ale testelor definitive de diagnostic);
 - *sensibilitatea* este abilitatea testului de a identifica corect indivizii care *au boala*; ea se măsoară prin proporția indivizilor afectați la care testul este pozitiv („adevărați pozitivi”); se poate exprima și prin proporția rezultatelor *fals-negative*, adică a cazurilor neidentificate;
 - *specificitatea* este capacitatea testului de a identifica corect subiecții care nu sunt afectați; ea se măsoară prin proporția indivizilor neafectați la care testul este negativ („adevărați negativi); se poate exprima și prin proporția rezultatelor *fals-pozitive*, (1- specificitatea) adică a cazurilor neafectate incorect depistate;
- *Programul* trebuie oferit în mod corect și *echitabil*, unui număr cât mai mare de persoane; participarea trebuie să fie *voluntară*, bazată pe o informare completă și ușor de înțeles, care să permită un *consimțământ informat*. Foarte important este ca programul să asigure resursele necesare pentru diagnosticul și tratamentul persoanelor depistate prin screening. Costul programului de screening trebuie să fie rezonabil și permisibil iar relația cost-beneficiu – corectă.

Exemple de screening populational pentru bolile genetice

- *Screeningul prenatal* – urmărește identificarea gravidelor cu risc suficient de mare pentru a justifica aplicarea unor proceduri de diagnostic invaziv care, datorită riscului medical și costului



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

ridicat, nu pot fi aplicate la toate gravidele. Se realizează prin dozarea unor markeri biochimici fetali în serul matern și ecografie fetală pentru a depista feteșii cu defecte deschise de tub neural (și eventual alte malformații congenitale) precum și cei cu sindrom Down (și alte aneuploidii).

- *Screeningul neonatal* – se adresează unor boli monogenice relativ frecvente (fenilcetonuria, hipotiroidia congenitală ș.a) care nu pot fi diagnosticate *clinic* la naștere, au consecințe severe și sunt costisitor de tratat, dacă se intervine tardiv, după apariția manifestărilor clinice. Ele trebuie să beneficieze de un tratament care să reducă atât severitatea bolii (dacă este început presimptomatic) cât și costurile îngrijirii pacientului (comparativ cu tratamentul început postsimptomatic).
- *Screeningul purtătorilor sănătoși* ai unei mutații pentru o anumită boală monogenică frecventă într-o anumită populație (talasemie, sicklemie, fibroză chistică, etc), identifică familiile cu risc genetic crescut.

SCREENING PRENATAL PENTRU BOLI GENETICE

1.Screening de trimestru I

- Dublu test/ test combinat – se realizeaza intre saptamanile 11 – 13+6z de gestatie. Se efectueaza o ecografie care stabileste varsta gestationala (masurand CRL) si care urmareste markeri importanti pentru modificari cromozomiale- translucența nucala, prezenta sau absenta osului nasal).

Se dozeaza din serul matern – proteina A asociata sarcinii (PAPPA) si fractiunea libera a HCG secretate de unitatea feto –placentara si apoi se calculeaza cu ajutorul unor software-uri speciale un risc statistic. Screeningul de prim trimestru are o specificitate de 85-90% daca se folosesc si markerii ecografici.Pragul fata de care se considera un test cu risc crescut este de 1/250. Un test de screening cu risc crescut inseamna ca sarcina este posibil sa fie cu un fat cu anomalii cromozomiale – se recomanda investigatii suplimentare (diagnostic prenatal)

In sarcina, PAPP A este produsa de embrion si placenta (sincitiotrofoblast) si are functii variate foarteimportante in dezvoltarea embriofetala prin reglarea activitatii IGF. Concentratiile serice ale PAPP A cresc incepand cu a – 28 – azi de sarcina.Detectarea nivelurilor PAPP A in primul trimestru de sarcina in serul matern este utila pentru screeningul aneuploidiilor dar si al patologiei prenatale



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

non cromozomiale (insuficienta de crestere intrauterina, oprirea in evolutie a sarcinii, nastere prematura, fat mort la nastere, preeclampsie).La mamele fumatoare nivel seric al PAPP A este mai scazut decat la cele nefumatoare.

HCG este produs de celulele placentare.Poate fi detectat incepand cu a 11 a zi de la fertilizare.Nivelul seric al HCG se dubleaza la fiecare 72 ore, atinge un maxim intre saptamanile 8 - 11 de sarcina. Nivelul HCG variaza in limite foarte largi de la gravida la gravida sau de la sarcina la sarcina la aceeasi pacienta.

