

Γενετική συμβουλευτική στα νευρομυϊκά νοσήματα

Λιάνα Φιδάνη

Αν. Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής

Ιατρική Σχολή ΑΠΘ

Γενετική συμβουλευτική είναι η διαδικασία κατά την οποία παρέχονται πληροφορίες σε ασθενείς ή άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης ενός κληρονομικού νοσήματος, σχετικά με: την κλινική εικόνα του νοσήματος και την πρόγνωσή του, την αξιολόγηση γενετικών εξετάσεων, τις θεραπευτικές δυνατότητες, τον κίνδυνο επανεμφάνισης και την πρόληψη

Harper S. (2004) Practical Genetic Counselling



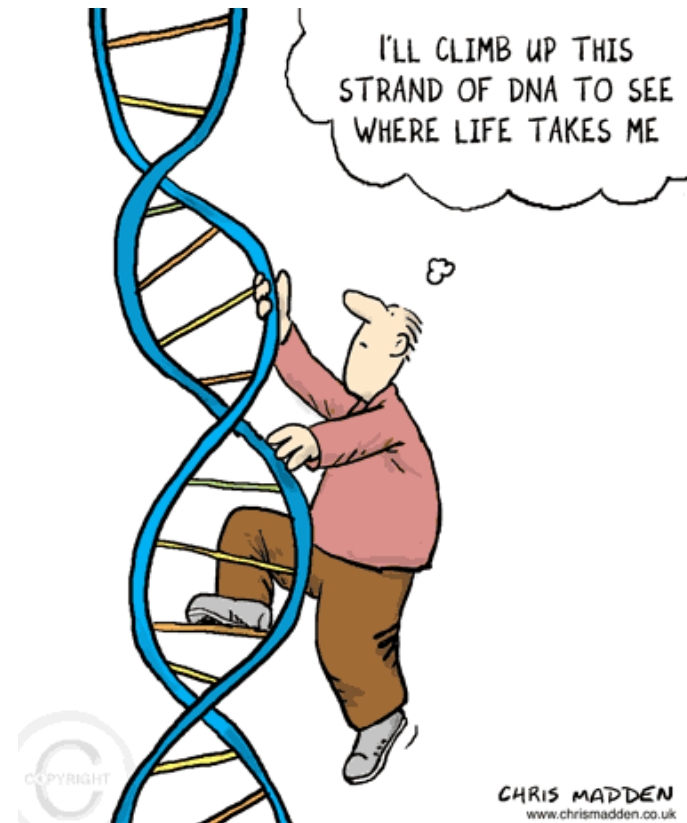
Στόχοι της γενετικής συμβουλευτικής

- Επικύρωση της διάγνωσης με ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις
- Αξιολόγηση διαγνωστικών εξετάσεων
- Παροχή πληροφοριών για τη νόσο και τον καθορισμό γενετικού κινδύνου στην οικογένεια
- Πρόληψη – αναπαραγωγικές προοπτικές (προγεννητική διάγνωση, προεμφυτευτική διάγνωση)
- Προσυμπτωματική διάγνωση – αποκάλυψη φορέων
- Υποστήριξη-διευκόλυνση στη λήψη αποφάσεων
- Εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις



Ενδείξεις- Ποιοι χρειάζονται γενετική καθοδήγηση

- Άτομα με γενετικό νόσημα (αδιάγνωστο, χρωμοσωμικό, μονογονιδιακό, πολυπαραγοντικό)
- Άτομα με επιβαρυσμένο οικογενειακό ιστορικό
- Άτομα και οικογένειες με συγγενείς διαμαρτίες
- Γονείς πάσχοντος παιδιού - αναπαραγωγικές επιλογές
- Άτομα με ιστορικό αιμομιξίας, καθ' έξιν αποβολών, στειρότητας
- Εθνική καταγωγή υψηλού ρίσκου για συγκεκριμένο γενετικό νόσημα



Βασικές αρχές- κατευθυντήριες οδηγίες

www.eurogentest.org

- Η γενετική συμβουλευτική θα πρέπει να συνιστάται σε κάθε διενέργεια γενετικού τεστ και να παρέχεται από ειδικούς
- Έγγραφη πληροφορημένη συγκατάθεση
- Ελευθερία επιλογών- δικαίωμα πλήρους ενημέρωσης αλλά και δικαίωμα άρνησης γνώσης του αποτελέσματος ενός τεστ ειδικά σε περιπτώσεις προσυμπτωματικού ελέγχου
- Τήρηση ιατρικού απόρρητου-ανάγκη ενημέρωσης συγγενών ειδικά σε περιπτώσεις όπου η πρώιμη διάγνωση παρέχει θεραπευτικά οφέλη

