Κεφάλαιο 6

ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

# 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

* Έκταση
* «Γονιδιακές μεταλλάξεις» ονομάζονται αλλαγές σε μικρό αριθμό βάσεων που επηρεάζουν μόνο ένα (ή κανένα) γονίδιο.
* «Χρωμοσωμικές ανωμαλίες» ονομάζονται οι μεταλλάξεις που επηρεάζουν μεγάλο τμήμα ενός χρωμοσώματος ή και ολόκληρα χρωμοσώματα
* Κληρονομησιμότητα
* Οι μεταλλάξεις των *γεννητικών* κυττάρων μπορούν να μεταβιβαστούν στην επόμενη γενιά
* Οι ***σωματικές*** μεταλλάξεις, που αποτελούν την πλειονότητα (αριθμός σωματικών κυττάρων ενήλικου ανθρώπου: 1013), δεν κληρονομούνται αλλά είναι σημαντικές για την υγεία
* Φαινότυπος
* Μια μετάλλαξη μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή του φαινότυπου ή όχι, ανάλογα με την επίδρασή της στην κωδικοποιούμενη(-ες) πρωτεΐνη(-ες)
* Αποτέλεσμα

Οι μεταλλάξεις ευθύνονται για

* Τη δημιουργία γενετικής ποικιλότητας
* Πολλές κληρονομικές ασθένειες
* Πολλές περιπτώσεις καρκίνου

## Γενικές Επιπτώσεις Μεταλλάξεων

* Οι γονιδιακές μεταλλάξεις μπορεί να είναι:
* Επιβλαβείς
* Ουδέτερες
* 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
* Φορμαλδεΰδη
* Χρωστικές (ορισμένες)
* Αρωματικοί υδρογονάνθρακες
* Καφεΐνη
* Και πολλές άλλες ουσίες που βρίσκονται σε κοινά γεωργικά, βιομηχανικά και φαρμακευτικά προϊόντα

# Γονιδιακές Μεταλλάξεις

## Αντικατάσταση Βάσης.

* Το νέο κωδικόνιο μπορεί να κωδικοποιεί για:
* Το ίδιο αμινοξύ. Καμία επίπτωση (Σιωπηλή μετάλλαξη)
* Άλλο αμινοξύ
* Αν το νέο αμινοξύ έχει παρόμοιες ιδιότητες με το αρχικό, η επίδραση στη στερεοδομή και στη λειτουργία της πρωτεΐνης μπορεί να είναι ελάχιστη
* 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
* Αν η αντικατάσταση οδηγήσει σε αλλαγή της δομής της πρωτεΐνης, θα επηρεάσει τη λειτουργία της (δες δρεπανοκυτταρική αναιμία)
* Κωδικόνιο λήξης
* Πρόωρος τερματισμός της σύνθεσης της πρωτεΐνης καταστρέφει (σχεδόν) πάντα τη λειτουργικότητά της

## Προσθήκη ή έλλειψη βάσεων

* Αν ο αριθμός των βάσεων είναι:
* 3 ή πολλαπλάσιό του
* Προσθήκη ή έλλειψη ενός ή περισσότερων αμινοξέων
* Πιθανή αλλαγή στερεοδομής και άρα λειτουργίας
* 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 Οδού 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:* α2γ2
* *Εντόπιση:* Κύρια αιμοσφαιρίνη εμβρύου. <1% στον ενήλικα
* **HbA**
* *Σύσταση:* α2β2
* *Εντόπιση:* Κύρια αιμοσφαιρίνη ενήλικα
* **HbA2**
* *Σύσταση:* α2δ2
* *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)