Valori mari ale HCG sunt sugestive pentru aneuploidii fetale, sarcina molară

Valori scazute ale HCG pot fi datorate unei sarcini ectopice, unei iminente de avort, dar poate sa fie si o sarcina perfect normala.

Daca PAPP A e scazuta si free beta HCG e crescut atunci creste riscul de sindrom Down (tris 21)

Daca PAPP A si free beta HCG sunt scazute creste riscul pentru tris 18

Avantajele screeningului de prim trimestru

- Rata buna de detectie
- Posibilitatea apelarii in timp util la unul dintre testele de diagnostic prenatal (CVS, amniocenteza)
- Posibilitatea renuntarii la sarcina prin metode mai putin traumatizante si cu mai putine complicatii

Dezavantaje

- Masurarea translucenței nuale necesita un specialist experimentat
- Este disponibil doar in anumite clinici

2. Screening de trimestru II (saptamanile 15- 18 de sarcina) – Se va efectua o ecografie care stabileste varsta gestationala.Se dozeaza din serul matern markeri biochimici:

- Triplu test AFP (alfa fetoproteina), E3 (estriol), HCG (gonadotropina corionica umana)
- Cvadruplu test AFP, E3, HCG si inhibina A, care are urmatoarele performante :



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- 1 Rata de detectie (DR) pentru sindromul Down de 82%- respectiv 82% dintre femeile cu sarcini cu sindrom Down vor primi un rezultat pozitiv la testul de screening(restul de 18% din femeile cu sarcini cu sindrom Down vor primi un test de screening negativ)
- 2 Rata de rezultate fals pozitive 4,8% – respectiv 4,8% dintre femeile cu sarcini cu feti neafectati de sindromul Down vor primi un rezultat pozitiv la testul de screening
- 3 Detectarea defectelor de tub neural – rata de detectie de 85% pentru spina bifida. Rezultate fals pozitive 1%.
- 4 Rata de detectie 73%, procent de rezultate fals pozitive 0,1%.

In plus, se pot corela datele de la cvadruplu test cu valoarea translucenței nuchale masurate între 11 și 13s+6z de gestatie, crescând astfel rata de detectie pentru sindromul Down la **89%**.

- **Dry test de trimestru I si II** – reprezintă 2 teste complexe de screening care combina estimarea riscului de a avea un copil cu anomalii cromozomiale cu screeningul purtătorilor sănătoși (în serul matern) pentru 2 afecțiuni genetice foarte frecvente – fibroza chistică și surditate non sindromică congenitală.

Se realizează în primul trimestru între 11- 13s+6z de gestatie (dry test trimestru I) sau în trimestrul II între 14 – 20s+6z de gestatie.

Fibroza chistică este considerată cea mai frecventă afecțiune genetică recesivă a populației cauziene (frecvența purtătorilor sănătoși este de 1/20- 1/25) care se manifestă prin insuficiența pancreatică exocrină (malnutriție) și infecții respiratorii repetate.

Hipoacuzia congenitală reprezintă o problemă majoră de sănătate, fiind una dintre cele mai frecvente anomalii congenitale.

Cea mai comună formă de surditate ereditară este surditatea non – sindromică congenitală cu transmitere recesivă care afectează aproximativ 1/ 2500 de nou născuți.

- Test integrat – PAPPa, freeHCG- (în săptămânile 11- 13+6), AFP, E3, HCG și inhibina A (săptămânile 15- 18) și integrarea datelor obținute pentru a estima un risc.
- Screening pentru DTN deschise prin măsurarea AFP (MoM>2,5 – risc crescut)



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- **Testarea ADN fetal liber circulant in sangele matern** este o metoda moderna, non invaziva de testare a materialului genetic al fatului. ADN fetal liber circulant isi are originea in celulele trofoblastului, in urma apoptozei acestora.

Reprezinta o metoda cu un potential remarcabil pentru screeningul bolilor cromozomiale fetale. Detectarea precoce a trisomiilor fetale folosind ADN liber circulant necesita analizarea a numerosi markeri ADN specifici.

Testul se poate face incepand cu saptamana a 9-10 a de gestatie prin recoltarea unei probe de sange matern, pe baza unui consimtamant informat. Nu exista nici un fel de risc pentru fetus si acuratetea testului este de 99,9 %, cu o rata de rezultate fals pozitive extrem de mica. Provocarea acetui test este cantitatea extrem de mica de ADN fetal liber circulant in sangele matern, care reprezinta 3-13% din totalul ADN circulant din plasma, deriva din placenta si este eliminat din circulatia materna in cateva ore dupa nastere.