Ιδιαιτερότητες στα παιδιά-οδηγίες

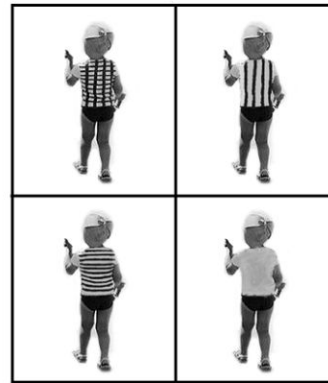
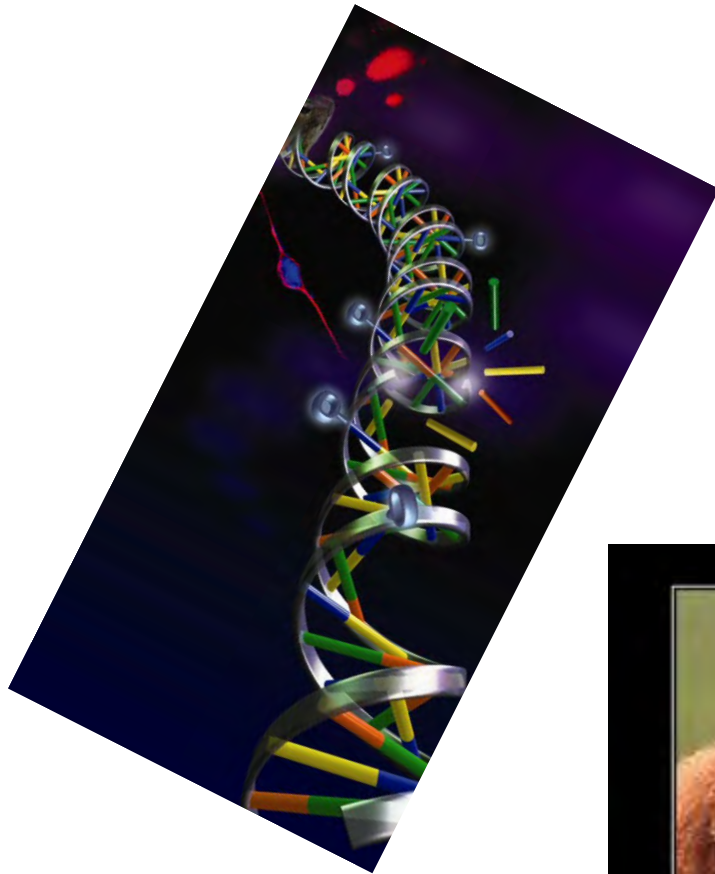
- Πρωταρχικός λόγος το όφελός του/της
- Ανάλογα με την ηλικία να λαμβάνεται υπόψη η γνώμη του/της
- Να δίνεται γενετική συμβουλευτική όταν μπορούν να την κατανοήσουν
- Προσυμπτωματικά τεστ δεκτά μόνο αν υπάρχουν προληπτικοί λόγοι πριν την ενηλικίωση ή γίνονται για το ψυχολογικό-κοινωνικό όφελος του παιδιού και της οικογένειας
- Έλεγχος για πιθανότητα φορέας μπορεί να καθυστερήσει έως την ενηλικίωση



Διαδικασία γενετικής συμβουλευτικής

- Λήψη ιστορικού
- Γενεαλογικό δένδρο
- Κλινική εξέταση
- Ειδικός εργαστηριακός έλεγχος
- Αξιολόγηση γενετικών δοκιμασιών
- Γενετική συμβουλή και εκτίμηση κινδύνου
- Follow up



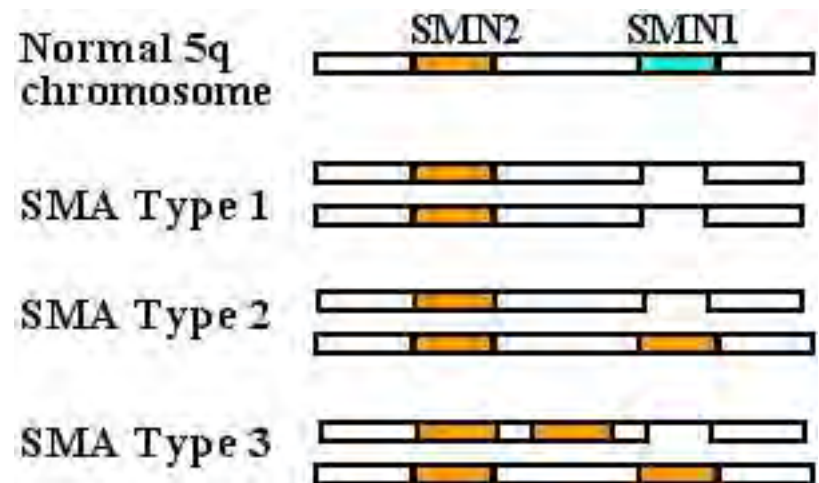


Νευρομυϊκά νοσήματα με γενετική βάση στην παιδική ηλικία

- Νοσήματα με **βλάβη των κινητικών νευρώνων** (νωτιαία μυϊκή ατροφία)
- Νοσήματα με **βλάβη περιφερικών νεύρων** (κινητικοασθητικές νευροπάθειες)
- Νοσήματα με **βλάβη στη νευρομυϊκή σύναψη** (συγγενείς μυασθένειες)
- Νοσήματα με **προσβολή των μυών** (μυϊκές δυστροφίες, μυοτονική δυστροφία, συγγενείς μυοπάθειες)

Νωτιαία μυική ατροφία (SMA)

- Αυτοσωμικός υπολειπόμενος τύπος κληρονόμησης (1/10000 γεννήσεις, 1/50 φορείς)
- **Τύπος 1:** Νόσος Werding-Hoffman (80%)
- **Τύπος 2:** Ηπιότερα συμπτώματα
- **Τύπος 3:** Kugelberg-Welander
Πολύ ήπια συμπτώματα και πορεία
- [Σύνδρομο Kennedy (προμηκικο-νωτιαία μυική ατροφία)-Σύνδρομο Fazio-Londe (προιούσα προμηκική παράλυση)] Χ-φυλοσύνδετη κληρονόμηση
- 5q13.1 (exons 7,8) SMN1, SMN2



