

Κεφάλαιο 6

ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Μέρος 1^ο

Γενικά

Εισαγωγή

- Οι αλλαγές στην ακολουθία του DNA ονομάζονται «μεταλλάξεις».
- Μεταλλάξεις μπορούν να δημιουργηθούν με πολλούς διαφορετικούς τρόπους.
- Οι μεταλλάξεις μπορούν να χωριστούν σε κατηγορίες με βάση αρκετά διαφορετικά κριτήρια:

Διαφορές των Μεταλλάξεων

1. Έκταση

- i. «Γονιδιακές μεταλλάξεις» ονομάζονται αλλαγές σε μικρό αριθμό βάσεων που επηρεάζουν μόνο ένα (ή κανένα) γονίδιο.
- ii. «Χρωμοσωμικές ανωμαλίες» ονομάζονται οι μεταλλάξεις που επηρεάζουν μεγάλο τμήμα ενός χρωμοσώματος ή και ολόκληρα χρωμοσώματα

2. Κληρονομησιμότητα

- i. Οι μεταλλάξεις των *γεννητικών* κυττάρων μπορούν να μεταβιβαστούν στην επόμενη γενιά
- ii. Οι **σωματικές** μεταλλάξεις, που αποτελούν την πλειονότητα (αριθμός σωματικών κυττάρων ενήλικου ανθρώπου: 10^{13}), δεν κληρονομούνται αλλά είναι σημαντικές για την υγεία

Διαφορές των Μεταλλάξεων

3. Φαινότυπος

- Μια μετάλλαξη μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή του φαινότυπου ή όχι, ανάλογα με την επίδρασή της στην κωδικοποιούμενη(-ες) πρωτεΐνη(-ες)

4. Αποτέλεσμα

- Οι μεταλλάξεις ευθύνονται για
 - i. Τη δημιουργία γενετικής ποικιλότητας
 - ii. Πολλές κληρονομικές ασθένειες
 - iii. Πολλές περιπτώσεις καρκίνου

Γενικές Επιπτώσεις Μεταλλάξεων

● Οι γονιδιακές μεταλλάξεις μπορεί να είναι:

A. Επιβλαβείς

B. Ουδέτερες

C. Ωφέλιμες

Οι ωφέλιμες μεταλλάξεις είναι υπεύθυνες για τη:

- Γενετική ποικιλότητα
- Εξέλιξη των ειδών

● Μεταλλάξεις μπορούν να συμβούν και στις μη κωδικές περιοχές του DNA με παρόμοιο εύρος αποτελεσμάτων (δες πλαίσιο σ. 90).

Αιτίες Μεταλλάξεων

- ⦿ Οι μεταλλάξεις μπορούν να οφείλονται σε εξωτερικούς παράγοντες ή όχι.
- ⦿ Μεταλλάξεις που εμφανίζονται αιφνίδια (χωρίς εμφανές αίτιο) ονομάζονται αυτόματες. Αυτές οφείλονται σε λάθη:
 - Στην αντιγραφή του DNA ή
 - Στο διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων
- ⦿ Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν μεταλλάξεις ονομάζονται «μεταλλαξογόνοι»

Μεταλλαξογόνοι παράγοντες

- ◎ Ακτινοβολίες
 - Ακτινοβολία-Χ
 - Ακτινοβολία-γ
 - Κοσμική ακτινοβολία
 - Υπεριώδης ακτινοβολία
- ◎ Χημικές ουσίες
 - Φορμαλδεΐδη
 - Χρωστικές (ορισμένες)
 - Αρωματικοί υδρογονάνθρακες
 - Καφεΐνη
 - Και πολλές άλλες ουσίες που βρίσκονται σε κοινά γεωργικά, βιομηχανικά και φαρμακευτικά προϊόντα

Μέρος 2^ο

Γονιδιακές Μεταλλάξεις

Γονιδιακές Μεταλλάξεις

1. Αντικατάσταση Βάσης.