SCREENING NEONATAL PENTRU BOLILE GENETICE

Screening pentru fenilcetonurie (PKU)

PKU este o boală autosomal recesivă, relativ frecventă (1:13.000 nașteri), produsă de o deficiență a fenilalanin hidroxilazei (gena PAH, cromozomul 12), prima enzimă ce intervine în calea metabolică principală a fenilalaninei; aceasta duce la creșterea concentrației plasmatice a fenilalaninei și metaboliților săi, cum ar fi fenilpiruvatul („fenilcetona”) și la scăderea tirozinei.

Boala nu poate fi identificată clinic în primul an de viață și netratată evoluează în peste 95% din cazuri spre un retard mental profund care poate fi prevenit prin menținerea fenilalaninei plasmatice la un nivel aproape normal cu o dietă săracă în fenilalanină, începută în primele săptămâni de viață.

PKU este detectată la nou-născuți prin măsurarea fenilalaninei în sânge folosind testul Guthrie de inhibiție bacteriană.

Cîteva picături de sânge, recoltate de regulă din călcâi la 2-3 zile după naștere, sunt plasate pe o hârtie de filtru specială; un eșantion din picătura de sânge uscat este plasat pe o placă cu agar și incubat cu o linie de *Bacillus subtilis* care necesită fenilalanină pentru creștere.

Măsurarea creșterii bacteriene permite determinarea cantității de fenilalanină în proba de sânge; testele pozitive sunt de obicei repetate și urmate de dozarea cantitativă a fenilalaninei (>20 mg/dl în PKU clasică) și tirozinei în plasmă.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

SCREENING AL HETEROZIGOTILOR

Se realizeaza prin identificarea heterozigotilor / purtatorilor sanatosi pentru afectiuni genetice cu transmitere recesiva frecvente in anumite grupuri populationale - de exemplu beta talasemia in populatia mediteraneana, boala Tay - Sachs la evreii ashkenazi, alfa talasemia in populatia asiatica

DIAGNOSTIC PRENATAL

Indicatii:

1. Vârsta reproductivă avansată a părinților

- Femeile de peste 35 de ani reprezintă indicația majoră de DPN deoarece acestea au riscul nașterii unor copii cu aneuploidii egal sau mai mare decât riscul de avort după amniocenteză.
- Bărbații de peste 55 de ani (după 50 de ani în celulele seminale se acumulează un număr mare de mutații dominante).

2. Screeningul serului matern pozitiv și/sau semne ecografice „de alarmă”.

3. Prezența unei anomalii cromozomice structurale la unul dintre părinți.

Riscul unei anomalii cromozomice la copil depinde de tipul anomaliei parentale și sexul părintelui purtător.

4. Existența unui copil cu o anomalie cromozomică de novo.

5. Istoric familial de boală monogenică (AR, AD sau LX) care poate fi diagnosticată la fetus prin analize biochimice sau ADN.

În această categorie sunt incluși și părinții depistați ca fiind purtători sănătoși prin programe speciale de screening efectuate în anumite grupuri de populație în care există o frecvență înaltă a unor mutații recesive. Pentru bolile recesive legate de X se va stabili mai întâi dacă fetusul este de sex masculin și apoi se va recurge la DPN sau la diagnostic preimplantatoriu.

6. Istoric familial sugestiv pentru o boală legată de X pentru care nu există un test specific de DPN.

În acest caz determinarea sexului fetal poate fi utilă pentru a ajuta părinții cu risc să decidă continuarea sau terminarea sarcinii.

7. Riscul unui defect de tub neural.

Rudele de gradul I ale pacienților cu DTN vor fi supuse DPN deoarece au un risc crescut de a avea un copil cu DTN.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

8. *Rude de gradul I cu o malformație unică (în special malformație de cord) sau un sindrom plurimalformativ (posibil mendelian)*

9. *Agresiuni teratogene în cursul sarcinii.*

Expunerea gravidelor la teratogeni cunoscuți : afecțiuni materne (diabet zaharat, epilepsie tratată cu anticonvulsivante, fenilcetonurie).

10. *Istoricul obstetrical pozitiv*

În cazul unor avorturi spontane recurente și/sau nou-născuți morți, deși există deseori un risc mic de recurență, se poate recurge la DPN pentru a evita o nouă sarcină anormală.