#### Η Δρεπανοκυτταρική Αναιμία

* Η πρώτη ασθένεια που αποδείχτηκε ότι οφείλεται σε μετάλλαξη
* Οφείλεται σε αλλαγή στην αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων (Pauling 1949).
* Η φυσιολογική αιμοσφαιρίνη συμβολίζεται HbA και η παθολογική HbS
* Η αιμοσφαιρίνη αποτελείται από 2 «α» και 2 «β» πολυπεπτιδικές αλυσίδες.
* Η διαφορά εντοπίζεται στο 6ο αμινοξύ της β αλυσίδας
* Η διαφορά οφείλεται σε αλλαγή μιας βάσης που αλλάζει το κωδικόνιο GAG σε GTG.
* Η μετάλλαξη αυτή οδηγεί σε:
* Αλλαγή του 6ου 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 (βS) εμφανίζουν την ασθένεια σε βαριά μορφή. Άτομα ετερόζυγα (φορείς) εμφανίζουν συμπτώματα μόνο σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης οξυγόνου (>3000m)

#### 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.

#### Αναιμίες και Ελονοσία

* Η συχνότητα των φορέων β-θαλασσαιμίας, όπως και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, είναι αυξημένη σε περιοχές οπού 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)

# 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 (Giemsa)
* 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 [εικ. 6.5]
* Δημιουργία γαμετών με 1 περισσότερο ή λιγότερο χρωμόσωμα
* Γονιμοποίηση με φυσιολογικό γαμέτη οδηγεί σε ζυγωτό με λάθος ποσότητα DNA
* Το ζυγωτό δεν αναπτύσσεται φυσιολογικά

### Είδη Αριθμητικών Χρωμοσωμικών 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 χρωμοσωμάτων (περιλαμβάνει τη μονοσωμία/ ρισωμία)
* 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*: ΧΧΥ
* Φαινότυπος: Αρσενικό στείρο
* *Σημείωση*:
* Τα χαρακτηριστικά εμφανίζονται μετά την εφηβεία

##### Σύνδρομο Turner

* *Γονότυπος*: Χ0 (μονοσωμία Χ)
* 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 επανακόληση χρωμοσωμικού τμήματος
* Καταλήγει σε αλλαγή της διάταξης των γονιδίων

##### 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 Ι
* Δημιουργία μη φυσιολογικών γαμετών
* Αυξημένος κίνδυνος απογόνων με (σοβαρότερες) χρωμοσωμικές ανωμαλίες

# 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
* Στα μέλη μιας οικογένειας
* Στον πληθυσμό
* Η χρησιμότητα των μεθόδων αυτών είναι πολλαπλή:
* Έγκαιρη διάγνωση μπορεί να δώσει τη δυνατότητα αγωγής που θα ελαχιστοποιήσει τις επιπλοκές της ασθένειας (π.χ. PKU)
* Προγεννητική διάγνωση δίνει τη δυνατότητα διακοπής της κύησης (σε περίπτωση πολύ σοβαρής ασθένειας)
* 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:

* **Μορφολογικά**π.χ. μελέτη του καρυότυπου κατά τον προγεννητικό έλεγχο
* **Βιοχημικά**  
  με διάφορες βιοχημικές δοκιμασίες
* **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:
* *Μορφολογικά*, από το σχήμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου
* *Βιοχημικά*, με ανίχνευση της HbS στα ερυθροκύτταρα.
* *Μοριακά*, με εντοπισμό του μεταλλαγμένου γονιδίου βS

## Γενετική Καθοδήγηση

* Γενετική καθοδήγηση ονομάζεται η παροχή πληροφοριών από ειδικούς επιστήμονες σε:
  + Άτομα
  + Ζευγάρια
  + Οικογένειες

που 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:
* 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 βS; (25%)
* Αν ο γενετικός επιστήμονας διαπιστώσει αυξημένη πιθανότητα γέννησης απογόνου με γενετική ασθένεια, τότε συμβουλεύει τη διενέργεια προγεννητικού ελέγχου

## Προγεννητικός Έλεγχος

### 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 12η εβδομάδα (και ως τη 16η)

### Λήψη χοριακών λαχνών

* Χόριο 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 9η-12η 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 μεγάλο βραχίονα του χρωμοσώματος 13