- Το νέο κωδικόνιο μπορεί να κωδικοποιεί για:
 - i. Το ίδιο αμινοξύ. Καμία επίπτωση (Σιωπηλή μετάλλαξη)
 - ii. Άλλο αμινοξύ
 - a. Αν το νέο αμινοξύ έχει παρόμοιες ιδιότητες με το αρχικό, η επίδραση στη στερεοδομή και στη λειτουργία της πρωτεΐνης μπορεί να είναι ελάχιστη
 - b. Αν το αμινοξύ βρίσκεται σε κρίσιμο σημείο, π.χ. στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου, ακόμη και μικρή αλλαγή μπορεί να ελαττώσει ή να μηδενίσει την ενεργότητα της πρωτεΐνης
 - c. Αν η αντικατάσταση οδηγήσει σε αλλαγή της δομής της πρωτεΐνης, θα επηρεάσει τη λειτουργία της (δες δρεπανοκυτταρική αναιμία)
 - iii. Κωδικόνιο λήξης
 - ✚ Πρόωρος τερματισμός της σύνθεσης της πρωτεΐνης καταστρέφει (σχεδόν) πάντα τη λειτουργικότητά της

Γονιδιακές Μεταλλάξεις

2. Προσθήκη ή έλλειψη βάσεων

- Αν ο αριθμός των βάσεων είναι:

i. 3 ή πολλαπλάσιό του

- ⇒ Προσθήκη ή έλλειψη ενός ή περισσότερων αμινοξέων
- ⇒ Πιθανή αλλαγή στερεοδομής και άρα λειτουργίας

ii. Όχι 3 ή πολλαπλάσιό του

- ⇒ Αλλαγή του πλαισίου ανάγνωσης από το σημείο αυτό και έπειτα.
- ⇒ Εντελώς διαφορετική δομή και μέγεθος πρωτεΐνης από το σημείο αυτό και έπειτα
- ⇒ Καταστροφή λειτουργικότητας

Μεταλλάξεις και Ασθένεια

- Οι επιβλαβείς μεταλλάξεις οδηγούν σε προβλήματα στη λειτουργία του οργανισμού.
- Διαφορετικές μεταλλάξεις μπορεί να προκαλούν την ίδια ασθένεια
 - ↳ Ετερογένεια συμπτωμάτων
- Η σταθερότητα της αλληλουχίας του DNA είναι απαραίτητη για τη ζωή.
 - Συσσώρευση μεταλλάξεων οδηγεί σε καρκίνο ή θάνατο (σε ατομικό επίπεδο) και στην εξαφάνιση του είδους (σε πληθυσμιακό επίπεδο).
 - Περισσότερο από 99,9% των μεταλλάξεων επιδιορθώνονται από τον μεγάλο αριθμό επιδιορθωτικών ενζύμων του κυττάρου.

Μεταλλάξεις Γονιδίων Ενζύμων

- Οι μεταβολικές οδοί είναι διαπλεγμένες σειρές απλών αντιδράσεων - σταδίων, κάθε ένα από τα οποία ελέγχεται από ένα ένζυμο (=πρωτεΐνη καταλύτης)
- Πάνω από 200 μεταλλάξεις που επηρεάζουν το μεταβολισμό (επηρεάζοντας συνήθως τη λειτουργικότητα κάποιου ενζύμου) είναι γνωστές
- Οι κληρονομικές ασθένειες που οφείλονται σε μεταλλάξεις ενζύμων κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο.

Μεταλλάξεις Οδοῦ Φαινυλαλανίνης

[εικ. 6.4]

⦿ ΦαινυλΚετονΟΥρία (PKU)

- Τα ομόζυγα άτομα έχουν πλήρη έλλειψη του ενζύμου που μετατρέπει τη φαινυλαλανίνη (αμινοξύ κοινό στις τροφές) σε τυροσίνη (που μπορεί να προσληφθεί και από την τροφή). Οι συνέπειες είναι πολλαπλές:
 - Συσσώρευση της φαινυλαλανίνης δημιουργεί προβλήματα στην ανάπτυξη και λειτουργία των νευρώνων του εγκεφάλου. Πρόληψη είναι δυνατή με δίαιτα φτωχή σε φαινυλαλανίνη, αλλά προϋποθέτει έγκαιρη διάγνωση.
 - Έλλειψη τυροσίνης μπορεί να οδηγήσει σε επιπλέον συμπτώματα (π.χ. μειωμένη μελανίνη που συντίθεται από τυροσίνη). Πρόληψη με δίαιτα πλούσια σε τυροσίνη.