Metode de diagnostic prenatal

1. Biopsia de vilozitati coriale

Este o metoda invaziva care presupune recoltarea sub ghidaj ecografic a unei probe de trofoblast. Se realizeaza intre 10 – 13 saptamani de gestatie si din produsul recoltat se pot face teste de citogenetica (analiza cromozomilor fetali, teste FISH) daca exista suspiciunea (ecografica, prin teste de screening, etc.) existentei unei anomalii cromozomiale fetale sau teste moleculare pentru identificarea unor boli genetice monogenice.

Inainte de manevra se recomanda efectuarea unui consult genetic pentru a se stabili testele care trebuie sa fie efectuate din vilozitatile coriale. Nu pot fi detectate defectele de tub neural (nu se poate doza AFP). Se face cu anestezie locala si dupa manevra se recomanda evitarea efortului fizic.

Medicul obstetrician care recoleta sau cel care urmareste sarcina poate prescrie tratament cu substante tocolitice (care relaxeaza musculatura uterina).

Riscurile asociate manevrei:

a. Risc de avort spontan – 1-2 %.

b. Risc de malformatii de membre – (Firth, 1991) – in special daca procedura se face mai devreme de 70 de zile de gestatie. Riscul nu este crescut daca procedura se face peste 10 saptamani de gestatie.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO



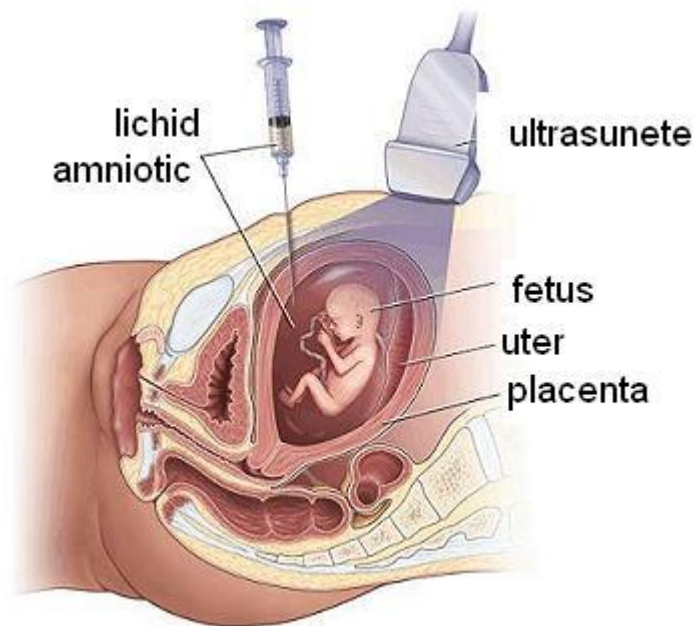


UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI



2. Amniocenteza

Este o metoda invaziva care presupune recoltarea de lichid amniotic sub ghidaj ecografic si cu anestezie locala. Mama poate simti o usoara senzatie de durere la introducerea acului de recoltare prin piele si apoi prin peretele uterin.

Amniocenteza in scop diagnostic se realizeaza intre 16- 18 saptamani de gestatie si din lichidul amniotic se pot face teste de citogenetica (analiza cromozomilor fetali sau teste FISH) daca exista suspiciunea (ecografica, prin teste de screening, etc.) existentei unei anomalii cromozomiale fetale sau teste moleculare pentru identificarea unor boli genetice monogenice.

De asemenea se pot identifica si defectele de tub neural prin dozarea AFP si/sau a acetilcolinesterazei din lichidul amniotic. Inainte de manevra se recomanda efectuarea unui consult genetic pentru a se stabili testele care trebuie sa fie efectuate din lichidul amniotic.

Amniocenteza in sine este o manevra medicala in urma careia de recolteaza un produs biologic (lichid amniotic) – pentru a confirma sau infirma anumite boli genetice ale fatului trebuie sa se stie clar ce teste se vor lucra (in functie de diagnosticul de suspiciune).

