

Μεταλλάξεις

• Το γενετικό υλικό μπορεί να υποστεί μεταλλάξεις με διάφορους τρόπους. Οι αλλαγές στην αλληλουχία του DNA που δημιουργούν συνήθως ένα διαφορετικό φαινότυπο, χωρίς αυτό να είναι πάντα απαραίτητο, ονομάζονται **μεταλλάξεις**.

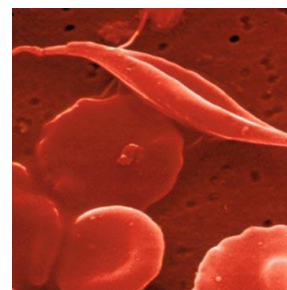
• Οι μεταλλάξεις, σε σχέση με την έκταση της αλλαγής, διακρίνονται σε : γονιδιακές και χρωμοσωμικές. Αν η μετάλλαξη αφορά μικρό αριθμό βάσεων στις οποίες συμβαίνει αντικατάσταση, προσθήκη ή έλλειψη βάσης, τότε ονομάζεται **γονιδιακή μετάλλαξη**. Αν η μετάλλαξη αφορά αλλαγές σε μεγαλύτερο τμήμα του χρωμοσώματος ονομάζεται **χρωμοσωμική ανωμαλία**.

• Οι μεταλλάξεις συμβάλουν στη δημιουργία γενετικής ποικιλότητας στον πληθυσμό και ευθύνονται για πολλές κληρονομικές ασθένειες και πολλές περιπτώσεις καρκίνου. Μεταλλάξεις μπορεί να συμβούν σε οποιοδήποτε σωματικό ή γεννητικό κύτταρο, όμως μόνο οι μεταλλάξεις στα γεννητικά κύτταρα μπορεί να μεταβιβαστούν από τη μια γενιά στην επόμενη. Αυτό δε σημαίνει ότι οι σωματικές μεταλλάξεις είναι λιγότερο σημαντικές για την υγεία αφού αποτελούν και την πλειονότητα των μεταλλάξεων σε έναν οργανισμό των περίπου 10^{13} σωματικών κυττάρων.

Μελέτη δρεπανοκυτταρικής αναιμίας

• Το 1949, ο Linus Pauling και οι συνεργάτες του, ανακάλυψαν ότι η αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων ατόμων, η HbA, που αποτελείται από 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες - 2 α και 2 β - διέφερε στα φυσιολογικά άτομα σε σχέση με εκείνα που έπασχαν από **δρεπανοκυτταρική αναιμία** (η πρώτη ασθένεια που βρέθηκε να είναι αποτέλεσμα γονιδιακής μετάλλαξης).

• Η διαφορά εντοπίζεται στο 6^ο αμινοξύ της β -πολυπεπτιδικής αλυσίδας, όπου το γλουταμινικό οξύ αντικαταστάθηκε από βαλίνη. Η μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη συμβολίζεται σαν HbS. Η αλλαγή στην ακολουθία των αμινοξέων είναι αποτέλεσμα γονιδιακής μετάλλαξης στην τριπλέτα που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ, δηλαδή στην κωδική αλυσίδα του DNA αλλάζει μια βάση και το κωδικόνιο GAG, (CTC στη μη κωδική και GAG στο mRNA) που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ, αντικαθίσταται από το κωδικόνιο GTG (CAC στη μη κωδική και GUG στο mRNA) που κωδικοποιεί τη βαλίνη. Η μετάλλαξη αυτή οδηγεί σε αλλαγή στη στερεοδιάταξη της αιμοσφαιρίνης με αποτέλεσμα την αλλαγή της μορφής των ερυθροκυττάρων που σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου παίρνουν χαρακτηριστικό δρεπανοειδές σχήμα. Τα



a

1	5	10	15	20
VAL-LEU-SER-PRO-ALA-ASP-LYS-THR-ASN-VAL-LYS-ALA-ALA-TRP-GLY-LYS-VAL-GLY-ALA-HIS-	25	30	35	40
21	25	30	35	40
ALA-GLY-GLU-TYR-GLY-ALA-GLU-ALA-LEU-GLU-ARG-MET-PHE-LEU-SER-PHE-PRO-THR-THR-LYS-	45	50	55	60
41	45	50	55	60
THR-TYR-PHE-PRO-HIS-PHE-ASP-LEU-SER-HIS-GLY-SER-ALA-GLN-VAL-LYS-GLY-HIS-GLY-LYS-	65	70	75	80
61	65	70	75	80
LYS-VAL-ALA-ASP-ALA-LEU-THR-ASN-ALA-VAL-ALA-HIS-VAL-ASP-ASP-MET-PRO-ASN-ALA-LEU-	85	90	95	100
81	85	90	95	100
SER-ALA-LEU-SER-ASP-LEU-HIS-ALA-HIS-LYS-LEU-ARG-VAL-ASP-PRO-VAL-ASN-PHE-LYS-VAL-	105	110	115	120
101	105	110	115	120
LEU-SER-HIS-CYS-LEU-LEU-VAL-THR-LEU-ALA-ALA-HIS-LEU-PRO-ALA-GLU-PHE-THR-PRO-ALA-	125	130	135	140
121	125	130	135	140
VAL-HIS-ALA-SER-LEU-ASP-LYS-PHE-LEU-ALA-SER-VAL-SER-THR-VAL-LEU-THR-SER-LYS-TYR-ARG				

b

1	5	10	15	20
VAL-HIS-LEU-THR-PRO-GLU-GLU-LYS-SER-ALA-VAL-THR-ALA-LEU-TRP-GLY-LYS-VAL-ASN-VAL-	25	30	35	40
21	25	30	35	40
ASP-GLU-VAL-GLY-GLY-GLU-ALA-LEU-GLY-ARG-LEU-LEU-VAL-VAL-TYR-PRO-TRP-THR-GLN-ARG-	45	50	55	60
41	45	50	55	60
PHE-PHE-GLU-SER-PHE-GLY-ASP-LEU-SER-THR-PRO-ASP-ALA-VAL-MET-GLY-ASN-PRO-LYS-VAL-	65	70	75	80
61	65	70	75	80
LYS-ALA-HIS-GLY-LYS-LYS-VAL-LEU-GLY-ALA-PHE-SER-ASP-GLY-LEU-ALA-HIS-LEU-ASP-ASN-	85	90	95	100
81	85	90	95	100
LEU-LYS-GLY-THR-PHE-ALA-THR-LEU-SER-GLU-LEU-HIS-CYS-ASP-LYS-LEU-HIS-VAL-ASP-PRO-	105	110	115	120
101	105	110	115	120
GLU-ASN-PHE-ARG-LEU-LEU-GLY-ASN-VAL-LEU-VAL-CYS-VAL-LEU-ALA-HIS-HIS-PHE-GLY-LYS-	125	130	135	140
121	125	130	135	140
GLU-PHE-THR-PRO-PRO-VAL-GLN-ALA-ALA-TYR-GLN-LYS-VAL-VAL-ALA-GLY-VAL-ALA-ASN-	141	145		
141	145			
ALA-LEU-ALA-HIS-LYS-TYR-HIS				

δρεπανοκύτταρα εμποδίζουν τη φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος στα τριχοειδή αγγεία δημιουργώντας προβλήματα στο σπλήνα και τους πνεύμονες ενώ ταυτόχρονα καταστρέφονται ταχύτερα από τα φυσιολογικά με συνέπεια την εμφάνιση συμπτωμάτων αναιμίας.

- Ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο γονίδιο, το β^S . Τα άτομα αυτά παράγουν μόνο HbS και καθόλου HbA. Τα ετερόζυγα άτομα (φορείς) έχουν ένα φυσιολογικό β γονίδιο (β^S) και ένα μεταλλαγμένο (β^S) και δεν εμφανίζουν συμπτώματα της ασθένειας παρά μόνο σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης οξυγόνου (υψόμετρο >3000 m) οπότε προκαλείται δρεπάνωση.

Τύποι γονιδιακών μεταλλάξεων

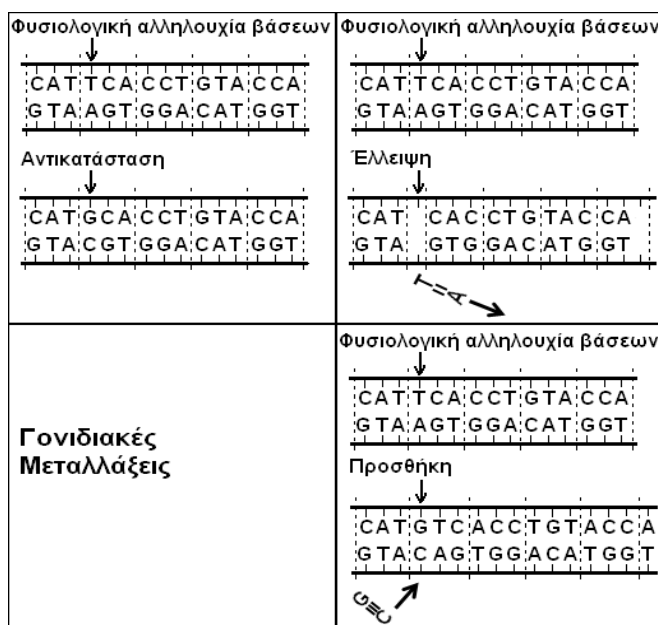
- Μια ασθένεια όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι αποτέλεσμα της αντικατάστασης μιας μόνο από τα δισεκατομμύρια βάσεων του DNA. Αλλαγή τέτοιου τύπου ονομάζεται **αντικατάσταση βάσης** και μπορεί να έχει ποικίλα αποτελέσματα στην πρωτεΐνη που παράγεται από το συγκεκριμένο γονίδιο. Αν η διαφορετική τριπλέτα που προέκυψε κωδικοποιεί το ίδιο αμινοξύ (προέκυψε συνώνυμο κωδικόνιο) δεν αλλάζει η ακολουθία αμινοξέων στην παραγόμενη πρωτεΐνη.

- Στις πιο πολλές περιπτώσεις όμως, αντικατάσταση βάσης δημιουργεί τριπλέτα που κωδικοποιεί διαφορετικό αμινοξύ και επομένως αλλαγμένη πρωτεΐνη. Εφόσον το διαφορετικό αμινοξύ βρίσκεται στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου ή κοντά σ' αυτό τότε η ενεργότητά του (ικανότητα κατάλυσης αντιδράσεων) ελαττώνεται ή μηδενίζεται. Σε άλλα είδη πρωτεϊνών η αλλαγή στη δομή τους οδηγεί σε αλλαγή της λειτουργίας τους, όπως στη δρεπανοκυτταρική αναιμία. Άλλοτε πάλι η αντικατάσταση μιας βάσης μπορεί να μετατρέψει ένα κωδικόνιο σε κωδικόνιο λήξης με αποτέλεσμα τον τερματισμό της σύνθεσης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις καταστρέφεται η λειτουργικότητά της.

- Άλλος τύπος γονιδιακής μετάλλαξης είναι η **προσθήκη** ή **έλλειψη βάσεων**. Αλλαγές στον αριθμό των βάσεων έχουν σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση μεταλλαγμένων φαινοτύπων. Η προσθήκη ή έλλειψη διαδοχικών βάσεων σε οποιοδήποτε πολλαπλάσιο του τρία δημιουργεί αντίστοιχα προσθήκη ή έλλειψη ενός ή περισσότερων αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα, κάτι που μπορεί να αλλάξει τη λειτουργικότητά της. Αν όμως ο αριθμός βάσεων είναι διαφορετικός του 3 ή πολλαπλασίων του, τότε η αλληλουχία των αμινοξέων δεν μοιάζει αρκετά με την αρχική.

Οι μεταλλάξεις δεν είναι πάντα βλαβερές

- Μερικές μεταλλάξεις εμφανίζουν πλεονεκτήματα και συμβάλουν στη γενετική ποικιλότητα και την εξέλιξη.



• Οι περισσότερες μεταλλάξεις θεωρούνται επιβλαβείς επειδή έχουν σοβαρές επιπτώσεις. Πολλές μεταλλάξεις όμως δεν είναι επιβλαβείς και λέγονται **ουδέτερες**. Π.χ. μεταλλάξεις που οδηγούν σε αλλαγή μόνο ενός αμινοξέος πιθανόν να έχουν ελάχιστη επίδραση στη στερεοδιάταξη και τη λειτουργικότητα μιας πρωτεΐνης. Οι αλλαγές που συμβαίνουν σε ένα γονίδιο και δεν οδηγούν σε αλλαγή της αλληλουχίας των αμινοξέων της δημιουργούμενης πρωτεΐνης, λόγω εκφυλισμού του γενετικού κώδικα, ονομάζονται **σιωπηλές μεταλλάξεις**. Αλλαγές στην αλληλουχία των βάσεων παρατηρούνται τόσο σε εξώνια όσο και σε εσώνια.