Γενετική της SMA

Ασθενείς

- 94% φέρουν ομόζυγη έλλειψη του εξονίου 7 στο SMN1 γονίδιο
- 6% έχουν ετερόζυγη έλλειψη του εξονίου 7 στο ίδιο γονίδιο στο ένα χρωμόσωμα και μια σημειακή μετάλλαξη στο άλλο

Φορείς

- 94% 1 *SMN1* αντίγραφο
- 6% άτομα με 2 αντίγραφα του *SMN1* στο ένα χρωμόσωμα και ετερόζυγη έλλειψη του εξονίου 7 στο άλλο και άτομα με σημειακές μεταλλάξεις

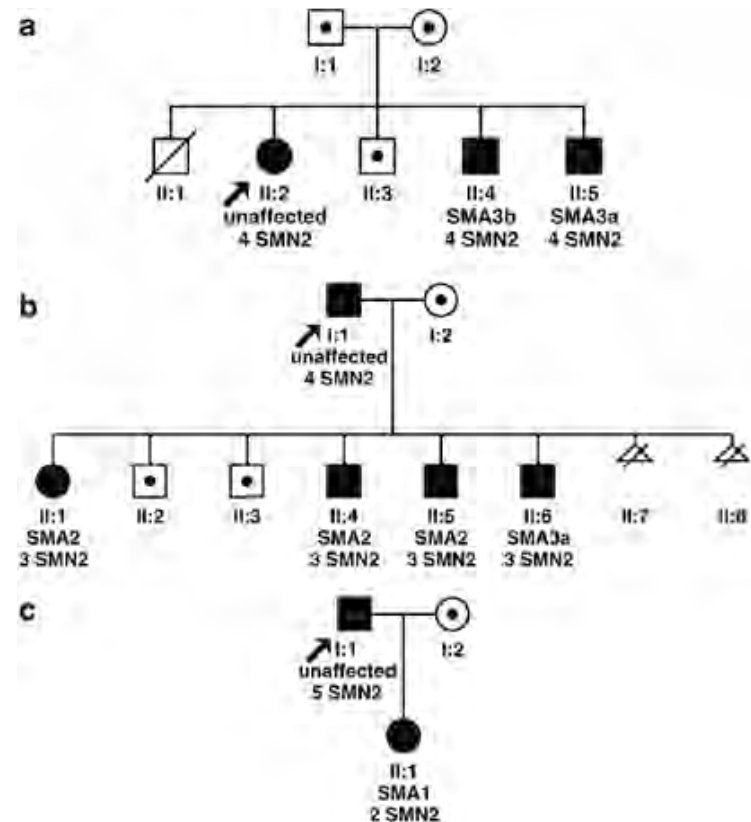
Wirth, B. et al., *Hum Mut* 15:228, 2000

Smith, et al, *Eur J Hum Genet* 15:759, 2007

Οικογένειες με SMA – έλλειψη SMN1 και αντίγραφα SMN2

Jedrzejowska M. et al. (2008) EJHG 16, 930-934

- Εχουν βρεθεί οικογένειες με ασυμπτωματικούς φορείς ομόζυγης έλλειψης του SMN1 γονιδίου και πολλαπλά SMN2 αντίγραφα γεγονός που καθιστά το SMN2 γονίδιο σημαντικό γονοτυπικό τροποποιητή του φαινοτύπου στην SMA



Γενετική συμβουλευτική της SMA

- Συνιστάται να γίνεται έλεγχος φορείας σε οικογενειακό ιστορικό της νόσου και προγεννητικός έλεγχος σε εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου
- Διαγνωστικά τεστ προτείνονται σε άτομα με ήπια μυική αδυναμία, δυσφαγία, δυσαρθρία, απουσία εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών και δυσκολία στη βάρδια λόγω μεγάλης φαινοτυπικής ετερογένειας της νόσου και υψηλών ποσοστών φορείας στον πληθυσμό
- Τα τεστ πρέπει πλέον να είναι ποσοτικά (copy number analysis) για το SMN1 γονίδιο ώστε να διαγνωσθεί τουλάχιστον το 94% των φορέων (εξαιρούνται φορείς με μεταλλάξεις, γαμετικός μωσαικισμός και πολλαπλά αντίγραφα SMN2)
- Συζήτηση για γενικό screening του πληθυσμού

Κληρονομικές μικτές κινητικοαισθητικές νευροπάθειες

- Περονιαία μυική ατροφία 1 (HSMN1-CMT1)
- Περονιαία μυική ατροφία 2 (HSMN2-CMT2)
- Dejerine-Sottas (HSMN3) AD/AR
- Refsum (HSMN4) AR-phytanoyl-CoA hydroxylase gene
- Φυλοσύνδετη επικρατής (CMT X-HSMNX) μετάλλαξη στο γονίδιο GJB1(connexin32)

Γενετική I

- Μεγάλη γενετική ετερογένεια
- Τύποι αυτοσωμικοί επικρατείς:
 - **Τύπος 1:** (ανωμαλίες στη μυελίνη) –
CMT-1A και CMT-1E : μεταλλάξεις στο γονίδιο PMP22 (peripheral myelin protein22)(χρωμ. 17p)διπλασιασμός στο 70% των περιπτώσεων. Σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος και όταν δεν υπάρχει εμφανής κληρονόμηση από πατέρα σε γιό θα πρέπει να ελεγχθεί το γονίδιο της connexin32, στη συνέχεια το MPZ γονίδιο και τέλος το PMP22 για ανεύρεση νέας μετάλλαξης
 - CMT-1B: μεταλλάξεις στο γονίδιο MPZ
 - CMT-1C: μεταλλάξεις στο γονίδιο LITAF
 - CMT-1D: μεταλλάξεις στο γονίδιο EGR2 (Early growth response 2)
 - CMT-1F: μεταλλάξεις στο γονίδιο NEFL