Dupa recoltare se recomanda evitarea efortului fizic si se pot prescrie substante care relaxeaza musculatura uterina. Dupa recoltare pot aparea crampe, usoara iritatie la nivelul punctului de intepatura, pierdere de lichid. Daca aceste manifestari persista sau se agraveaza se va lua legatura cu medicul care supravegheaza sarcina.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Riscurile asociate manevrei :

- a. Risc de avort spontan 0,5%
- b. Risc de infectare a lichidului amniotic

La pacientele cu Rh negativ a devenit o practica standard administrarea de imunoglobulina RhIg dupa amniocenteza sau biopsie de vilozitati coriale in ciuda datelor contradictorii din literatura cu privire la riscul declansarii sintezei de anticorpi anti Rh materni in urma acestor manevre medicale.

3. **Cordocenteza** inseamna recoltarea de sange fetal din cordonul ombilical, sub ghidaj ecografic, incepand cu saptamana a 17 a de gestatie.

Din sangele ombilical se pot face teste pentru detectarea anomaliilor cromozomiale, bolilor monogenice sau afectiuni hematologice si imunologice fetale. Riscurile asociate manevrei sunt de avort spontan (1-2%), ruptura prematura de membrane, sangerare la locul punctiei, scaderea frecventei cardiace fetale etc.

DIAGNOSTIC PREIMPLANTATORIU

Diagnosticul genetic preimplantatoriu (PGD) a fost introdus în 1990 (Handsyside et al) ca o alternativă la diagnosticul prenatal, pentru cuplurile cu risc crescut de a transmite o boală ereditară la descendenții lor. În principiu, embrionii sunt produși prin tehnici de fertilizare *in vitro* (IVF) și în stadiul de clivare pot fi obținute, prin biopsie embrionară, 1-2 blastomere, care sunt analizate genetic; apoi embrionii neafectați sunt transferați în uterul femeii, pregătită pentru sarcină.

Procedurile de diagnostic trebuie să fie precise și rapide pentru a permite transferul embrionului în aceeași zi cu efectuarea biopsiei; în funcție de indicația diagnostică se folosesc curent două metode: amplificarea genică prin PCR - pentru diagnosticul mutațiilor genice - și analiza cromozomică prin FISH interfazic – pentru stabilirea sexului genetic al embrionului, screeningul aneuploidiei pentru cromozomii 13,18,21, X și Y sau caracterizarea cromozomică a embrionului cuplurilor care au o anomalie cromozomică echilibrată. Este predispus la erori de diagnostic.

Indicațiile ale diagnosticului genetic preimplantatoriu :

(1) *Selecția sexului la embrionii cu mutații ale cromozomului X.* (Determinarea sexului genetic prin FISH, folosind sonde pentru cromozomii sexuali).

(2) *Diagnosticul unor boli monogenice* (identificarea mutațiilor prin PCR).



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

(3) *Purtătorii de anomalii cromozomice echilibrate* – au un risc crescut de a avea descendenți cu monosomii sau trisomii parțiale

În aceste cazuri se folosesc:

- a). FISH – dar numai atunci când sunt disponibile sonde pentru analiza segregării meiotice a unei translocații echilibrate;
- b). studiul cromozomilor după conversie interfazică (nucleul interfazic al blastomerului este convertit în nucleu metafazic după fuziunea sa cu un ovocit enucleat);
- c). hibridizare genomică comparativă, ce implică co-hibridizarea ADN extras din blastomer și a unei probe ADN control cu cromozomii unei metafaze normale. Toate aceste tehnici sunt scumpe și laborioase.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

1. Bernard JP, Cuckle HS, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Ville Y. Screening for fetal spina bifida by ultrasound examination in the first trimester of pregnancy using fetal biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol.* May 18 2012;[Medline]
2. Bethune M. Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. *Austr Radiol.* 2007;51:218–225. [PubMed]
3. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn.* Nov 1987;7(9):623-30. [Medline].
4. Burton BK, Schulz CJ, Burd LI. Limb anomalies associated with chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol.* May 1992;79(5 (Pt 1)):726-30. [Medline].
5. Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2006;108:612–616. [PubMed]
6. Dong J, Edelmann L, Bajwa AM, Kornreich R, Desnick RJ. Familial dysautonomia: detection of the IKBKAP IVS20 (+6T → C) and R696P mutations and frequencies among Ashkenazi Jews. *Am J Med Genet* 2002;110:253–7.
7. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* Nov 15 1985;153(6):655-60. [Medline].
8. Elias S, Price J, Dockter M, et al. First trimester prenatal diagnosis of trisomy 21 in fetal cells from maternal blood. *Lancet.* Oct 24 1992;340(8826):1033. [Medline].
9. Eng CM, Desnick RJ. Experiences in molecular-based prenatal screening for Ashkenazi Jewish genetic diseases. *Adv Genet* 2001;44:275–96.
10. Frequently asked questions about genetic testing. National Human Genome Research Institute. <http://www.genome.gov/19516567>. Accessed May 7, 2013.
11. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG) Bundesgesetzblatt. 2009. Nr. 50.
12. Grody WW, et al. ACMG position statement on prenatal/preconception expanded carrier screening. American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine.* In press. Accessed May 8, 2013.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