⦿ Αλφισμός

- Έλλειψη του ενζύμου σύνθεσης της μελανίνης.
 - Έλλειψη της χρωστικής σε δέρμα, μαλλιά, κόρη οφθαλμού.
- Ετερογένεια συμπτωμάτων:
 - Παντελής έλλειψη ενεργότητας του ενζύμου και άρα μελανίνης ή
 - Μειωμένη ενεργότητα του ενζύμου (χαμηλά επίπεδα μελανίνης)

Αιμοσφαιρίνη

- Η κύρια πρωτεΐνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Σχήμα σφαιρικό
- 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες ανά πρωτεΐνη
- Μια ομάδα αίμης ανά πολυπεπτιδική αλυσίδα
- 3 είδη αιμοσφαιρίνης στον άνθρωπο:
 - **HbF**
 - Σύσταση: $\alpha_2\gamma_2$
 - Εντόπιση: Κύρια αιμοσφαιρίνη εμβρύου. <1% στον ενήλικα
 - **HbA**
 - Σύσταση: $\alpha_2\beta_2$
 - Εντόπιση: Κύρια αιμοσφαιρίνη ενήλικα
 - **HbA₂**
 - Σύσταση: $\alpha_2\delta_2$
 - Εντόπιση: Δευτερεύουσα αιμοσφαιρίνη ενήλικα (μικρή ποσότητα).

Μεταλλάξεις Αιμοσφαιρινών

- Πλήθος μεταλλάξεων είναι γνωστές για τα γονίδια των αιμοσφαιρινών. Μόνο για το γονίδιο της β αλυσίδας γνωρίζουμε πάνω από 300.
- Η σοβαρότητα των επιπτώσεων των μεταλλάξεων εξαρτάται από τη θέση της μετάλλαξης:
 - Σοβαρά προβλήματα: μεταλλάξεις σε κρίσιμη θέση, ιδίως κοντά στο σημείο πρόσδεσης της αίμης
 - Ήπια αναιμία ή έλλειψη συμπτωμάτων: μεταλλάξεις σε περιοχές μη σημαντικές για τη λειτουργία.
- Οι μεταλλάξεις των αιμοσφαιρινών οδηγούν σε αιμοσφαιρινοπάθειες, π.χ.:
 - Θαλασσαιμία: Ελαττωμένη σύνθεση α ή β αλυσίδας (α- ή β-θαλασσαιμία)

α-Θαλασσαιμία

- Στον άνθρωπο υπάρχουν 2 γονίδια (4 αλληλόμορφα) που κωδικοποιούν την α αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης.
- Η α-θαλασσαιμία οφείλεται σχεδόν πάντα σε πλήρη έλλειψη ενός ή περισσοτέρων αλληλομόρφων.
 - Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων εξαρτάται από τον αριθμό των αλληλομόρφων που λείπουν (1-4)
- Έλλειψη των αλληλομόρφων αυτών επηρεάζει τη σύνθεση όλων των αιμοσφαιρινών, καθώς η αλυσίδα α υπάρχει σε όλους τους τύπους.

β-Θαλασσαιμία

- ⦿ Προκαλείται από ποικιλία μεταλλάξεων:
 - Αντικαταστάσεις, ελλείψεις ή προσθήκες βάσεων
- ⦿ Η βαρύτητα ποικίλει ανάλογα με το είδος της μετάλλαξης:
 - Σοβαρή αναιμία (παντελής έλλειψη αλυσίδας β και άρα HbA)
 - Ηπιότερη αναιμία (ελάττωση σύνθεσης β αλυσίδας – μειωμένη ποσότητα HbA).
- ⦿ Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο
 - 25% πιθανότητα κληρονόμησης της νόσου από 2 γονείς φορείς

Συμπτώματα και Αντιμετώπιση

⊙ Ετερόζυγα άτομα - φορείς

- Ήπια αναιμία
- Αυξημένη σύνθεση HbA₂ (διαγνωστικός δείκτης)

⊙ Ομόζυγα άτομα

- Σοβαρή αναιμία
- Σε ορισμένες περιπτώσεις αύξηση της HbF υποκαθιστά μερικώς την έλλειψη HbA.
- Αντιμετώπιση με συχνές μεταγγίσεις.
 - ↳ Πρόβλημα υπερφόρτωσης οργανισμού με σίδηρο
 - ↳ Θεραπεία με φαρμακευτική αποσιδήρωση.

Η Δρεπανοκυτταρική Αναιμία

- Η πρώτη ασθένεια που αποδείχτηκε ότι οφείλεται σε μετάλλαξη
- Οφείλεται σε αλλαγή στην αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων HbA (Pauling 1949).
 - Η παθολογική αιμοσφαιρίνη συμβολίζεται HbS
- Η αιμοσφαιρίνη αποτελείται από 2 «α» και 2 «β» πολυπεπτιδικές αλυσίδες.
- Η διαφορά εντοπίζεται στο 6^ο αμινοξύ της β αλυσίδας
- Η διαφορά οφείλεται σε αλλαγή μιας βάσης που αλλάζει το κωδικόνιο GAG σε GTG.

Η Δρεπανοκυτταρική Αναιμία

- Η μετάλλαξη αυτή οδηγεί σε:
 - ↳ Αλλαγή του 6^{ου} αμινοξέος της β αλυσίδας.
Υπό συνθήκες έλλειψης οξυγόνου αυτό οδηγεί σε:
 - ↳ Αλλαγή της στερεοδιάταξης της αιμοσφαιρίνης, οδηγεί σε:
 - ↳ Αλλαγή της μορφής των ερυθροκυττάρων, οδηγεί σε:
 - ↳ Προβλήματα κυκλοφορίας στα τριχοειδή
 - ↳ Προβλήματα σε όργανα, π.χ. σπλήνας, πνεύμονες
 - ↳ Ταχύτερη καταστροφή (δρεπανο-)ερυθροκυττάρων
 - ↳ Αναιμία
- Άτομα ομόλογα για τη μετάλλαξη (β^S) εμφανίζουν την ασθένεια σε βαριά μορφή. Άτομα ετερόζυγα (φορείς) εμφανίζουν συμπτώματα μόνο σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης οξυγόνου (>3000m)

Αναιμίες και Ελονοσία

- Η συχνότητα των φορέων β-θαλασσαιμίας, όπως και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, είναι αυξημένη σε περιοχές όπου εμφανιζόταν ελονοσία:
 - Μεσόγειος
 - Δυτική και Ανατολική Αφρική
 - ΝοτιοΑνατολική Ασία
- Τα ερυθροκύτταρα ατόμων με β-θαλασσαιμία και δρεπανοκυτταρική αναιμία δεν ευνοούν τον πολλαπλασιασμό του πρωτόζωου που προκαλεί την ελονοσία (πλασμώδιο)
 - ↳ Ανθεκτικότητα των φορέων στην ελονοσία
- Η προστασία λόγω μετάλλαξης προσδίδει πλεονέκτημα επιβίωση και αναπαραγωγής.
 - ↳ Επιλογή του μεταλλαγμένου γονιδίου λόγω περιβαλλοντικής πίεσης (δες κεφάλαιο 3 γενικής παιδείας)

Μέρος 3^ο

Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες

Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες

- Είναι οι μεγάλες σε έκταση αλλαγές του γενετικού υλικού.
- Ενώ οι γονιδιακές μεταλλάξεις απαιτούν ανάλυση της αλληλουχίας του DNA για να ανιχνευθούν, οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, λόγω μεγέθους, ανιχνεύονται ευκολότερα, με τεχνικές παρατήρησης και λεπτομερούς μελέτης των χρωμοσωμάτων.
- Χωρίζονται σε:
 - **Αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες**
 - Αλλαγές στον αριθμό των χρωμοσωμάτων.
 - Ανιχνεύονται με την απλή μέθοδο απεικόνισης του καρυότυπου (κεφ. 1)
 - **Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες**
 - Αλλαγές στη δομή ενός ή περισσότερων χρωμοσωμάτων
 - Ανιχνεύονται με χρώσεις χρωμοσωμάτων που δημιουργούν ζώνες
- Οδηγούν συνήθως σε αλλαγές στο φαινότυπο.