Γενετική II

- **Τύπος 2** (ανωμαλίες στο νευράξονα και στη μετάδοση της νευρικής ώσης)

CMT-2A: μεταλλάξεις στα γονίδια KIF1B και MFN2(mitofusin2)

CMT-2B: μεταλλάξεις στο γονίδιο RAB7A , CMT-2B1(αυτοσωμικός υπολλειπόμενος τρόπος): μεταλλάξεις στο γονίδιο LMNA

CMT-2D: μεταλλάξεις στα γονίδια BSCL2 και GARS

CMT-2E: μεταλλάξεις στο γονίδιο NEFL

CMT-2F : μεταλλάξεις στο γονίδιο HSPB1

CMT-2I,CMT-2J: μεταλλάξεις στο γονίδιο MPZ(myelin protein zero)

CMT-2K(αυτοσωμικός υπολλειπόμενος): μεταλλάξεις στο γονίδιο GDAP (ganglioside-induced differentiation-associated protein1

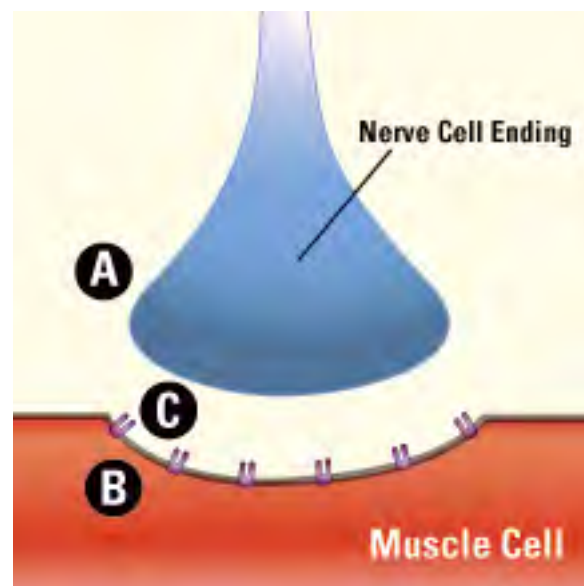
Γενετική συμβουλευτική στη Charcot-Marie-Tooth

- **Αυτοσωμικός επικρατής τύπος** : Αδέλφια συνήθως φορείς de novo μετάλλαξης οπότε δεν ανέρχεται ο κίνδυνος εμφάνισης εκτός εάν είναι ένας γονέας προσβλημένος οπότε 50%
- **Αυτοσωμικός υπολειπόμενος** : κίνδυνος στα αδέλφια 25%
- **X-φυλοσύνδετος τύπος** : μητέρα φορέας-μετάλλαξης έχει 50% πιθανότητες να μεταφέρει τη νόσο σε αγόρια οπότε θα πάσχουν ενώ τα κορίτσια θα είναι φορείς και μπορεί ή όχι να πάσχουν.

Μητέρα παιδιού που πάσχει αλλά δεν έχει τη μετάλλαξη έχει ελαττωμένο κίνδυνο να αποκτήσει παιδιά με νόσο αλλά όχι μηδενικό καθώς μπορεί να είναι περίπτωση γαμετικού μωσαικισμού

Συγγενή μυασθενικά σύνδρομα (CMS)

- Συνήθως αυτοσωμικός υποτελής τύπος κληρονόμησης
- Απουσία αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης
- Γονίδια στα οποία έχουν βρεθεί μεταλλάξεις: ραπσίνη, υποδοχέας της ακετυλοχολίνης, ακετυλοτρανσφεράση της χολίνης