Παράγοντες που προκαλούν μεταλλάξεις

• Μεταλλάξεις που εμφανίζονται απότομα σε έναν πληθυσμό λέγονται αυτόματες και θεωρείται ότι προέρχονται από λάθη κατά την αντιγραφή του DNA ή κατά τον διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων.

• Πολλοί τύποι μεταλλάξεων προκαλούνται από παράγοντες του περιβάλλοντος που ονομάζονται μεταλλαξογόνοι, όπως διάφορες χημικές ουσίες (φορμαλδεΐδη, μερικές χρωστικές, αρωματικοί κυκλικοί υδρογονάνθρακες, καφεΐνη κ.ά.) και διάφοροι τύποι ακτινοβολιών (X, γ, κοσμική και υπεριώδης). Πολλές από τις ουσίες αυτές βρίσκονται σε γεωργικά, βιομηχανικά και φαρμακευτικά προϊόντα.

• Ένα κύτταρο για να διατηρήσει σταθερή την αλληλουχία των βάσεων υπερπηδώντας τις αλλαγές από τους μεταλλαξογόνους παράγοντες, περιέχει πολλά ένζυμα που αναγνωρίζουν τις βλάβες και επιδιορθώνουν το DNA. Πάνω από το 99,9 % των λαθών της αντιγραφής επιδιορθώνονται μ' αυτόν τον τρόπο.

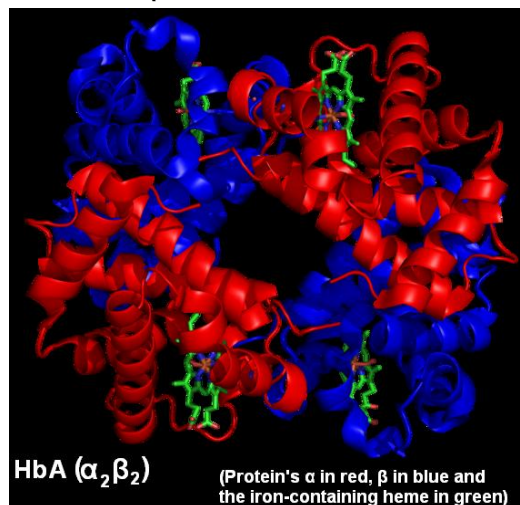
Ασθένειες αποτέλεσμα μεταλλάξεων

Οι περισσότερες από τις ασθένειες του ανθρώπου που οφείλονται σε μεταλλάξεις δεν είναι αποτέλεσμα μόνο ενός τύπου μεταλλάξεων αλλά αποτέλεσμα αντικαταστάσεων, ελλείψεων ή προσθηκών διαφορετικού αριθμού βάσεων με αποτέλεσμα τη μεγάλη ετερογένεια των συμπτωμάτων μεταξύ ατόμων που πάσχουν από την ίδια ασθένεια.

Γενετικές διαταραχές των ανθρώπινων αιμοσφαιρινών

• Τα ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχουν την πρωτεΐνη, αιμοσφαιρίνη. Κάθε μόριό της έχει σφαιρικό σχήμα και αποτελείται από 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες ανά 2 όμοιες, καθεμιά από τις οποίες συνδέεται με μία μονάδα αίμης. Η αιμοσφαιρίνη του ενήλικου διαφέρει από αυτές του εμβρύου. Η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη F (HbF) έχει σύσταση $\alpha_2\gamma_2$, ενώ αυτή των ενηλίκων είναι η HbA με σύσταση $\alpha_2\beta_2$ και ανιχνεύονται επίσης μικρές ποσότητες της HbA₂ με σύσταση $\alpha_2\delta_2$ μαζί με πολύ μικρά ποσά (<1 %) της HbF.

• Τα γονίδια που κωδικοποιούν τις αλυσίδες των αιμοσφαιρινών εμφανίζουν μεταλλάξεις που οδηγούν σε αιμοσφαιρινοπάθειες. Στο γονίδιο της πολυπεπτιδικής αλυσίδας β βρέθηκαν πάνω από 300 διαφορετικές μεταλλάξεις.



Αν μια μετάλλαξη επηρεάζει αμινοξέα σημαντικά για τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης, όπως αυτά κοντά στην περιοχή πρόσδεσης με την αίμη, τότε δημιουργείται σοβαρό πρόβλημα. Υπάρχουν όμως και μεταλλάξεις που περνούν απαρατήρητες ή δημιουργούν ήπια αναιμία και τέτοιες αφορούν περιοχή του μορίου που δεν είναι σημαντική για τη λειτουργία του μορίου.

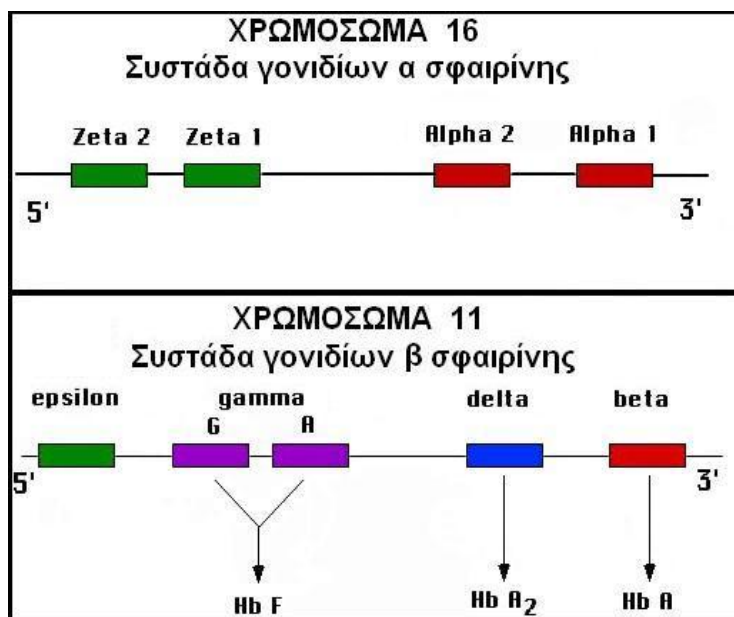
Ανθρώπινες Αιμοσφαιρίνες		
Εμβρυονικές	Εμβρύου	Ενηλίκου
Hb Gower 1 - $\zeta_2\varepsilon_2$		Hb A - $\alpha_2\beta_2$
Hb Gower 2 - $\alpha_2\varepsilon_2$	Hb F - $\alpha_2\gamma_2$	
Hb Portland - $\zeta_2\gamma_2$		Hb A ₂ - $\alpha_2\delta_2$

- Μία από τις σοβαρότερες αιμοσφαιρινοπάθειες είναι η θαλασσαιμία που οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση είτε των α είτε των β αλυσίδων προκαλώντας την α -θαλασσαιμία ή την β -θαλασσαιμία. Η **β -θαλασσαιμία** έχει μεγάλη ετερογένεια διότι προκαλείται από πολλά διαφορετικά είδη γονιδιακών μεταλλάξεων (αντικαταστάσεις, ελλείψεις και προσθήκες βάσεων) άρα εμφανίζονται διαφορετικά συμπτώματα ως προς τη βαρύτητά τους μεταξύ των διαφόρων ατόμων ανάλογα με το είδος της μετάλλαξης που τα προκαλεί (από σοβαρή αναιμία με παντελή έλλειψη της β αλυσίδας και συνεπώς της HbA, μέχρι ελαφρά αναιμία με ελαττωμένη σύνθεση β -αλυσίδας και άρα μικρά ποσά HbA).

- Ομόζυγα άτομα με β -θαλασσαιμία έχουν σοβαρή αναιμία που αντιμετωπίζεται με συχνές μεταγγίσεις αίματος που όμως οδηγούν σε υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο και αντιμετωπίζονται με φαρμακευτική αγωγή αποσιδήρωσης. Στα ομόζυγα άτομα υπάρχει συνήθως αύξηση της HbF για υποκατάσταση της λειτουργίας της HbA. Τα ετερόζυγα άτομα (φορείς) εμφανίζουν ήπια αναιμία και αυξημένη σύνθεση HbA₂ (δείκτης διάγνωσης). Η ασθένεια κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο οπότε όταν και οι 2 γονείς είναι φορείς η συχνότητα εμφάνισης της β -θαλασσαιμίας στους απογόνους είναι 25 %.

- Η συχνότητα των ετερόζυγων ατόμων με δρεπανοκυτταρική αναιμία ή β -θαλασσαιμία είναι αυξημένη στις χώρες της Μεσογείου, Δυτικής και Ανατολικής Αφρικής και Ν.Α. Ασίας όπου εμφανιζόταν ελονοσία. Αυτό οφείλεται στην ανθεκτικότητα των φορέων στην προσβολή από το πλασμάδιο της ελονοσίας επομένως η μετάλλαξη προσδίδει πλεονέκτημα ως προς την ελονοσία και παρέχει αυξημένη πιθανότητα επιβίωσης και αναπαραγωγής.

- Τα γονίδια που κωδικοποιούν την α αλυσίδα είναι διπλά, δηλαδή υπάρχουν 2 γονίδια α σε κάθε ομόλογο χρωμόσωμα. Η α -θαλασσαιμία είναι αποτέλεσμα ελλείψεων ολόκληρου του γονιδίου που κωδικοποιεί την α αλυσίδα, δηλαδή σε κάθε άτομο αντί των 4 γονιδίων α μπορεί να λείπει 1, 2, 3 ή και τα 4 γονίδια α . Όσο περισσότερα γονίδια α απουσιάζουν τόσο βαρύτερα είναι τα συμπτώματα. Η έλλειψη των γονιδίων α επηρεάζει όλες τις ανθρώπινες αιμοσφαιρίνες.



Μεταλλάξεις σε γονίδια ενζύμων δημιουργούν διαταραχές μεταβολισμού

- Οι μεταβολικές οδοί ακολουθούν ορισμένα στάδια καθένα από τα οποία ελέγχεται από κάποιο ένζυμο. Περιγράφηκαν πάνω από 200 διαταραχές στο μεταβολισμό που αφορούν τη λειτουργικότητα ενζύμων με χαρακτηριστικότερες τις κληρονομικές ασθένειες του αλφισμού και της φαινυλκετονουρίας που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο.

- Η φαινυλκετονουρία (PKU) είναι ασθένεια που προκαλείται από έλλειψη του ενζύμου (υδρολάση της φαινυλαλανίνης, PAH) που στα φυσιολογικά άτομα μετατρέπει το αμινοξύ φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη με αποτέλεσμα τη συσσώρευση της φαινυλαλανίνης. Στα ομόζυγα άτομα για το υπολειπόμενο γονίδιο παρεμποδίζεται η φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των εγκεφαλικών κυττάρων με συνέπεια τη διανοητική καθυστέρηση. Αν η ασθένεια ανιχνευθεί νωρίς στη νεογνική ηλικία, η εμφάνιση των συμπτωμάτων αποφεύγεται με κατάλληλο διαιτολόγιο (περιορισμένη φαινυλαλανίνη)

- Ο αλφισμός οφείλεται στην έλλειψη ενζύμου (τυροσινάση) απαραίτητου στο σχηματισμό της μελανίνης (από τυροσίνη). Άτομα ομόζυγα που πάσχουν από αλφισμό έχουν έλλειψη χρωστικής στο δέρμα, τα μαλλιά και την ίριδα του οφθαλμού. Ο αλφισμός εμφανίζει ετερογένεια με παντελή έλλειψη ενεργότητας του ενζύμου μέχρι και μειωμένη ενεργότητα.

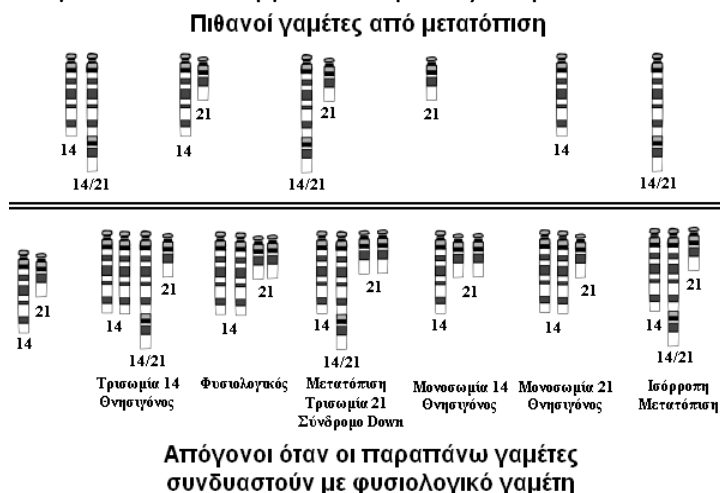
Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Οι μεγάλες σε έκταση αλλαγές αποτελούν τις **χρωμοσωμικές ανωμαλίες**. Η ανάλυσή τους έγινε δυνατή μετά την παρατήρηση και μελέτη των χρωμοσωμάτων. Οι αλλαγές στον αριθμό των χρωμοσωμάτων ονομάζονται **αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες**, ενώ οι αλλαγές στη δομή αποτελούν τις **δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες**. Οι αλλαγές αυτές έχουν σαν αποτέλεσμα την τροποποίηση του φαινοτύπου του ατόμου.

Αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες αποτέλεσμα λαθών στη μειωτική διαίρεση

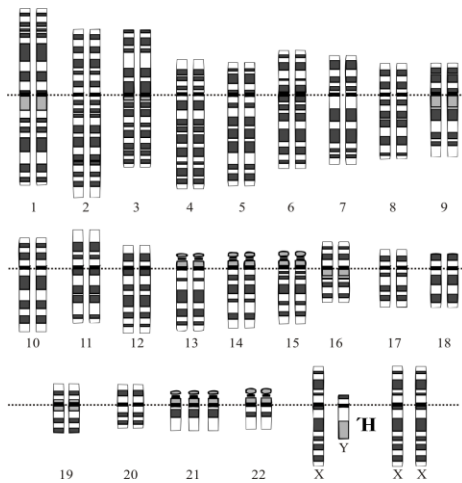
- Αν κατά τη διάρκεια της μειωτικής διαίρεσης δεν γίνει ομαλά ο διαχωρισμός των ομόλογων χρωμοσωμάτων ή των αδελφών χρωματίδων, φαινόμενο γνωστό σαν **μη διαχωρισμός**, τότε

δημιουργούνται γαμέτες με αριθμό χρωμοσωμάτων μεγαλύτερο ή μικρότερο του φυσιολογικού. Η γονιμοποίηση των μη φυσιολογικών γαμετών με φυσιολογικό γαμέτη οδηγεί σε ζυγωτό με λανθασμένη ποσότητα γενετικού υλικού, που δεν αναπτύσσεται φυσιολογικά. Τα άτομα που προκύπτουν και έχουν περίσσεια ή έλλειψη μικρού αριθμού χρωμοσωμάτων ονομάζονται **ανευπλοειδή**. Η απουσία ενός μόνο χρωμοσώματος ονομάζεται **μονοσωμία**, ενώ η ύπαρξη ενός επιπλέον **τρισωμία**. Η μονοσωμία είναι συνήθως θανατηφόρος, διότι τα χρωμοσώματα με τα γονίδια που περιέχουν (εξαιρέσει των φυλετικών) πρέπει να υπάρχουν 2 φορές για να υπάρχει σωστή ανάπτυξη.

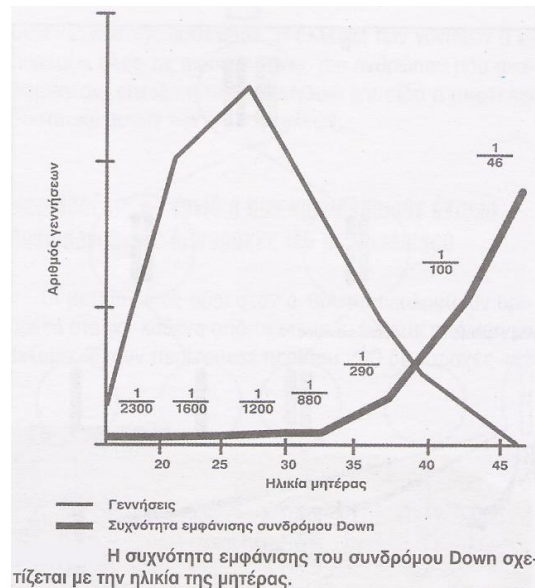


- Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες δημιουργούνται τόσο στα αυτοσωμικά ή όσο και στα φυλετικά χρωμοσώματα.

- Το **σύνδρομο Down** (Τρισωμία 21) είναι η συνηθέστερη αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία. Άτομα με σύνδρομο Down εμφανίζουν καθυστέρηση στην ανάπτυξη, χαρακτηριστικές δυσμορφίες στο πρόσωπο και διανοητική καθυστέρηση και έχουν στον καρυότυπο ένα επιπλέον χρωμόσωμα 21, αποτέλεσμα μη διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων του 21^{ου} ζεύγους κατά το σχηματισμό των γαμετών στη μείωση. Έτσι δημιουργείται ωάριο (σπανιότερα σπερματοζώαριο) με 2 χρωμοσώματα 21 το οποίο γονιμοποιούμενο με φυσιολογικό γαμέτη δημιουργεί ζυγωτό με τρισωμία 21. Η πιθανότητα γέννησης παιδιού με σύνδρομο Down σχετίζεται με την ηλικία της μητέρας (μητέρα 45 ετών έχει μεγαλύτερη πιθανότητα σε σχέση με μητέρα 19 ετών).



ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ DOWN

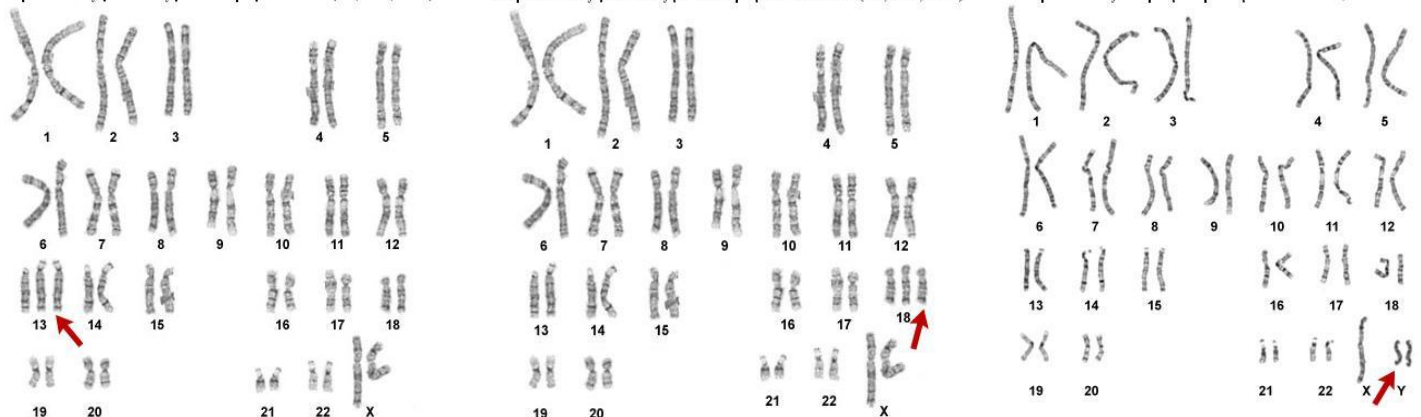


- Συχνές αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι η **τρισωμία 13** και **τρισωμία 18**. Τα άτομα που πάσχουν απ' αυτές εμφανίζουν βαρύτερα συμπτώματα από του συνδρόμου Down επειδή τα χρωμοσώματα 13, 18 είναι μεγαλύτερα από το 21 με περισσότερα γονίδια.

Καρυότυπος γυναίκας με σύνδρομο Patau (47, XX, +13)

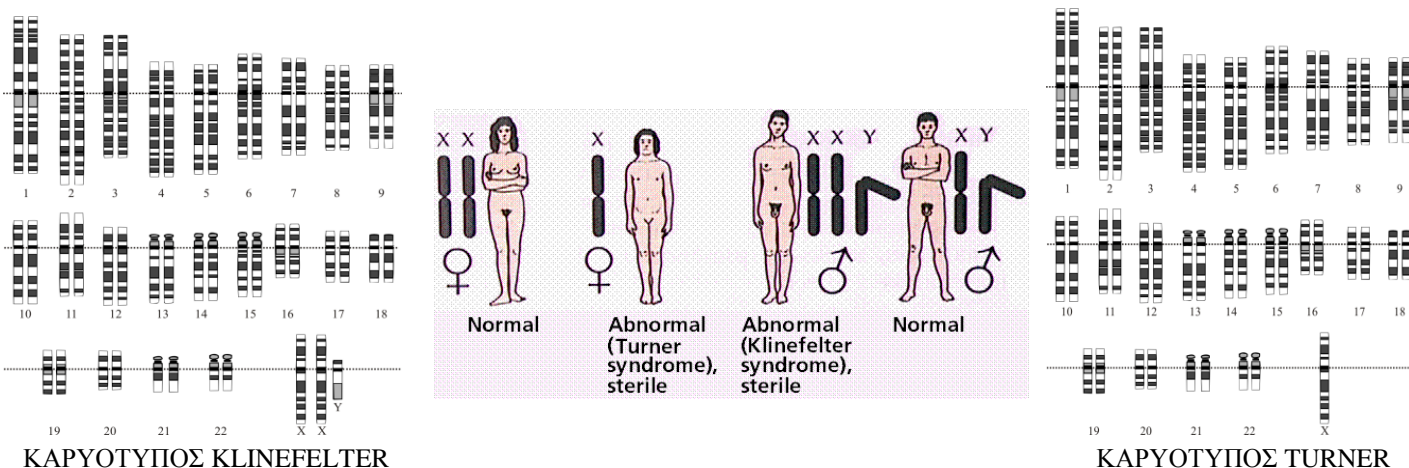
Καρυότυπος γυναίκας με σύνδρομο Edwards (47, XX, +18)

Καρυότυπος άντρα με τρισωμία XYY (47, XYY)



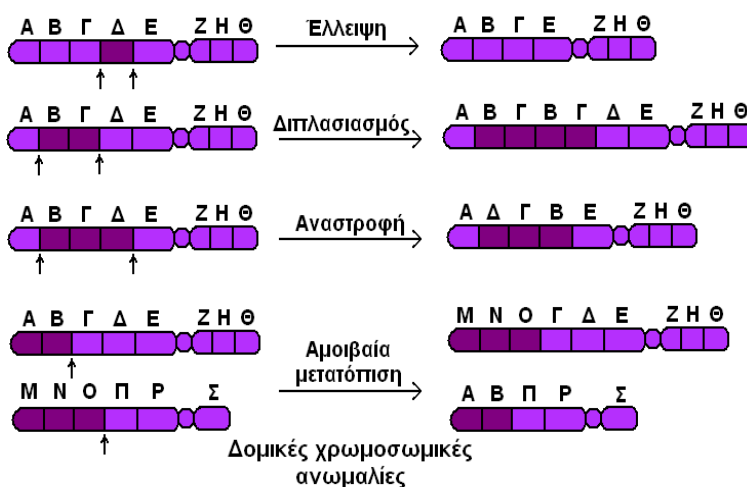
- Χαρακτηριστικά σύνδρομα από αριθμητικές ανωμαλίες στα φυλετικά χρωμοσώματα είναι το **σύνδρομο Klinefelter** και το **σύνδρομο Turner**. Άτομα με σύνδρομο Klinefelter έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων (44) και τρία φυλετικά, XXY, αντί του φυσιολογικού XY και έχουν εξωτερικά χαρακτηριστικά αρσενικού ατόμου είναι όμως στείρα. Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμφανίζονται μετά την εφηβεία.

• Άτομα που πάσχουν από **σύνδρομο Turner** έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων (44) και ένα μόνο φυλετικό, X (XO). Αυτή είναι η μοναδική μονοσωμία στον άνθρωπο. Τα άτομα αυτά δεν εμφανίζουν δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου, παρ' όλο που έχουν φαινότυπο θηλυκού ατόμου, είναι όμως στέρια.



Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες αλλάζουν τη μορφολογία των χρωμοσωμάτων

• Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι αλλαγές στη δομή ενός ή περισσότερων χρωμοσωμάτων και μπορεί να αφορούν μερικά γονίδια ή ένα μεγάλο τμήμα του χρωμοσώματος σαν αποτέλεσμα διάφορων μηχανισμών κατά τον κυτταρικό κύκλο. Η θραύση τμήματος από ένα ή περισσότερα χρωμοσώματα και η λανθασμένη κατόπιν επανένωσή του μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα έλλειψη, μετατόπιση ή άλλη αναδιάταξη των γονιδίων στο χρωμόσωμα.

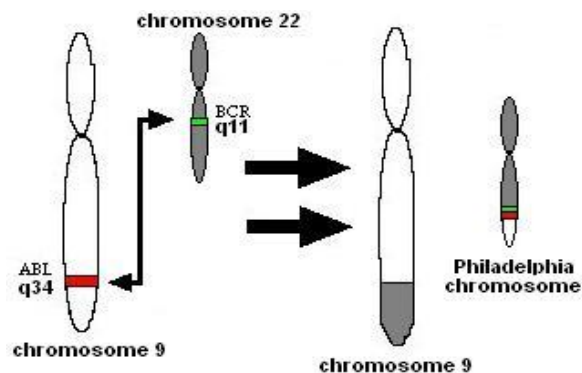


Οι δομικές αυτές ανωμαλίες έχουν σαν αποτέλεσμα την αλλαγή στην ποσότητα ή στη διάταξη της γενετικής πληροφορίας στα χρωμοσώματα και είναι αποτέλεσμα μεταλλαξογόνων παραγόντων (ακτινοβολίες, διάφορες χημικές ουσίες). Ανάλογα με τον τύπο της αλλαγής διακρίνουμε διάφορα είδη δομικών ανωμαλιών.

• Η **έλλειψη** είναι η απώλεια γενετικού υλικού. Το **σύνδρομο φωνή της γάτας (cri-du-chat)** οφείλεται σε έλλειψη τμήματος από το χρωμόσωμα 5 και ονομάστηκε έτσι γιατί το χαρακτηριστικό κλάμα των νεογέννητων που πάσχουν μοιάζει με το κλάμα της γάτας. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν διανοητική καθυστέρηση.

• Ο **διπλασιασμός** είναι η επανάληψη ενός χρωμοσωμικού τμήματος στο χρωμόσωμα. Η **αναστροφή** δημιουργείται από θραύσεις σε δύο διαφορετικά τμήματα ενός χρωμοσώματος και επανένωση του τμήματος που προέκυψε αφού αυτό πρώτα αναστραφεί με συνέπεια την αλλαγή στη διάταξη των γονιδίων στο χρωμόσωμα. Η **μετατόπιση** είναι αποτέλεσμα θραύσης ενός τμήματος του χρωμοσώματος και στη συνέχεια ένωσής του σε ένα άλλο μη ομόλογο χρωμόσωμα. Στις αμοιβαίες μετατοπίσεις έχουμε ανταλλαγή χρωμοσωμικών

τμημάτων ανάμεσα σε μη ομόλογα χρωμοσώματα, αλλά τα άτομα που τις φέρουν συνήθως εμφανίζουν φυσιολογικό φαινότυπο επειδή δεν χάνεται γενετικό υλικό. Ταυτόχρονα όμως εμφανίζουν κίνδυνο απόκτησης απογόνων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες επειδή κατά το ζευγάρωμα των χρωμοσωμάτων στη μειωτική διαίρεση προκύπτουν μη φυσιολογικοί γαμέτες. Για να διαπιστώσουμε τις δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι απαραίτητη η χρώση των χρωμοσωμάτων με τεχνικές που δημιουργούν ζώνες στο χρωμόσωμα, όπως ζώνες Giemsa.



Αμοιβαία μετατόπιση t(9;22),(q34;q22)

Μέθοδοι διάγνωσης γενετικών ασθενειών

- Η διάγνωση γενετικών ασθενειών βοηθά στον
 - Έγκαιρο εντοπισμό γενετικών ανωμαλιών στα εξεταζόμενα άτομα
 - Εντοπισμό των φορέων γενετικών ασθενειών
 - Προσδιορισμό πιθανότητας εμφάνισης μιας γενετικής ασθένειας στους απογόνους μιας οικογένειας στην οποία παρουσιάστηκε η ασθένεια
- Έγκαιρη διάγνωση γενετικής ασθένειας προσφέρει δυνατότητα σχεδιασμού της θεραπευτικής αγωγής για ελαχιστοποίηση των επιπλοκών της ασθένειας, όπως η φαινυλκετονουρία (PKU). Ο έλεγχος για τον εντοπισμό των φορέων, στις θαλασσαιμίες και την δρεπανοκυτταρική αναιμία, έχει σκοπό τον υπολογισμό των πιθανοτήτων δημιουργίας απογόνων που πάσχουν από τις ασθένειες αυτές. Τέλος στην περίπτωση διάγνωσης γενετικών ανωμαλιών κατά τη διενέργεια προγεννητικού ελέγχου, δίνει δυνατότητα διακοπής της κύησης.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΣΘΕΝΕΙΑ	ΜΕΘΟΔΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ
Ρετινοβλάστωμα	Καρυότυπος
PKU	Βιοχημικά
Κυστική ίνωση	PCR
Έλλειψη α ₁ -αντιθρυσίνης	PCR
Αιμορροφιλία Α	PCR
Αιμορροφιλία Β	PCR
Δρεπανοκυτταρική αναιμία	PCR
β-θαλασσαιμία	PCR
α-θαλασσαιμία	PCR

- Η διάγνωση τέτοιων γενετικών ασθενειών πραγματοποιείται με :
 - Μελέτη καρυότυπου κατά τον προγεννητικό έλεγχο
 - Διάφορες βιοχημικές δοκιμασίες
 - Ανάλυση αλληλουχίας βάσεων του DNA (μοριακή διάγνωση)
- Η εφαρμογή προγράμματος ελέγχου των νεογνών για την φαινυλκετονουρία μείωσε σημαντικά τις περιπτώσεις διανοητική καθυστέρησης από αυτή την ασθένεια. Ο έλεγχος γίνεται με τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της φαινυλαλανίνης στο αίμα νεογνών.
- Η παρατήρηση της μορφολογία των ερυθρών κυττάρων σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου οπότε τα ερυθροκύτταρα πάσχοντος ατόμου παίρνουν δρεπανοειδές σχήμα (δοκιμασία δρεπάνωσης) δίνει δυνατότητα διάγνωσης της ασθένειας. Επίσης υπάρχουν τεχνικές προσδιορισμού της HbS στα ερυθροκύτταρα και του εντοπισμού του γονιδίου β^s.

Γενετική καθοδήγηση

- Ειδικοί επιστήμονες δίνουν πληροφορίες σε μεμονωμένα άτομα ή ζευγάρια και

οικογένειες που πάσχουν από κάποια γενετική ασθένεια ή έχουν αυξημένες πιθανότητες να την εμφανίσουν ώστε να βοηθηθούν στη λήψη αποφάσεων για απόκτηση υγιών απογόνων.

- Ο επιστήμονας πρέπει να διαθέτει τα απαραίτητα στοιχεία που του επιτρέπουν να γνωρίζει τη συγκεκριμένη ασθένεια, τη συχνότητα εμφάνισής της, τον τρόπο που κληρονομείται, τις επιπτώσεις στα άτομα που πάσχουν, τους τρόπους αντιμετώπισης κ.ά. Έτσι αν διαπιστωθεί ότι δύο γονείς είναι ετερόζυγοι για το γονίδιο β^s, τότε ο σύμβουλος τους πληροφορεί ότι υπάρχει πιθανότητα 25 % να αποκτήσουν παιδί με δρεπανοκυτταρική αναιμία (ομόζυγο στο γονίδιο β^s).

- Αν υπάρχει αυξημένη πιθανότητα το έμβρυο να πάσχει από κάποια γενετική ανωμαλία, τότε είναι απαραίτητη η διενέργεια προγεννητικού ελέγχου, τα αποτελέσματα του οποίου μπορεί να οδηγήσουν τους γονείς σε διακοπή της κύησης.

- Γενετική καθοδήγηση μπορούν να ζητήσουν όλοι, όμως υπάρχουν ομάδες ατόμων που είναι απαραίτητο να απευθυνθούν σε ειδικούς προτού αποκτήσουν απογόνους, δηλαδή :

- Άτομα φορείς γενετικών ασθενειών
- Άτομα με οικογενειακό ιστορικό γενετικών ασθενειών
- Γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω
- Γυναίκες με πολλαπλές αποβολές.

Προγεννητικός έλεγχος εντοπίζει γενετικές ανωμαλίες

- Με την **αμνιοπαρακέντηση** λαμβάνεται από τον αμνιακό σάκο, με τη βοήθεια βελόνας, μικρή ποσότητα αμνιακού υγρού μέσα στο οποίο βρίσκονται εμβρυϊκά κύτταρα. Αυτά χρησιμοποιούνται για ανάλυση DNA και βιοχημική ανάλυση ορισμένων πρωτεϊνών και ενζύμων (π.χ. φαινυλκετονουρία). Μετά από καλλιέργεια, τα εμβρυϊκά αυτά κύτταρα χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών με τη μελέτη καρυότυπου. Η αμνιοπαρακέντηση πραγματοποιείται κατά την 12^η -16^η εβδομάδα της κύησης και μπορεί να ελέγξει περισσότερες από 100 γενετικές ανωμαλίες.

- Εναλλακτική μέθοδος προγεννητικού ελέγχου είναι η λήψη χοριακών λαχνών. Πραγματοποιείται την 9^η -12^η εβδομάδα της κύησης και περιλαμβάνει λήψη εμβρυϊκών κυττάρων από τις προεκβολές (λάχνες) του χόριου (εμβρυϊκή μεμβράνη που συμμετέχει στο σχηματισμό του πλακούντα). Τα κύτταρα αυτά χρησιμοποιούνται τόσο για καρυότυπο όσο και για βιοχημικές αναλύσεις και ανάλυση DNA.

- Η αμνιοπαρακέντηση δίνει δυνατότητα παρασκευής χρωμοσωμάτων καλύτερης ποιότητας ενώ αντίθετα η λήψη χοριακών λαχνών πιο έγκαιρη διάγνωση. Διάγνωση σοβαρών γενετικών ανωμαλιών οδηγεί σε ασφαλή διακοπή της κύησης.

Μεταλλάξεις γονιδίων που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (καρκίνος)

- Ο καρκίνος χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων ενός ιστού. Αυτά σχηματίζουν μάζες κυττάρων (καρκινικοί όγκοι) ή μεταναστεύουν στο αίμα όπως στις διάφορες μορφές λευχαιμίας. Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις καρκίνου προέρχονται από μεταλλάξεις γονιδίων σωματικών κυττάρων.

- Υπάρχουν δύο τύποι γονιδίων που σχετίζονται με καρκινογένεση. Τα **ογκογονίδια** και τα **ογκοκατασταλτικά γονίδια**. Σε γενετικό επίπεδο ο καρκίνος είναι αποτέλεσμα :

- Μετατροπής πρωτο-ογκογονιδίων σε ογκογονίδια

- Απουσία λειτουργικότητας των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και
- Αδρανοποίηση των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA
- Τα ογκογονίδια προέρχονται από γονίδια που υπάρχουν φυσιολογικά στο ανθρώπινο γονιδίωμα και ονομάζονται **πρωτο-ογκογονίδια**. Βρέθηκε ότι όλα τα πρωτο-ογκογονίδια έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική κυτταρική λειτουργία ενεργοποιώντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό όταν είναι απαραίτητος, π.χ. για την επούλωση τραυμάτων. Όμως διάφορα είδη μεταλλάξεων, από μεταλλαξογόνους παράγοντες, μετατρέπουν τα πρωτο-ογκογονίδια σε ογκογονίδια τα οποία υπερλειτουργούν και οδηγούν σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και δημιουργία καρκίνου. Η μετατροπή ενός πρωτο-ογκογονιδίου σε ογκογονίδιο μπορεί να είναι αποτέλεσμα γονιδιακής μετάλλαξης ή συνηθέστερα μετατόπισης.
 - Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση, καταστέλλοντάς την, όταν είναι απαραίτητο. Η αναστολή της δράσης τους, που είναι συνήθως αποτέλεσμα κυρίως έλλειψης γονιδίου, αφαιρεί από το κύτταρο τη δυνατότητα ελέγχου του πολλαπλασιασμού οδηγώντας σε καρκινογένεση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα ο καρκίνος του αμφιβληστροειδούς (ρετινοβλάστωμα) αποτέλεσμα έλλειψης ογκοκατασταλτικού γονιδίου.
 - Βλάβες στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA έχουν σαν αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου. Άτομα που πάσχουν από μελαγχρωματική ξηροδερμία εμφανίζουν πολλαπλάσια συχνότητα καρκίνων του δέρματος, σε περιοχές που εκτίθενται σε ηλιακή ακτινοβολία, σε σχέση με φυσιολογικά άτομα. Η ασθένεια δημιουργείται από ανικανότητα επιδιόρθωσης βλαβών που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία λόγω μετάλλαξης των γονιδίων που κωδικοποιούν τα επιδιορθωτικά ένζυμα.
 - Ο καρκίνος σχετίζεται με αλλαγές στο γενετικό υλικό αλλά δεν κληρονομείται σαν απλός Μεντελικός χαρακτήρας διότι είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η πολυπλοκότητα της ασθένειας οφείλεται στα εξής αίτια :
 - Σε σχέση με τις κληρονομικές ασθένειες, ο καρκίνος δεν προκαλείται από μία μετάλλαξη, αλλά από συσσώρευση αρκετών γενετικών αλλαγών στα κύτταρα. Οι μεταλλάξεις αυτές είναι αποτέλεσμα διαφόρων περιβαλλοντικών μεταλλαξογόνων παραγόντων (ακτινοβολία, χημικές ουσίες)
 - Στη δημιουργία κάθε είδους καρκίνου συμμετέχουν τόσο τα ογκογονίδια όσο και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου συμμετέχουν αρκετά γονίδια και των δύο τύπων που έχουν υποστεί μεταλλάξεις.