Αριθμητικές Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες

- ◎ Δημιουργούνται ως αποτέλεσμα του φαινομένου του «μη-διαχωρισμού»
 - Κατά τη διάρκεια της μείωσης ένα ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων (συνηθέστερο) ή αδελφών χρωματίδων δεν διαχωρίζεται
 - ↳ Δημιουργία γαμετών με 1 περισσότερο ή λιγότερο χρωμόσωμα [εικ. 6.5]
 - ↳ Γονιμοποίηση με φυσιολογικό γαμέτη οδηγεί σε ζυγωτό με λάθος ποσότητα DNA
 - ↳ Το ζυγωτό δεν αναπτύσσεται φυσιολογικά

Είδη Αριθμητικών Χρωσωμικών Ανωμαλιών

- Μονοσωμία
 - Η απουσία ενός χρωμοσώματος
 - Είναι συνήθως θανατηφόρα:
Τα αυτοσωμικά χρωμοσώματα πρέπει να υπάρχουν σε δύο δόσεις για σωστή ανάπτυξη. (Τα φυλετικά, προφανώς, μπορούν να υπάρχουν σε ένα μόνο αντίγραφο)
- Τρισωμία
 - Η ύπαρξη ενός επιπλέον χρωμοσώματος
- Ανευπλοειδία
 - Η περίσσεια ή έλλειψη μικρού αριθμού
- Πολυπλοειδία
 - Η επιπλέον παρουσία ενός ή περισσότερων ολόκληρων σετ (n) χρωμοσωμάτων, π.χ.: τριπλοειδείς ή τετραπλοειδείς οργανισμοί

Αυτοσωμικές Αριθμητικές Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες

- Η βαρύτητα των συμπτωμάτων ποικίλει ανάλογα με το μέγεθος του επιπλέον χρωμοσώματος. Όσο μεγαλύτερο το χρωμόσωμα, τόσο περισσότερα γονίδια φέρει και άρα τόσο πιο σοβαρά τα συμπτώματα.
- Με σειρά βαρύτητας, οι πιο κοινές μορφές τρισωμίας στον άνθρωπο είναι:
 - Τρισωμία 13
 - Τρισωμία 18
 - Τρισωμία 21 (σύνδρομο Down)

Σύνδρομο Down

- ⦿ Είναι αποτέλεσμα μη-διαχωρισμού, συνηθέστερα κατά τη δημιουργία του ωαρίου, σπανιότερα του σπερματοζωαρίου.
- ⦿ Η πιθανότητα εμφάνισης αυξάνεται με την ηλικία της μητέρας.
- ⦿ Κύρια φαινοτυπικά χαρακτηριστικά:
 - Καθυστέρηση στην ανάπτυξη
 - Διανοητική καθυστέρηση
 - Δυσμορφίες στο πρόσωπο (μογγολισμός)

Φυλετικές Αριθμητικές Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες

◎ **Σύνδρομο Klinefelter**

- Γονότυπος: XXY
- Φαινότυπος: Άρσενικό στείρο
- Σημείωση:
 - Τα χαρακτηριστικά εμφανίζονται μετά την εφηβεία

◎ **Σύνδρομο Turner**

- Γονότυπος: XO (μονοσωμία X)
- Φαινότυπος: Θηλυκό στείρο
- Σημείωση:
 - Απουσία δευτερογενών χαρακτηριστικών φύλου
 - Η μοναδική (βιώσιμη) μονοσωμία στον άνθρωπο

Δομικές Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες

- Οι αλλαγές στη δομή ενός χρωμοσώματος μπορεί να καλύπτουν μερικά μόνο γονίδια ή να εκτείνονται σε μεγάλο τμήμα του χρωμοσώματος
- Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες οφείλονται σε μεταλλαξογόνους παράγοντες (χημικές ουσίες ή ακτινοβολίες)
- Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες μπορούν να δημιουργηθούν με διάφορους μηχανισμούς, π.χ.: Θραύση τμήματος ενός χρωμοσώματος και πιθανή λανθασμένη επανακόληση μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη, μετατόπιση ή άλλη αναδιάταξη
- Αποτέλεσμα των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι αλλαγή στην ποσότητα ή τη διάταξη του γενετικού υλικού.

Είδη Δομικών Χρωμοσωμικών Ανωμαλιών

● Έλλειψη

- Απώλεια γενετικού υλικού
- Παράδειγμα: Σύνδρομο φωνή της γάτας
Έλλειψη τμήματος του χρωμοσώματος 5:
 - Διανοητική καθυστέρηση
 - Χαρακτηριστικό κλάμα νεογέννητων

● Διπλασιασμός

- Επανάληψη τμήματος χρωμοσώματος

● Αναστροφή

- Θραύση σε δύο σημεία, αναστροφή και επανακόλληση χρωμοσωμικού τμήματος
- Καταλήγει σε αλλαγή της διάταξης των γονιδίων

Είδη Δομικών

Χρωμοσωμικών Ανωμαλιών

● Μετατόπιση

- Θραύση τμήματος χρωμοσώματος και επανακόληση σε άλλο, μη ομόλογο, χρωμόσωμα
- Παράδειγμα: **Αμοιβαία μετατόπιση**
Ανταλλαγή χρωμοσωμικών τμημάτων μεταξύ μη ομόλογων χρωμοσωμάτων
 - Δε χάνεται γενετικό υλικό
 - ↳ Φυσιολογικός φαινότυπος (συνήθως)
 - Πρόβλημα στο ζευγάρωμα των ομόλογων χρωμοσωμάτων στη μείωση I
 - ↳ Δημιουργία μη φυσιολογικών γαμετών
 - ↳ Αυξημένος κίνδυνος απογόνων με (σοβαρότερες) χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Μέρος 4^ο

Ιατρική Γενετική

Διάγνωση Γενετικών Ασθενειών

- Η γνώση της φύσης και των μηχανισμών δημιουργίας των γενετικών ασθενειών επιτρέπει την ανάπτυξη μεθόδων διάγνωσής τους.
- Οι διαγνωστικές μέθοδοι επιτρέπουν την ανίχνευση *συγκεκριμένων* γενετικών ανωμαλιών
 1. Στα μέλη μιας οικογένειας
 2. Στον πληθυσμό
- Η χρησιμότητα των μεθόδων αυτών είναι πολλαπλή:
 1. Έγκαιρη διάγνωση μπορεί να δώσει τη δυνατότητα αγωγής που θα ελαχιστοποιήσει τις επιπλοκές της ασθένειας (π.χ. PKU)
 2. Προγεννητική διάγνωση δίνει τη δυνατότητα διακοπής της κύησης (σε περίπτωση πολύ σοβαρής ασθένειας)
 3. Εντοπισμός των φορέων μιας γενετικής ασθένειας επιτρέπει τον προσδιορισμό της πιθανότητας γέννησης ασθενών απογόνων.

Μέθοδοι Γενετικής Διάγνωσης

Η διάγνωση γενετικών ασθενειών μπορεί να γίνει με τους εξής τρόπους:

- 1. Μορφολογικά**
π.χ. μελέτη του καρυότυπου κατά τον προγεννητικό έλεγχο
- 2. Βιοχημικά**
με διάφορες βιοχημικές δοκιμασίες
- 3. Μοριακά**
με ανάλυση της αλληλουχίας του DNA.

Παραδείγματα Γενετικής Διάγνωσης

- Η PKU ανιχνεύεται *βιοχημικά*, με υπολογισμό της συγκέντρωσης της φαινυλαλανίνης στο αίμα. Προγεννητικός έλεγχος για την PKU έχει μειώσει σημαντικά τις περιπτώσεις διανοητικής καθυστέρησης.
- Η δρεπανοκυτταρική αναιμία, λόγω διεξοδικής της μελέτης, μπορεί να ανιχνευθεί με πολλαπλούς τρόπους:
 1. *Μορφολογικά*, από το σχήμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου
 2. *Βιοχημικά*, με ανίχνευση της HbS στα ερυθροκύτταρα.
 3. *Μοριακά*, με εντοπισμό του μεταλλαγμένου γονιδίου β^S

Γενετική Καθοδήγηση

- Γενετική καθοδήγηση ονομάζεται η παροχή πληροφοριών από ειδικούς επιστήμονες σε:
 - Άτομα
 - Ζευγάρια
 - Οικογένειεςπου πάσχουν ή έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν κάποια γενετική ασθένεια.
- Η γενετική καθοδήγηση είναι ιδιαίτερα σημαντική για ορισμένες κατηγορίες ατόμων:
 - Φορείς γενετικών ασθενειών
 - Άτομα με οικογενειακό ιστορικό γενετικών ασθενειών
 - Γυναίκες άνω των 35 ετών (βλ. σύνδρομο Down)
 - Γυναίκες με πολλαπλές αποβολές [πλαίσιο σ. 94]
- Βασικότερος σκοπός της γενετικής καθοδήγησης είναι να βοηθήσει τους ενδιαφερόμενους να πάρουν αποφάσεις για
 - την απόκτηση απογόνων.
 - την πιθανή διακοπή μιας κύησης, χωρίς πρόβλημα στη μητέρα.
Στην απόφαση αυτή συχνά εμπλέκονται και άλλες παράμετροι:
 - Κοινωνικές
 - Θρησκευτικές
 - Ηθικές

Γενετική Καθοδήγηση

- Τι χρειάζεται να γνωρίζει ένας επιστήμονας, προκειμένου να συμβουλέψει τους ενδιαφερόμενους για μια συγκεκριμένη γενετική ασθένεια;
 - Τη συχνότητα εμφάνισής της
 - Τον τρόπο κληρονόμησής της
 - Τις επιπτώσεις της
 - Τους τρόπους αντιμετώπισής της
- Παράδειγμα:
 - Ποια η πιθανότητα γέννησης απογόνου με δρεπανοκυτταρική αναιμία από δύο γονείς ετερόζυγους για το γονίδιο β^S ; (25%)
- Αν ο γενετικός επιστήμονας διαπιστώσει αυξημένη πιθανότητα γέννησης απογόνου με γενετική ασθένεια, τότε συμβουλεύει τη διενέργεια προγεννητικού ελέγχου

Προγεννητικός Έλεγχος

1. Αμνιοπαρακέντηση

- Λήψη αμνιακού υγρού από τον αμνιακό σάκο με βελόνα.
- Το αμνιακό υγρό περιλαμβάνει εμβρυϊκά κύτταρα, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν:
 - Για ανάλυση DNA
 - Για βιοχημική ανάλυση (π.χ. ενζύμων)
 - Για τη μελέτη του καρυότυπου, ύστερα από καλλιέργεια (γιατί;)
- Πλεονεκτήματα:
 - Ασφαλής
 - Αξιόπιστη – καρυότυπος (χρωμοσώματα) καλής ποιότητας.
 - Δυνατότητα ανίχνευσης πάνω από 100 γενετικών ανωμαλιών
- Μειονέκτημα:
 - Δυνατότητα εφαρμογής μετά τη 12^η εβδομάδα (και ως τη 16^η)

Προγεννητικός Έλεγχος

2. Λήψη χοριακών λαχνών

- Χορίο ονομάζεται η εμβρυϊκή μεμβράνη που συμμετέχει στο σχηματισμό του πλακούντα
- Λάχνες ονομάζονται μικρές δακτυλοειδείς προεκβολές επιθηλιακού ιστού (μεμβρανών)
- Τα εμβρυϊκά κύτταρα που λαμβάνονται από τις χοριακές λάχνες χρησιμοποιούνται για:
 - Ανάλυση DNA
 - Βιοχημικούς ελέγχους
 - Έλεγχο καρυότυπου
- Πλεονεκτήματα:
 - Πιο έγκαιρη διάγνωση (εφαρμογή κατά την 9^η-12^η εβδομάδα)
- Μειονέκτημα:
 - Λιγότερο ασφαλής (προβλήματα στο ~1% των περιπτώσεων)
 - Λιγότερο αξιόπιστη (χειρότερη ποιότητα χρωμοσωμάτων).

Καρκίνος

- ◉ Ο καρκίνος είναι αποτέλεσμα ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού των κυττάρων ενός ιστού που:
 - Σχηματίζουν μάζα κυττάρων (όγκοι)
 - Μεταναστεύουν στο αίμα (λευχαιμίες)
- ◉ Ο καρκίνος είναι (σχεδόν) πάντα αποτέλεσμα σωματικών μεταλλάξεων.
- ◉ Ο καρκίνος προκαλείται όχι από μία, αλλά από συσσώρευση μεταλλάξεων.
- ◉ Ο καρκίνος είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών (κληρονομικών) και περιβαλλοντικών (μεταλλαξογόνα) παραγόντων.

Καρκίνος και Μεταλλάξεις

- Η συσσώρευση μεταλλάξεων που οδηγεί στον καρκίνο διευκολύνεται από δυσλειτουργία των ενζύμων επιδιόρθωσης του DNA, π.χ.:
 - Τα κύτταρα ατόμων με μελαγχρωματική ξηροδερμία είναι ανίκανα να επιδιορθώσουν βλάβες στο DNA που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία, λόγω μετάλλαξης των γονιδίων των σχετικών επιδιορθωτικών ενζύμων.
 - ↳ Άτομα με μελαγχρωματική ξηροδερμία εμφανίζουν πολλαπλάσια συχνότητα καρκίνων του δέρματος.
- Εκτός από τα γονίδια των επιδιορθωτικών ενζύμων, δύο κύριες κατηγορίες γονιδίων εμπλέκονται στην καρκινο-γένεση: τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια
 - Στις περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου εμπλέκονται και οι 2 αυτοί τύποι γονιδίων, π.χ. καρκίνος του παχέος εντέρου.

Ογκογονίδια

- Τα πρωτο-ογκογονίδια είναι μια κατηγορία γονιδίων που υπάρχουν φυσιολογικά στο γονιδίωμα.
- Ο ρόλος των πρωτο-ογκογονιδίων είναι η ενεργοποίηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, όπου αυτό είναι απαραίτητος (π.χ. επούλωση τραυμάτων).
- Υπό ορισμένες συνθήκες, τα πρωτο-ογκογονίδια μετατρέπονται σε ογκογονίδια που υπερλειτουργούν, οδηγώντας σε ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό.
- Η μετατροπή ενός πρωτο-ογκογονιδίου σε ογκογονίδιο είναι συνήθως αποτέλεσμα:
 - Γονιδιακής μετάλλαξης
 - Χρωμοσωμικής ανωμαλίας (συνήθως μετατόπισης).

Ογκοκατασταλτικά Γονίδια

- Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι μια κατηγορία γονιδίων που υπάρχουν φυσιολογικά στο γονιδίωμα
- Ο ρόλος τους είναι αντίθετος των πρωτο-ογκογονιδίων: ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση, καταστέλλοντας την, όποτε χρειάζεται.
- Μεταλλάξεις (συνήθως πλήρης έλλειψη γονιδίου) που αδρανοποιούν τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, οδηγούν σε ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό
 - ➡ Καρκινογένεση
- Παράδειγμα:
 - Το ρετινοβλάστωμα (καρκίνος του αμφιβληστροειδούς) είναι αποτέλεσμα έλλειψης ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου στο 13q