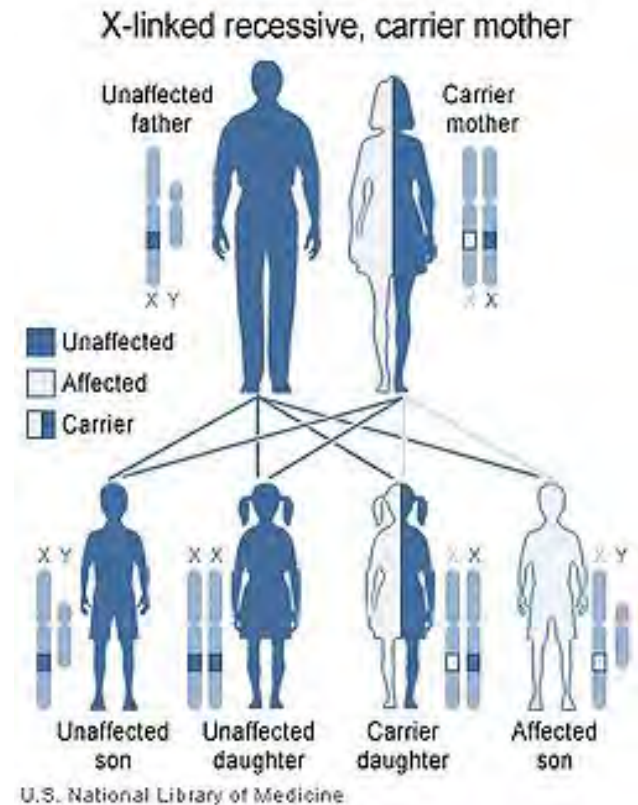


Μυικές δυστροφίες

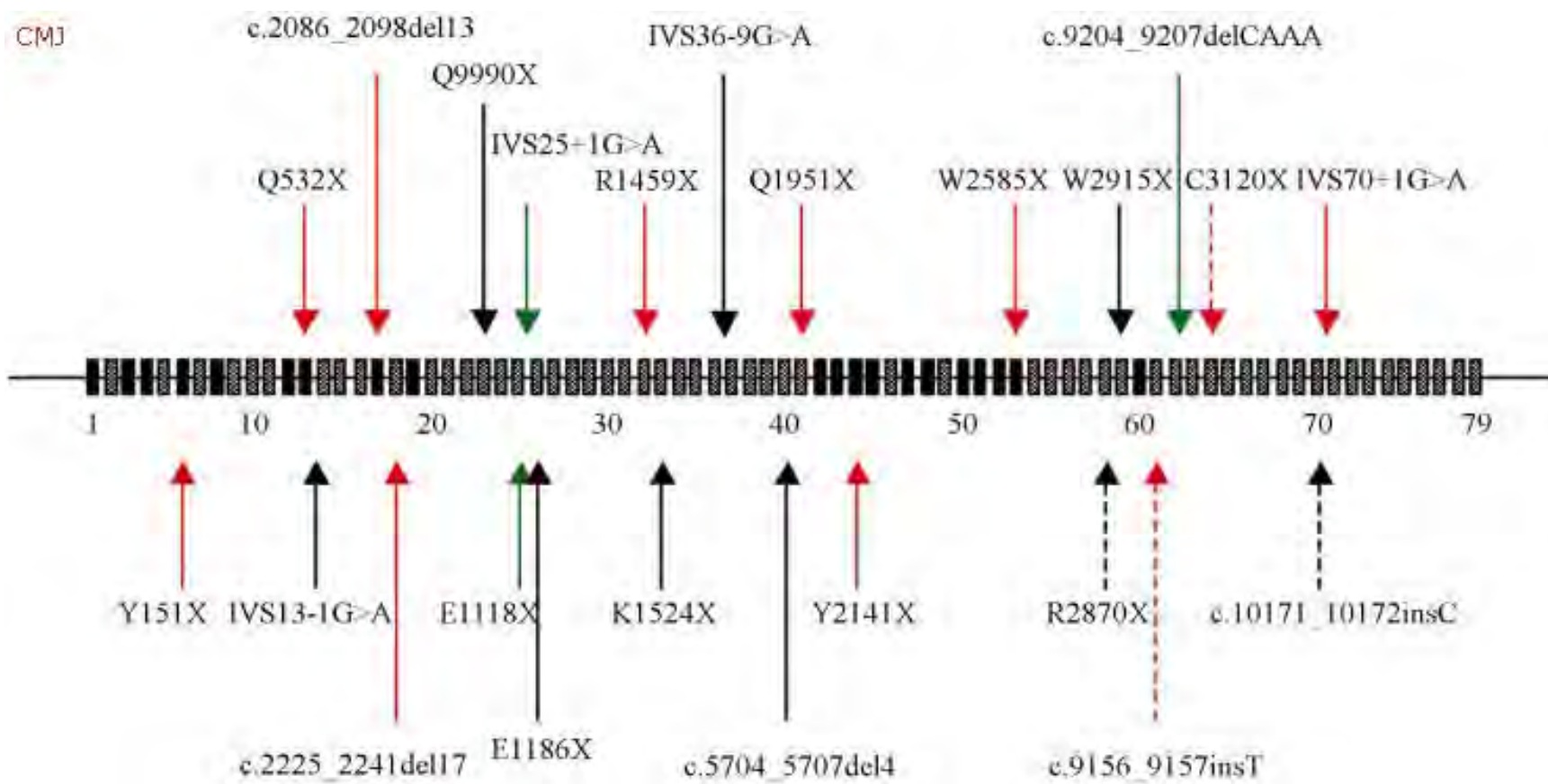
- Δυστροφινοπάθειες (Duchenne/Becker)
- Ζωνιαία μυική δυστροφία
- Προσωπο-ωμο-βραχιόνιος μυική δυστροφία
- Μυική δυστροφία Emery-Dreifuss
- Συγγενείς μυικές δυστροφίες
- Μυοτονική δυστροφία
- Συγγενείς μυοπάθειες

Μυϊκή δυστροφία Duchenne/Becker

- Duchenne-Φυλοσύνδετος υπολειπόμενος τύπος
1/3500 άρρενα άτομα
Becker- φυλοσύνδετος υπολειπόμενος τύπος 1/30000 άρρενα άτομα
- Γονίδιο δυστροφίνης (DMD) Χρ21.1: ελλείψεις, σημειακές μεταλλάξεις, διπλασιασμοί [αναγνωστικό πλαίσιο]
- Υψηλά ποσοστά νέων μεταλλάξεων (1/3) περιπτώσεων ενώ τα 2/3 κληρονομούνται από φορέα μητέρα



Μεταλλάξεις στο γονίδιο της δυστροφίνης





Θήλεα με τυπική εικόνα Duchenne

Χρωσωμική ανακατάταξη ή
χρωσωμική έλλειψη
Μονογονεϊκή δισωμία του X

Ανάγκη για χρωσωμικό
έλεγχο υψηλής ανάλυσης (FISH)

Φορείς που εμφανίζουν συμπτώματα

19% -ετεροζυγώτες DMD 14% -
ετεροζυγώτες BMD

Ατυπη αδρανοποίηση του X
χρωμοσώματος

XO Σύνδρομο Turner.

Χρωσωμικές μεταθέσεις

Γενετική συμβουλευτική DMD/BMD

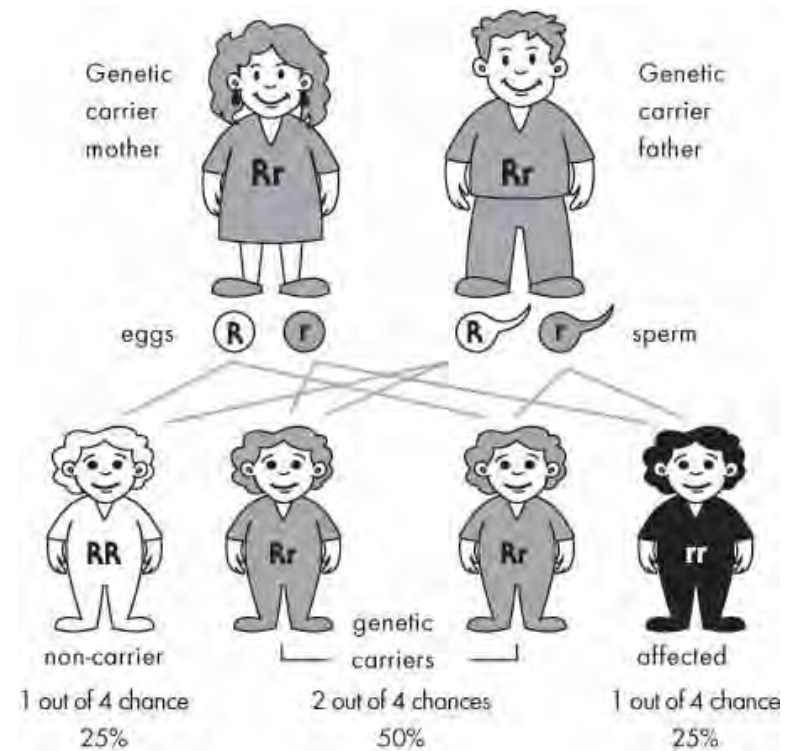
- **Κίνδυνος επανεμφάνισης:**
- **μητέρα φορέας-**
 - 50% πιθανότητα αγόρι να πάσχει
 - 50% πιθανότητα κορίτσι να είναι φορέας
- **μητέρα δεν φέρει την μετάλλαξη –**
 - 10-30% να έχει επόμενο αγόρι με Duchenne λόγω γαμετικού μωσαικισμού
- **Πατέρας BMD-**
 - όλα τα αγόρια πάσχουν ενώ όλα τα κορίτσια είναι φορείς
- **Εφαρμογή κλασικού προγεννητικού ελέγχου-** προεμφυτευτικής διάγνωσης
- **Ανίχνευση φορέων με ανάλυση DNA**

Μυϊκή δυστροφία Duchenne

- Ακριβής διάγνωση με τη βοήθεια της μοριακής γενετικής ανάλυσης
- Γενετική συμβουλευτική:
 - α) οικογενειακός προγραμματισμός και βοήθεια αλλά και β) ενδεχόμενη προσωποποιημένη θεραπεία ανάλογα με το είδος μετάλλαξης
- Νέες μοριακές θεραπευτικές προσεγγίσεις: γονιδιακή θεραπεία με φορείς, exon-skipping, Ataluren

Προσωπομοβραχιόνιος μυική δυστροφία (FSHD)

- Αυτοσωμικός επικρατής τύπος
1/20000 γεννήσεις
- Γονίδιο FSHD1 στο 4q35-
έλλειψη επαναλαμβανόμενων
αλληλουχιών μήκους 3.3kb
(D4Z4) 1-10 επαναλήψεις –
Φυσιολογικός φαινότυπος,
γκρίζα ζώνη, 10-100
επαναλήψεις-ασθενείς
- 5% οικογενειών δεν δείχνουν
γενετική σύνδεση με αυτή τη
θέση



Ειδικά προβλήματα στην FSHD

- **Ελαττωμένη διεισδυτικότητα** (95% άρρενα και 69% θήλεα) και μειωμένη εκφραστικότητα στα θήλεα
- **Μωσαικισμός**: οι περισσότερες σποραδικές περιπτώσεις παρουσιάζουν μωσαϊκισμό-σχέση μεταξύ αριθμού επαναλήψεων-σοβαρότητας νόσου-αριθμού κυττάρων που φέρουν τα παθολογικά αλληλόμορφα. Θήλεα μωσαϊκά δε νοσούν ενώ άρρενα μωσαϊκά συνήθως πάσχουν
- **Φαινόμενο επίσπευσης**: Μέσος όρος ηλικίας έναρξης συμπτωμάτων είναι μικρότερος σε κάθε γενιά παρά το γεγονός ότι το μέγεθος της επανάληψης παραμένει αμετάβλητο από γενιά σε γενιά
- **Ετερογένεια** φαινοτυπική ενδο- και εξω-οικογενειακή

Εκτίμηση κινδύνου επανεμφάνισης FSHD

- **Αδέλφια πάσχοντος** έχουν 10% πιθανότητα να πάσχουν εάν οι γονείς είναι υγιείς λόγω πιθανού μωσαϊκισμού γαμετικών κυττάρων και 50% εάν ένας γονέας είναι προσβεβλημένος
- **Παιδιά πάσχοντος** έχουν 50% πιθανότητα να φέρουν το μεταλλαγμένο γονίδιο

Ζωνιαίες μυικές δυστροφίες

LGMDs

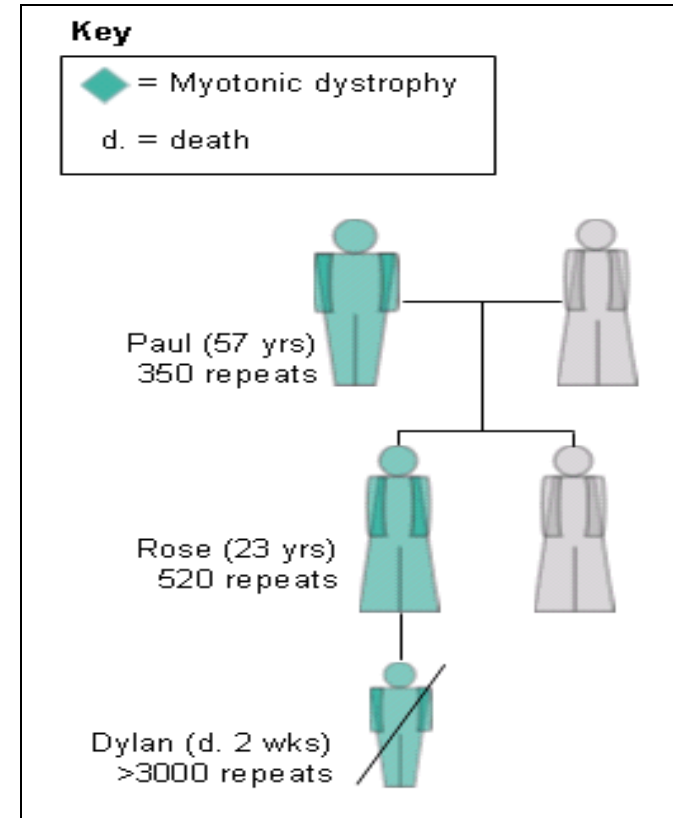
- **Αυτοσωμικός επικρατής τύπος:** LGMD1A, LGMD1B, LGMD1C – myotilin (5q31), LaminA/C (1q21.2), caveolin 3 (3p25)
- **Αυτοσωμικός υπολειπόμενος τύπος:** -
sarcoglycanopathies (70%-παιδική ηλικία, 10%-
ενηλικίωση) alpha(17), beta(20) gamma(13) sarcoglycan
calpainopathies (10%) calpain 3 (15q31)
Dysferinopathies (10%) Dysferin (2p13)

Γενετική συμβουλευτική LGMDs

- Η μεγάλη φαινοτυπική και γενετική ετερογένεια και η δυσκολίες στην ακριβή διάγνωση αλλά και τον τύπο κληρονόμησης για κάθε οικογένεια την κάνουν ιδιαίτερα πολύπλοκη
- Προγεννητική διάγνωση γίνεται σε οικογένειες όπου η αιτιοπαθογόνες μεταλλάξεις έχουν διαπιστωθεί

Μυοτονική δυστροφία

- Αυτοσωματικός επικρατής τύπος (5-10/100000)
- Ενδοοικογενειακή φαινοτυπική ετερογένεια
- Επέκταση τρινουκλεοτιδίου CTG στην 3' αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου DMPK(Dystrophin Myelin Proteinase kinase) 19q13.3
- 5-36 επαναλήψεις στο φυσιολογικό πληθυσμό, έως 50 επαναλήψεις στους ασθενείς με ήπια συμπτώματα, ενώ έως χιλιάδες σε ασθενείς με σοβαρή συμπτωματολογία
- Συσχέτιση γονοτύπου με φαινότυπο (ηλικία έναρξης – βαρύτητα-καρδιακή συμμετοχή)



	DMPK gene CTG Repeats	Onset	Clinical Findings
Paul	350	3 rd decade	Myotonia, weak facial muscles, general muscle weakness
Rose	520	2 nd decade	Myotonia, weak facial muscles, general muscle weakness
Dylan	>3000	Prenatal	Severe weakness, respiratory failure

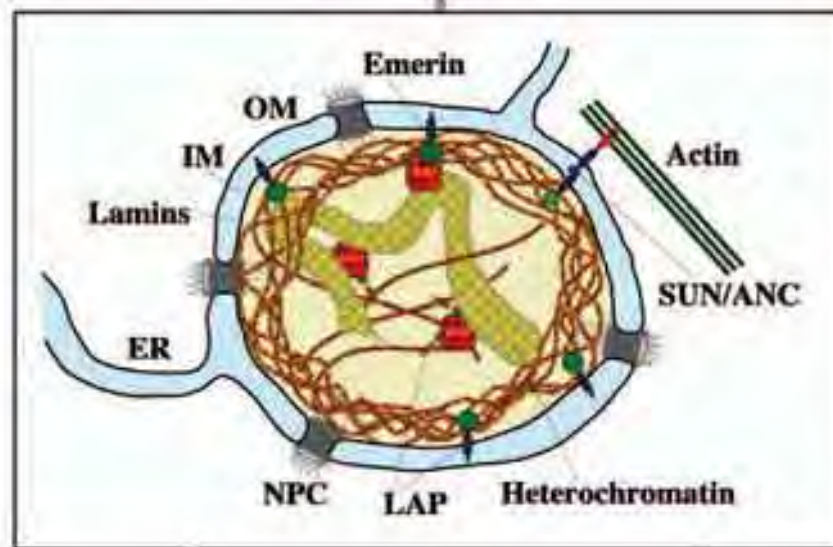
Γενετική συμβουλευτική στη μυοτονική δυστροφία

- Φαινόμενο επίσπευσης
- Ασθενείς μητέρες έχουν 30% πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί με συγγενή μυοτονική δυστροφία ανάλογα με τον αριθμό επαναλήψεων που φέρουν
- Αδέλφια πάσχοντος παιδιού από συγγενή μυοτονική δυστροφία που έχουν περάσει την παιδική ηλικία έχουν χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου



Μυϊκή δυστροφία Emery-Dreifuss

- Χ-φυλοσύνδετη (1/100000)– Emerin
- Αυτοσωμική επικρατής / υπολειπόμενη, Lamin A/C



Συγγενείς μυικές δυστροφίες

- Αυτοσωμικός υπολειπόμενος τύπος (1/38000)
- **Merosin(-)**: μεταλλάξεις στην α2 αλυσίδα γονιδίου λαμινίνης (LAMA2) 6q22-q23
- **Merosin(+)**:
 - i) **Rigid spine syndrome** -selenoprotein N-1 1p35-p36
 - ii) **Ullrich** collagen VI
 - iii) **Fukuyama** fukutin 9q31-q33
 - iv) **Muscle-eye-brain disease** O-mannoside-N-acetylglucosaminyltransferase1 (POMGnT1) 1p32p34
 - v) **Walker-Warburg** O-mannosyltransferase1 (POMT1)

Γενετική συμβουλευτική CMDs

- **Αδέλφια ασθενούς** : 25% πιθανότητα να πάσχουν
- **Παιδιά ασθενούς** : όλα είναι φορείς ενώ ο κίνδυνος επανεμφάνισης της νόσου είναι μικρότερος του 1%

Συγγενείς μυοπάθειες (CMS)

- **Νόσος κεντρικού πυρήνα:** αυτοσωμική κυρίαρχη (Ryanodine receptor gene RYR1)
- **Ινομύδης μυοπάθεια:** αυτοσωμική κυρίαρχη (Metanviculin, myotilin, ZASP)
- **Μυοπάθεια νημαλίνης:** αυτοσωμική κυρίαρχη (α -tropomyosin2,3, α -actin, nebulin, troponinT)
- **Μυοσωληναριακή μυοπάθεια :** Χ-φυλοσύνδετη (MTM1 gene)

Gene panels -NGS

- **ABRN02: Neuronal Migration Disorder (50 Genes)**

- CTB, ACTG1, ARFGEF2, ARX, B3GALNT2, B3GNT1, COL4A1, DCHS1,
- DCX, DYNC1H1, EMX2, EOMES, FAT4, FH, FKRP, FKTN, FLNA, GMPPB,
- GPR56, IER3IP1, ISPD, KIF2A, KIF5C, LAMA2, LAMC3, LARGE, MED12,
- MEF2C, PAFAH1B1, PIK3CA, PIK3R2, POMGNT1, POMGNT2, POMK,
- POMT1, POMT2, RAB18, RAB3GAP1, RAB3GAP2, RELN, RTTN, SNAP29,
- TMEM5, TUBA1A, TUBA8, TUBB2B, TUBB3, TUBG1, VLDLR, WDR62

- **Neuromuscular Disorders (NMD) Panel**

- Sequence Analysis and Exon-Level Deletion/Duplicati
- on Testing of 80 Genes
- Neuromuscular Disorders Panel Gene List: ACTA1 ANO5 ATP2A1 B3GALNT2 B3GNT1* BAG3
- BIN1 BICD2 CACNA1S CAPN3 CAV3 CFL2 CHKB CLCN1 CNTN1 COL6A1 COL6A2 COL6A3
- CRYAB DA G1 DES DMD DNAJB6 DNM2 DPM1 DPM2 DPM3 DYNC1H1 DYSF EMD FHL1
- FKRP FKTN FLNC GAA GMPPB GNE IGHMBP2 ISPD ITGA7 KBTBD13 KLHL40 LAMA2
- LAMP2 LARGE LDB3 LMNA MEGF10 MTM1 MYH7 MYOT NEB PHKA1 PLEC PLEKHG5
- POMGNT1 POMT1 POMT2 PYG RYR1 SCN4A SEPN1 SGCA SGCB SGCD SGCG SIL1
- SYNE1 TCAP TME M5 TNNI2 TNNT1 TNPO3 TPM2 TPM3 TRIM32 TRPV4 TTN UBA1 RK1
- No deletion/duplication testing of the B3GNT1 gene

Ρόλος της μοριακής γενετικής ταξινόμησης- Προσωποκεντρική ιατρική

- Η βελτίωση μοριακής γενετικής τυποποίησης ασθενειών θα οδηγήσει σε κλινικές μελέτες βασιζόμενες στην καλύτερη κατανόηση της γενετικής βάσης των νοσημάτων
- Νέα θεραπευτικά σκευάσματα να αναγνωρισθούν ως ασφαλή και αποτελεσματικά και να εγκριθούν για συγκεκριμένους υποτύπους των ασθενών που φέρουν ειδικούς γενετικούς δείκτες



Σύγχρονες και μελλοντικές εξελίξεις

- Η παροχή υπηρεσιών γενετικής υψηλού επιπέδου (εργαστηριακές και θεωρητικές)
- Ανάπτυξη τεχνολογίας: Screening για το γενετικό-γονιδιακό προφίλ ατόμου και μη επεμβατικές τεχνικές
- Εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση



Επίλογος

- Τα οφέλη του γενετικού ελέγχου για το άτομο, την οικογένεια και το κοινωνικό σύνολο ποικίλλουν από απλή πληροφόρηση έως σωτηρία με έγκαιρη επέμβαση σε ορισμένες περιπτώσεις
- Προληπτική ιατρική βασισμένη στο γονιδίωμα-Genome guided preventive medicine
- Θεσμικό πλαίσιο προστασίας γενετικών δεδομένων