13. Hooke E. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol.* 1981;58:282–285. [PubMed]
14. Handbook — Help me understand genetics. Genetics Home Reference. <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/>. Accessed May 7, 2013.
15. Hsu JJ, Hsieh TT, Hsieh FJ. Down syndrome screening in an Asian population using alpha-fetoprotein and free beta-hCG: a report of the Taiwan Down Syndrome Screening Group. *Obstet Gynecol.* Jun 1996;87(6):943-7. [Medline].
16. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N Engl J Med.* Aug 27 1992;327(9):588-93. [Medline].
17. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis. Study Group. *N Engl J Med.* 1992;327:594–598. [PubMed]
18. Handyside AH, Lesko JG, Tarín JJ, Winston RM, Hughes MR. Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. *N Engl J Med.* Sep 24 1992;327(13):905-9.[Medline].
19. Murken J. Pränatale Diagnostik. In: Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E, editors. *Humangenetik*. 7th edition. Stuttgart: Thieme Verlag; 2006. pp. 386–411.
20. Multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. First report. Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group. *Lancet.* 1989;1(8628):1–6. [PubMed]
21. Medical Research Council European trial of chorion villus sampling. MRC working party on the evaluation of chorion villus sampling. *Lancet.* 1991;337:1491–1499. [PubMed]
22. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* Apr 1 1984;148(7):886-94.[Medline].
23. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.*1992;304:867–889. [PMC free article] [PubMed]



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

24. Nicolaides K. Some thoughts on the true value of ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:671–674. [PubMed]
25. Nadel AS, Green JK, Holmes LB, Frigoletto FD Jr, Benacerraf BR. Absence of need for amniocentesis in patients with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein and normal ultrasonographic examinations. *N Engl J Med.* Aug 30 1990;323(9):557-61. [Medline].
26. Orlandi F, Damiani G, Jakil C, Lauricella S, Bertolino O, Maggio A. The risks of early cordocentesis (12-21 weeks): analysis of 500 procedures. *Prenat Diagn.* Jul 1990;10(7):425-8. [Medline].
27. Papageorgiou EA, Karagrorgiou A, Tsaliki E, Velissariou V, Carter NP, Patsalis PC. Fetal-specific DNA methylation ratio permits noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21. *Nat Med.* Mar 6 2011;[Medline].
28. Phillips OP, Elias S, Shulman LP, Andersen RN, Morgan CD, Simpson JL. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in women less than 35 years of age using alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol: a prospective 2-year study. *Obstet Gynecol.* Sep 1992;80(3 Pt 1):353-8. [Medline].
29. Raby BA, et al. Genetic counseling and testing. <http://www.uptodate.com/home>. Accessed May 8, 2013.
30. Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE, et al. The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Engl J Med.* 1989;320:609–617. [PubMed]
31. Screening for Tay-Sachs disease. ACOG Committee Opinion No. 318. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2005;106:893–4.
32. Trask BJ. Fluorescence in situ hybridization: applications in cytogenetics and gene mapping. *Trends Genet.* May 1991;7(5):149-54. [Medline].
33. The Online Metabolic and Molecular Bases of inherited diseases (<http://www.ommbid.com>)
34. Wald NJ, Morris JK, Walker K, Simpson JM. Prenatal screening for serious congenital heart defects using translucency: a meta-analysis. *Pren Diagn.* 2008;28:1094–1104. [PubMed]
35. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ.* 1988;297:883–887. [PMC free article][PubMed]



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

36. Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. *Prenat Diagn.*1996;16:143–152.
37. Wang BB, Rubin CH, Williams J 3rd. Mosaicism in chorionic villus sampling: an analysis of incidence and chromosomes involved in 2612 consecutive cases. *Prenat Diagn.* Mar 1993;13(3):179-90. [Medline].
38. Zlotogora J, Bach G, Munnich A. Molecular basis of mendelian disorders among Jews. *Mol Genet Metab* 2000;69:169–80



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO

