

## 6. ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

### **Είδη μεταλλάξεων**

- *Τι είναι οι μεταλλάξεις;*

Μεταλλάξεις ονομάζονται οι αλλαγές που συμβαίνουν στην ακολουθία ή στον αριθμό των βάσεων στο γονιδίωμα ενός οργανισμού.

- *Ποιές είναι οι κατηγορίες μεταλλάξεων*

Ανάλογα με την έκταση τους οι μεταλλάξεις κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες:

Γονιδιακές: Σχετίζονται με αλλαγές σε μικρό αριθμό βάσεων και δεν είναι ορατές στον καρυότυπο.

Χρωμοσωμικές: Σχετίζονται με μεγάλες αλλαγές που αφορούν σε ολόκληρα χρωμοσώματα ή τμήματα τους και είναι ορατές στον καρυότυπο.

- *Ποιές είναι οι συνέπειες των μεταλλάξεων;*

Οι μεταλλάξεις ευθύνονται για:

- 1) Δημιουργία γενετικής ποικιλότητας στον πληθυσμό.
- 2) Πολλές κληρονομικές ασθένειες.
- 3) Πολλές περιπτώσεις καρκίνου.

- *Σε ποιά κύτταρα συμβαίνουν μεταλλάξεις;*

Μεταλλάξεις είναι δυνατό να συμβούν σε οποιοδήποτε κύτταρο ενός οργανισμού. Ειδικότερα: Συμβαίνουν σε σωματικά κύτταρα και οι μεταλλάξεις λέγονται σωματικές μεταλλάξεις και σε γεννητικά κύτταρα και οι μεταλλάξεις λέγονται γενετικές μεταλλάξεις.

- *Ποιές είναι οι επιπτώσεις των σωματικών μεταλλάξεων;*

Δεν μεταβιβάζονται στους απογόνους. Αποτελούν την πλειονότητα των μεταλλάξεων, δεδομένου του ότι ένας ενήλικος οργανισμός αποτελείται από περίπου  $10^{14}$  σωματικά κύτταρα. Εκτός από αυτές που είναι υπεύθυνες για περιπτώσεις καρκίνου, οι υπόλοιπες συνήθως δεν έχουν σοβαρές επιδράσεις στον οργανισμό.

- *Ποιές είναι οι επιπτώσεις των γενετικών μεταλλάξεων;*

Οι μεταλλάξεις που συμβαίνουν στα γεννητικά κύτταρα μπορούν να μεταβιβαστούν από τη μια γενιά στην επόμενη. Είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία κληρονομικών ασθενειών αλλά και γενετικής ποικιλότητας στον πληθυσμό.

### **Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι γονιδιακών μεταλλάξεων**

- *Ποιοί είναι οι τύποι των γονιδιακών μεταλλάξεων;*

Οι γονιδιακές μεταλλάξεις διακρίνονται σε δύο τύπους:

- 1) Αντικατάσταση βάσης.
- 2) Προσθήκη ή έλλειψη βάσης.

- *Τι γίνεται κατά την αντικατάσταση βάσης;*

Αντικατάσταση μίας βάσης στο DNA από μία άλλη. Αλλάζει η αλληλουχία των βάσεων, ενώ ο αριθμός τους παραμένει ίδιος.

- *Τι γίνεται κατά την προσθήκη ή έλλειψη βάσης;*  
Προσθήκη ή έλλειψη διαδοχικών βάσεων στο μόριο του DNA. Αλλάζει ο αριθμός των βάσεων του DNA.
- *Ποιές είναι γενικά οι συνέπειες των γονιδιακών μεταλλάξεων;*  
Οι μεταλλάξεις δημιουργούν συνήθως έναν διαφορετικό φαινότυπο, χωρίς όμως αυτό να είναι πάντοτε απαραίτητο. Αυτό εξαρτάται από:
  - α) Τα κύτταρα του οργανισμού στα οποία γίνονται.
  - β) Το αν επιδρούν σε γονιδιακά προϊόντα, όπως είναι οι πρωτεΐνες.
  - γ) Την έκταση της επίδρασης τους.
- *Ποιές είναι οι συνέπειες των μεταλλάξεων με αντικατάσταση βάσης;*  
Οι μεταλλάξεις αντικατάστασης βάσης έχουν ποικίλα αποτελέσματα στην πρωτεΐνη που παράγεται από το αντίστοιχο γονίδιο. Μπορεί να είναι:
  - 1) Ανώδυνες ή ευνοϊκές.
  - 2) Επιβλαβείς.
- *Ποιές είναι οι ανώδυνες ή ευνοϊκές μεταλλάξεις με αντικατάσταση βάσης;*
  - α) Σιωπηλές μεταλλάξεις: Στην περίπτωση που η διαφορετική τριπλέτα που προκύπτει από μία αντικατάσταση βάσης κωδικοποιεί το ίδιο αμινοξύ (συνώνυμο κωδικόνιο) δεν αλλάζει η ακολουθία των αμινοξέων στην παραγόμενη πρωτεΐνη λόγω εκφυλισμού του γενετικού κώδικα.
  - β) Ουδέτερες: Όταν μία αντικατάσταση βάσης δημιουργεί μία τριπλέτα που κωδικοποιεί ένα διαφορετικό αμινοξύ, αλλά η αλλαγή του αμινοξέος αυτού έχει ελάχιστη επίδραση στη στερεοδιάταξη και τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης.
  - γ) Ευνοϊκές: Ορισμένες μεταλλάξεις έχουν ευνοϊκά αποτελέσματα για τους οργανισμούς, αφού αυξάνουν την πιθανότητα για επιβίωση σε συγκεκριμένες περιβαλλοντικές συνθήκες συμβάλλοντας στην εξέλιξη.
  - δ) Αλλαγή βάσης σε μη κωδικοποιούσες περιοχές: Αλλαγές στην αλληλουχία των βάσεων δεν παρατηρούνται μόνο σε περιοχές του DNA που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, αλλά και στις υπόλοιπες περιοχές του, οι οποίες αποτελούν και το μεγαλύτερο μέρος του γενετικού υλικού.
- *Ποιές είναι οι επιβλαβείς μεταλλάξεις με αντικατάσταση βάσης;*
  - α) Ελάττωση ή εκμηδένιση της δραστηριότητας μιας πρωτεΐνης: Όταν μία αντικατάσταση βάσης δημιουργεί μία τριπλέτα που κωδικοποιεί ένα διαφορετικό αμινοξύ και κατά συνέπεια μια αλλαγμένη πρωτεΐνη. Αν το διαφορετικό αμινοξύ βρίσκεται, για παράδειγμα, στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου ή κοντά σε αυτό η ενεργότητά του, δηλαδή η ικανότητα κατάλυσης αντιδράσεων, είναι δυνατόν να ελαττωθεί ή να μηδενιστεί.
  - β) Αλλαγή των ιδιοτήτων μιας πρωτεΐνης: Σε κάποια είδη πρωτεϊνών μία μετάλλαξη αντικατάστασης βάσης είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αλλαγή της δομής τους και συνεπώς των ιδιοτήτων τους, όπως στην περίπτωση της HbS που μεταβάλλεται η στερεοδιάταξη της αιμοσφαιρίνης.
  - γ) Καταστροφή λειτουργικότητας μιας πρωτεΐνης: Μία αντικατάσταση βάσης είναι δυνατό να παρεμποδίσει τη σύνθεση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας, όπως όταν ένα κωδικόνιο που κωδικοποιεί κάποιο αμινοξύ μετατρέπεται σε κωδικόνιο λήξης, με αποτέλεσμα τον τερματισμό

της σύνθεσης της αλυσίδας. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις καταστρέφεται η πρωτεΐνη και φυσικά η λειτουργικότητα της.

- *Ποιές είναι οι συνέπειες των μεταλλάξεων με προσθήκη ή έλλειψη βάσης;*

Οι μεταλλάξεις με προσθήκη ή έλλειψη βάσης έχουν σχεδόν πάντα ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μεταλλαγμένων φαινοτύπων. Συγκεκριμένα:

- α) Σε αριθμό πολλαπλάσιο του 3: Η προσθήκη ή η έλλειψη διαδοχικών βάσεων σε οποιονδήποτε αριθμό πολλαπλάσιο του τρία δημιουργεί αντίστοιχα προσθήκη ή έλλειψη ενός ή περισσότερων αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα, που είναι δυνατό να αλλάζει τη λειτουργικότητα της.
- β) Σε αριθμό μη πολλαπλάσιο του 3: Η προσθήκη ή η έλλειψη διαδοχικών βάσεων σε οποιονδήποτε αριθμό μη πολλαπλάσιο του τρία διαταράσσει την καθορισμένη αλληλουχία βάσεων στο γονίδιο. Συνεπώς, η αλληλουχία των αμινοξέων δεν εμφανίζει πλέον πολλές ομοιότητες με την αρχική.

### **Ποιοί παράγοντες προκαλούν μεταλλάξεις**

- *Ποιοί είναι οι παράγοντες που προκαλούν μεταλλάξεις;*

Τους διακρίνουμε σε δύο κατηγορίες: τους ενδογενείς και τους εξωγενείς παράγοντες.

- *Ποιοί είναι οι ενδογενείς παράγοντες που προκαλούν μεταλλάξεις;*

Οι μεταλλάξεις που εμφανίζονται αιφνίδια μέσα στον πληθυσμό ονομάζονται αυτόματες και είναι αποτέλεσμα των λαθών που φυσιολογικά συμβαίνουν κατά:

- i) την αντιγραφή του DNA
- ii) τη μειωτική διαίρεση

- *Ποιοί είναι οι εξωγενείς παράγοντες που προκαλούν μεταλλάξεις;*

Οι μεταλλάξεις αυτές προκαλούνται από παράγοντες του περιβάλλοντος που ονομάζονται μεταλλαξογόνοι, όπως είναι οι:

- α) Χημικές ουσίες: 1) Φορμαλδεΐδη,  
2) Ορισμένες χρωστικές,  
3) Αρωματικοί κυκλικοί υδρογονάνθρακες,  
4) Καφεΐνη
- β) Διάφοροι τύποι ακτινοβολιών: 1) Χ,  
2) γ,  
3) Κοσμική,  
4) Υπεριώδης.

### **Γενετικές διαταραχές στις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου**

- *Τι είναι η αιμοσφαιρίνη;*

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια του ανθρώπου περιέχουν μεγάλες ποσότητες πρωτεϊνών, οι οποίες ονομάζονται αιμοσφαιρίνες και είναι υπεύθυνες για τη μεταφορά οξυγόνου στον οργανισμό. Υπάρχουν διάφορα είδη αιμοσφαιρινών. Όλα αποτελούνται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, οι οποίες ανά δύο είναι όμοιες (γενικός τύπος  $x_2y_2$ ). Καθεμία από τις αλυσίδες συνδέεται με μία ομάδα αίμης, μέσω της οποίας ενώνονται οι αλυσίδες κατά το σχηματισμό ενός μορίου αιμοσφαιρίνης. Η παραγωγή αιμοσφαιρινών στον άνθρωπο διαφέρει ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξης του οργανισμού.

Αιμοσφαιρίνη	Συμβολισμός	Σύσταση	Χαρακτηριστικά
Αιμοσφαιρίνη A	HbA	$\alpha_2\beta_2$	Κύρια αιμοσφαιρίνη στους ενήλικους.
Αιμοσφαιρίνη F	HbF	$\alpha_2\gamma_2$	Εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη η οποία στους ενήλικους υπάρχει σε ποσοστό 1%. Αυξάνεται στα ομόζυγα άτομα με β-θαλασσαιμία.
Αιμοσφαιρίνη A <sub>2</sub>	HbA <sub>2</sub>	$\alpha_2\delta_2$	Δευτερεύουσα αιμοσφαιρίνη που υπάρχει σε μικρά ποσοστά στους ενήλικους. Αυξάνεται στους φορείς β-θαλασσαιμίας και αποτελεί διαγνωστικό δείκτη.
Αιμοσφαιρίνη S	HbS	$\alpha_2\beta_2^s$	Δρεπανοκυτταρική αιμοσφαιρίνη που προκαλεί δρεπάνωση στα ερυθροκύτταρα σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου στον οργανισμό.

- Ποιά είναι η αιμοσφαιρίνη κατά την εμβρυϊκή ηλικία;  
Η κύρια αιμοσφαιρίνη είναι η εμβρυϊκή (HbF) που αποτελείται από 2 (δύο) α και 2 (δύο) γ αλυσίδες.
- Ποιά είναι η αιμοσφαιρίνη κατά την ενήλικη ζωή;  
α) Η κύρια αιμοσφαιρίνη είναι η A (HbA) που αποτελείται από 2 (δύο) α και 2 (δύο) β αλυσίδες.  
β) Η δευτερεύουσα αιμοσφαιρίνη A<sub>2</sub> (HbA<sub>2</sub>) που αποτελείται από 2 (δύο) α και 2 (δύο) δ αλυσίδες και παράγεται σε μικρές ποσότητες.  
γ) Η HbF που παράγεται σε πολύ μικρές ποσότητες (περίπου 1%).

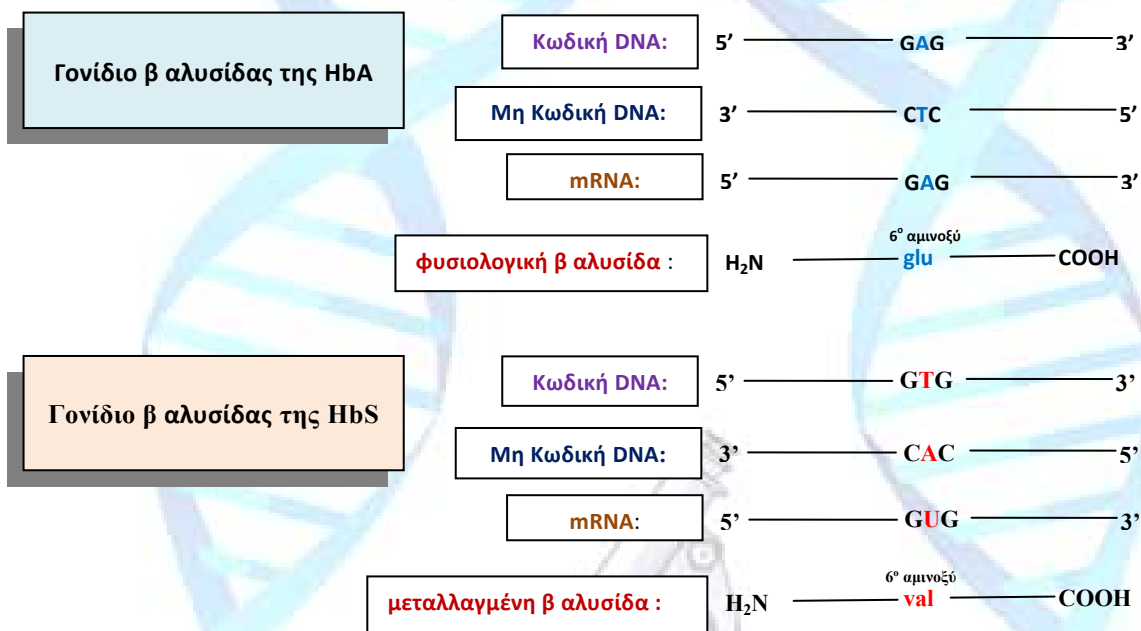
#### **Μεγάλος αριθμός ασθενειών στον άνθρωπο είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων**

- Τι είναι αιμοσφαιρινοπάθειες;  
Οι διαταραχές των ανθρώπινων αιμοσφαιρινών ονομάζονται αιμοσφαιρινοπάθειες και προκαλούνται από μεταλλάξεις στα γονίδια που τις κωδικοποιούν. Οι κυριότερες αιμοσφαιρινοπάθειες είναι 3 (τρεις): η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η α-θαλασσαιμία και η β-θαλασσαιμία.
- Πού οφείλονται γενικά οι αιμοσφαιρινοπάθειες ;  
Οι αιμοσφαιρινοπάθειες γενικά οφείλονται σε:  
Ποιοτικές εκτροπές στη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης. Στις περιπτώσεις αυτές παράγονται φυσιολογικές ποσότητες των πολυπεπτιδικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης αλλά τροποποιημένες σε ό,τι αφορά τη φυσιολογική αλληλουχία των αμινοξέων. Τέτοια αιμοσφαιρινοπάθεια αποτελεί η δρεπανοκυτταρική αναιμία.  
Ποσοτικές εκτροπές στη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης. Στις περιπτώσεις αυτές μειώνεται ο ρυθμός παραγωγής των πολυπεπτιδικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης και συνεπώς η συνολική ποσότητα αιμοσφαιρίνης που υπάρχει στον οργανισμό. Τέτοιες αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν η α-θαλασσαιμία και η β-θαλασσαιμία.

- Πού οφείλεται η δρεπανοκυτταρική αναιμία;

Αποτελεί την πρώτη γενετική ασθένεια που προσδιορίστηκε ότι είναι αποτέλεσμα συγκεκριμένης γονιδιακής μετάλλαξης (Linus Pauling 1949). Τα άτομα που πάσχουν δεν διαθέτουν φυσιολογική αιμοσφαιρίνη Α (HbA).

Η διαφορά εντοπίζεται στη β πολυπεπτιδική αλυσίδα όπου αντικαθίσταται το 6ο αμινοξύ. Η αλλαγή στην ακολουθία των αμινοξέων είναι αποτέλεσμα μιας γονιδιακής μετάλλαξης αντικατάστασης βάσης στο κωδικόνιο που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ. Στην κωδική αλυσίδα του DNA η θυμίνη αντικαθιστά την αδενίνη στο φυσιολογικό κωδικόνιο GAG που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ, το οποίο μετατρέπεται σε GTG, που με τη σειρά του κωδικοποιεί τη βαλίνη. Η μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη συμβολίζεται ως HbS.



### Εικόνα 1.

Διάφορες μεταξύ φυσιολογικού γονιδίου και γονιδίου υπευθύνου για την δρεπανοκυτταρική αναιμία, καθώς επίσης και διαφορές μεταξύ των πολυπεπτιδικών αλυσίδων που κωδικοποιούν το καθένα από αυτά.

- Ποιές είναι οι επιπτώσεις από την γονιδιακή μετάλλαξη στην οποία οφείλεται η δρεπανοκυτταρική αναιμία;

**Ομόζυγοι:** ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο γονίδιο, το οποίο συμβολίζεται με β<sup>S</sup>, και έχουν γονότυπο β<sup>S</sup>β<sup>S</sup>. Παράγουν μόνο HbS και καθόλου HbA.

Η μετάλλαξη οδηγεί σε αλλαγή της στερεοδιάταξης της αιμοσφαιρίνης, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αλλαγή της μορφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, όταν αυτά βρεθούν σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου όπου παίρνουν χαρακτηριστικό δρεπανοειδές σχήμα. Τα δρεπανοκύτταρα:

α) Εμποδίζουν τη φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος στα τριχοειδή αγγεία προκαλώντας προβλήματα σε διάφορα όργανα όπως στο σπλήνα και τους πνεύμονες.

β) Καταστρέφονται ταχύτερα από τα φυσιολογικά, με συνέπεια την εμφάνιση συμπτωμάτων αναιμίας.

Ετερόζυγοι: Τα ετερόζυγα άτομα (φορείς) έχουν ένα φυσιολογικό β γονίδιο και ένα μεταλλαγμένο β<sup>s</sup> και δεν εμφανίζουν τα συμπτώματα της ασθένειας. Για να προκληθεί σε αυτούς δρεπάνωση πρέπει να βρεθούν σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης οξυγόνου, όπως σε υψόμετρο μεγαλύτερο των 3000 m.

- *Πού οφείλεται η β θαλασσαιμία;*

Η β-θαλασσαιμία είναι μία αιμοσφαιρινοπάθεια που χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια και οφείλεται σε ποικίλες γονιδιακές μεταλλάξεις που αφορούν σε αντικαταστάσεις, ελλείψεις και προσθήκες βάσεων. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων της ασθένειας εξαρτάται από το είδος της μετάλλαξης που την προκαλεί. Τα άτομα με β-θαλασσαιμία είναι δυνατό να εμφανίσουν:

- 1) Σοβαρή αναιμία: παντελής έλλειψη πολυπεπτιδικής αλυσίδας β, συνεπώς και HbA.
- 2) Λιγότερο σοβαρή αναιμία: ελάττωση σύνθεσης πολυπεπτιδικής αλυσίδας β, και συνεπώς σύνθεση HbA σε πολύ μικρή ποσότητα.

- *Πώς αντιμετωπίζονται τα συμπτώματα της β θαλασσαιμίας;*

Τα ομόζυγα άτομα πάσχουν πολύ πιο σοβαρά από τα ετερόζυγα άτομα.

- 1) Ομόζυγα άτομα:

α) Εμφανίζουν αναιμία. Γίνονται συχνές μεταγγίσεις αίματος, οι οποίες σταδιακά προκαλούν πρόβλημα λόγω της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο. Το πρόβλημα αντιμετωπίζεται με φαρμακευτική αγωγή (αποσιδήρωση).

β) Σε πολλές περιπτώσεις ο οργανισμός αυξάνει την HbF, η οποία υποκαθιστά μερικώς τη λειτουργία της HbA.

- 2) Ετερόζυγα άτομα

α) Είναι υγιή άτομα ή εμφανίζουν ήπια αναιμία.

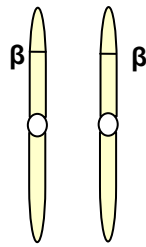
β) Ο οργανισμός αυξάνει την HbA<sub>2</sub>, η οποία αποτελεί διαγνωστικό δείκτη για τον εντοπισμό της ασθένειας.

- *Πού οφείλεται εξελεκτικά η ύπαρξη των μεταλλαγμένων γονιδίων που προκαλούν προβλήματα στην σύνθεση της β αλυσίδας ;*

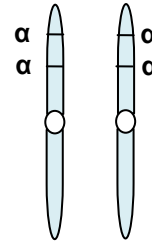
Το νόσημα έχει χαρακτηριστική γεωγραφική κατανομή. Ακριβέστερα η συχνότητα των ετερόζυγων ατόμων με δρεπανοκυτταρική αναιμία και β-θαλασσαιμία είναι αυξημένη σε περιοχές όπου εμφανίζεται ελονοσία (της Μεσογείου, της Δυτικής και Ανατολικής Αφρικής και της Ν,Α. Ασίας). Αυτό οφείλεται στην ανθεκτικότητα των φορέων στην προσβολή τους από το πλασμώδιο (πρωτόζωο που προκαλεί την ελονοσία), επειδή τα ερυθροκύτταρά τους δεν ευνοούν τον πολλαπλασιασμό του. Συνεπώς, η προστασία που προσδίδει η μετάλλαξη ως προς την ελονοσία αποτελεί ένα πλεονέκτημα, το οποίο τους παρέχει αυξημένη πιθανότητα επιβίωσης και δυνατότητα αναπαραγωγής.

- *Πόσες μεταλλάξεις είναι υπεύθυνες για την β θαλασσαιμία και ποιες από αυτές προκαλούν τις σοβαρότερες μορφές αναιμίας;*

Στο γονίδιο της β πολυπεπτιδικής αλυσίδας έχουν παρατηρηθεί περισσότερες από 300 διαφορετικές μεταλλάξεις. Μεταλλάξεις που επηρεάζουν αμινοξέα σημαντικά για τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης (όπως αυτά που βρίσκονται κοντά στην περιοχή πρόσδεσης με την αίμη), δημιουργούν σοβαρό πρόβλημα στον οργανισμό. Ωστόσο άλλες μεταλλάξεις επιφέρουν ήπια αναιμία ή περνούν σχεδόν απαρατήρητες.



2 β-αλυσίδες και 2 α-αλυσίδες συνδυάζονται και σχηματίζουν την αιμοσφαιρίνη Α.



**11<sup>ο</sup> ζεύγος χρωμοσωμάτων**  
Υπάρχουν 2 γονίδια που κωδικοποιούν τις β πολυπεπτιδικές αλυσίδες.

**16<sup>ο</sup> ζεύγος χρωμοσωμάτων**  
Υπάρχουν 4 γονίδια που κωδικοποιούν τις α πολυπεπτιδικές αλυσίδες.

## Εικόνα 2.

Γονίδια των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης.

- Πού οφείλεται η α θαλασσαιμία;

Τα γονίδια που κωδικοποιούν την α πολυπεπτιδική αλυσίδα είναι διπλά, δηλαδή υπάρχουν 2 (δύο) γονίδια α σε κάθε ομόλογο χρωμόσωμα.

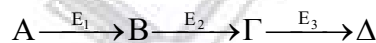
Η α-θαλασσαιμία<sup>1</sup> είναι αποτέλεσμα, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, ελλείψεων ολόκληρου του γονιδίου που κωδικοποιεί την πολυπεπτιδική αλυσίδα α. Εφόσον σε κάθε άτομο υπάρχουν συνολικά τέσσερα γονίδια α, ελλείψεις είναι δυνατό να παρατηρηθούν σε ένα, δύο, τρία ή και στα τέσσερα γονίδια. Όσο περισσότερα γονίδια λείπουν τόσο βαρύτερα είναι τα συμπτώματα της ασθένειας.

Η έλλειψη των γονιδίων α επηρεάζει όλες τις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου, επειδή η πολυπεπτιδική αλυσίδα α αποτελεί συστατικό όλων των αιμοσφαιρινών.

## Μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα

- Τι είναι μεταβολική οδός;

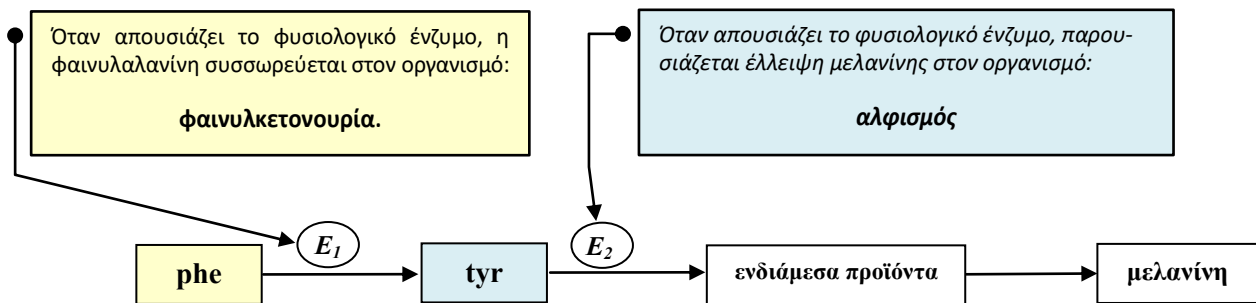
Μία μεταβολική οδός είναι μία ακολουθία ενζυμικών αντιδράσεων, κατά την οποία το προϊόν της μίας ενζυμικής αντίδρασης χρησιμεύει για την επιτέλεση της επόμενης με σκοπό την παραγωγή ενός τελικού προϊόντος:



- Ποιές είναι οι πιο γνωστές διαταραχές του μεταβολισμού που οφείλονται σε αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο;

Στον άνθρωπο έχουν περιγραφεί περίπου 200 διαταραχές του μεταβολισμού που σχετίζονται με τη λειτουργικότητα ενζύμων που παίρνουν μέρος σε μεταβολικές οδούς. Η δημιουργία μεταλλάξεων σε γονίδια που κωδικοποιούν κάποια από αυτά τα ένζυμα προκαλεί διάφορες ασθένειες. Κάποιες από αυτές είναι η φαινυλκετονουρία και ο αλφισμός που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο.

<sup>1</sup> Η α-θαλασσαιμία είναι πιο σπάνια ασθένεια σε σχέση με τη β-θαλασσαιμία, τα δε συμπτώματά της είναι πιο σοβαρά.



- **Ποιά είναι τα αίτια της φαινυλκετονουρίας;**  
Προκαλείται λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο που κωδικοποιεί την παραγωγή ενός ενζύμου, το οποίο στα φυσιολογικά άτομα μετατρέπει το αμινοξύ φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη.
- **Ποιές είναι οι συνέπειες της φαινυλκετονουρίας στον ανθρώπινο οργανισμό;**  
Στα ομόζυγα για το μεταλλαγμένο γονίδιο άτομα παρεμποδίζεται η φυσιολογική ανάπτυξη και η λειτουργία των κυττάρων του εγκεφάλου εξαιτίας της συσσώρευσης φαινυλαλανίνης στον οργανισμό, με συνέπεια τη διανοητική καθυστέρηση.
- **Πώς οι αντιμετωπίζεται η φαινυλκετονουρία;**  
Αν η ασθένεια ανιχνευθεί νωρίς κατά τη νεογνική ηλικία, τότε η εμφάνιση των συμπτωμάτων μπορεί να αποφευχθεί με τη χρησιμοποίηση, εφ' όρου ζωής, κατάλληλου διατροφολογίου με περιορισμένη ποσότητα φαινυλαλανίνης.
- **Ποιά είναι τα αίτια του αλφισμού;**  
Οφείλεται στην έλλειψη ενός ενζύμου, το οποίο είναι απαραίτητο για το σχηματισμό της χρωστικής μελανίνης, λόγω μετάλλαξης του υπεύθυνου γονιδίου. Η ασθένεια εμφανίζει ετερογένεια, δηλαδή άλλα άτομα εμφανίζουν παντελή έλλειψη ενεργότητας του ενζύμου, ενώ άλλα εμφανίζουν μειωμένη ενεργότητα.
- **Ποιές είναι οι συνέπειες του αλφισμού στον ανθρώπινο οργανισμό;**  
Στα άτομα που πάσχουν υπάρχει έλλειψη χρωστικής ουσίας στο δέρμα, στα μαλλιά και στην ίριδα του οφθαλμού.

## Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

### Γενικά

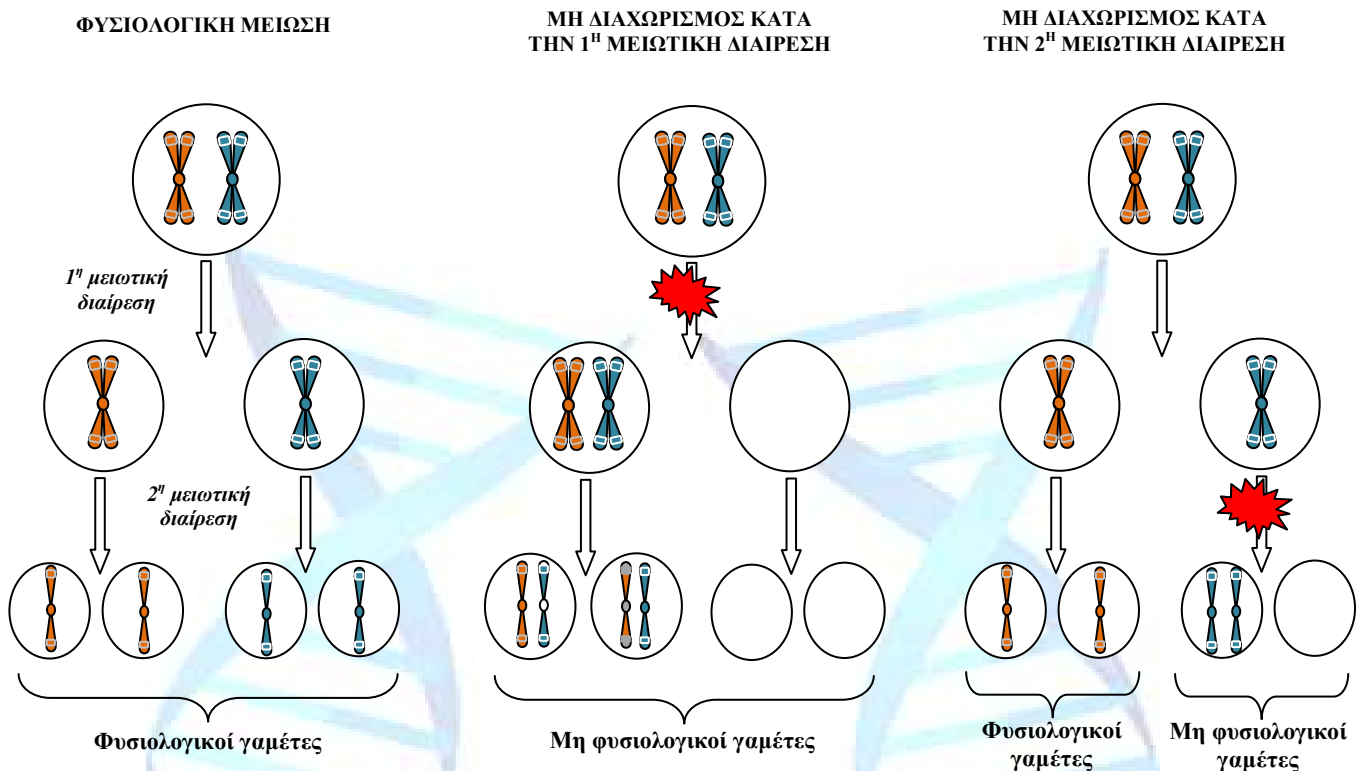
- **Ποιές είναι οι κατηγορίες των χρωμοσωμικών ανωμαλιών;**  
Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες:  
1) Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες.  
2) Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

### Αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες

- **Πώς δημιουργούνται οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες;**  
Οι συγκεκριμένες χρωμοσωμικές ανωμαλίες αφορούν σε αλλαγές στον αριθμό των χρωμοσωμάτων ενός οργανισμού και είναι αποτέλεσμα λαθών που συμβαίνουν κατά τη μείωση και οφείλονται στο φαινόμενο του μη διαχωρισμού.



Η γονιμοποίηση αυτών των μη φυσιολογικών γαμετών έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ζυγωτού με «λανθασμένη» ποσότητα γενετικού υλικού, το οποίο δεν αναπτύσσεται φυσιολογικά.



**Εικόνα 3.**

Μη διαχωρισμός ομόλογων χρωμοσωμάτων κατά την 1<sup>η</sup> μειωτική διαίρεση και μη διαχωρισμός αδελφών χρωματίδων κατά τη 2<sup>η</sup> μειωτική διαίρεση.

- Τι συμβαίνει κατά το μη διαχωρισμό;

Όταν κατά την πρώτη ή τη δεύτερη μειωτική διαίρεση δεν πραγματοποιείται φυσιολογικά ο διαχωρισμός των ομόλογων χρωμοσωμάτων ή των αδελφών χρωματίδων αντίστοιχα, τότε δημιουργούνται γαμέτες με αριθμό χρωμοσωμάτων μεγαλύτερο ή μικρότερο του φυσιολογικού.

Οι φυσιολογικοί γαμέτες έχουν 23 χρωμοσώματα. Αν το φαινόμενο του μη διαχωρισμού συμβεί σε ένα ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων, τότε οι μη φυσιολογικοί θα έχουν 24 ή 22 χρωμοσώματα.

1η μειωτική διαίρεση: Αν το φαινόμενο του μη διαχωρισμού συμβεί κατά την 1η μειωτική διαίρεση, τότε όλοι οι γαμέτες θα είναι μη φυσιολογικοί. Οι μισοί θα έχουν 22 χρωμοσώματα και οι άλλοι μισοί 24 χρωμοσώματα.

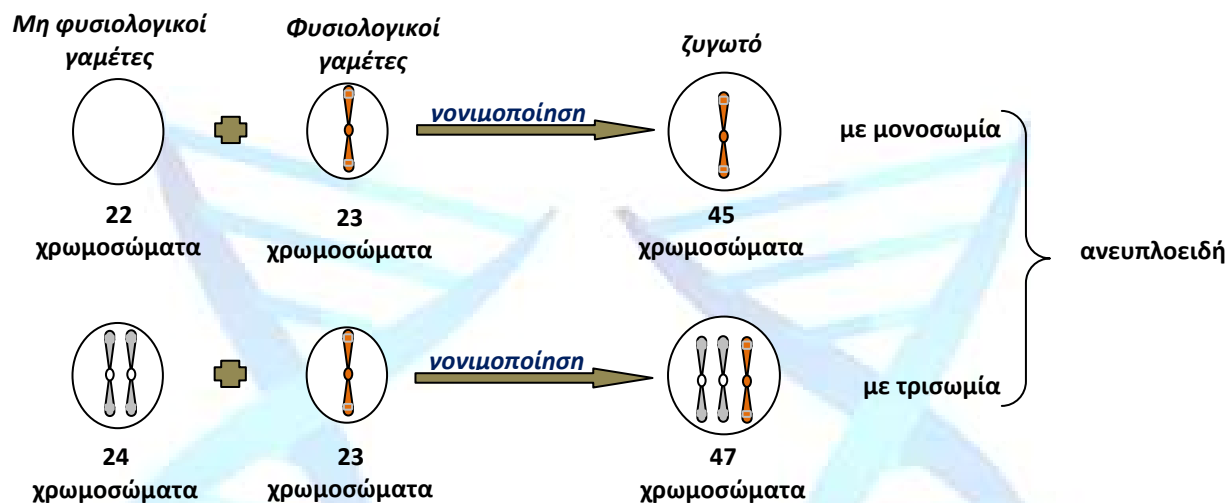
2η μειωτική διαίρεση: Αν το φαινόμενο του μη διαχωρισμού συμβεί κατά την 2η μειωτική διαίρεση, τότε οι μισοί γαμέτες θα είναι φυσιολογικοί και οι άλλοι μισοί μη φυσιολογικοί. Από τους μη φυσιολογικούς οι μισοί θα έχουν 22 χρωμοσώματα και οι άλλοι μισοί 24 χρωμοσώματα.

- Ποιές είναι οι δύο κύριες κατηγορίες ατόμων με αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία;

Γενικά τα άτομα που προκύπτουν και έχουν περίσσεια ή έλλειψη μικρού αριθμού χρωμοσωμάτων ονομάζονται ανευπλοειδή. Η απουσία μόνο ενός χρωμοσώματος ονομάζεται μονοσωμία, ενώ η ύπαρξη ενός επιπλέον τρισωμία. Συγκεκριμένα:

1) Μονοσωμία: Όταν ένας μη φυσιολογικός γαμέτης με έλλειψη ενός χρωμοσώματος (με 22 χρωμοσώματα) γονιμοποιηθεί με έναν φυσιολογικό γαμέτη (με 23 χρωμοσώματα) προκύπτει ζυγωτό με 45 χρωμοσώματα.

2) Τρισωμία: Όταν ένας μη φυσιολογικός γαμέτης με ένα επιπλέον χρωμόσωμα (με 24 χρωμοσώματα) γονιμοποιηθεί με έναν φυσιολογικό γαμέτη (με 23 χρωμοσώματα) προκύπτει ζυγωτό με 47 χρωμοσώματα.



#### Εικόνα 4.

Δημιουργία ζυγωτού με μονοσωμία και ζυγωτού με τρισωμία.

- Ποιές από τις παραπάνω χρωμοσωμικές ανωμαλίες θεωρούνται περισσότερο επικίνδυνες; Η μονοσωμία είναι συνήθως θανατηφόρος για τον οργανισμό, διότι τα χρωμοσώματα με τα γονίδια που περιέχουν, με εξαίρεση τα φυλετικά, πρέπει να υπάρχουν σε δύο «δόσεις», για να εξασφαλιστεί η σωστή ανάπτυξη του ζυγωτού.
- Ποιές είναι δύο κύριες κατηγορίες αριθμητικών χρωμοσωμάτων ανωμαλιών σε σχέση με το είδος των χρωμοσωμάτων; Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες δημιουργούνται στα αυτοσωμικά ή στα φυλετικά χρωμοσώματα. Επομένως οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες διακρίνονται σε 2 (δύο) κατηγορίες:
  - 1) σε αυτές που γίνονται στα αυτοσωμικά χρωμοσώματα.
  - 2) σε αυτές που γίνονται στα φυλετικά χρωμοσώματα.
- Ποιές είναι οι πιο κοινές αριθμητικές ανωμαλίες στα αυτοσωμικά χρωμοσώματα του ανθρώπου;
  - 1) Τρισωμία 21 (Σύνδρομο Down)
  - 2) Τρισωμία 18
  - 3) Τρισωμία 13Από τις παραπάνω η Τρισωμία 21 (Σύνδρομο Down) είναι η πιο κοινή αριθμητική ανωμαλία.
- Πού οφείλεται το σύνδρομο Down (Τρισωμία 21) και ποια είναι τα συμπτώματα; Είναι αποτέλεσμα μη διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων του 21<sup>ου</sup> ζεύγους συνήθως κατά το σχηματισμό του ωαρίου, που οφείλεται κυρίως στην προχωρημένη ηλικία της γυναίκας. Τα συμπτώματα είναι:

- α) Καθυστέρηση στην ανάπτυξη.
- β) Δυσμορφίες στο πρόσωπο.
- γ) Διανοητική καθυστέρηση.

- *Πού οφείλονται οι τρισωμίες 18 και 13 και ποια είναι τα συμπτώματά τους;*  
Είναι αποτέλεσμα μη διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων του 18<sup>ου</sup> και του 13<sup>ου</sup> ζεύγους αντίστοιχα. Τα άτομα που πάσχουν από αυτές εμφανίζουν βαρύτερα συμπτώματα από εκείνα με τρισωμία 21.
- *Γιατί οι τρισωμίες 18 και 13 εμφανίζουν βαρύτερα συμπτώματα σε σχέση με την τρισωμία 21;*  
Τα άτομα που πάσχουν από αυτές εμφανίζουν βαρύτερα συμπτώματα από εκείνα που πάσχουν από σύνδρομο Down, πιθανόν επειδή τα χρωμοσώματα 13 και 18 είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος και περιέχουν περισσότερα γονίδια.
- *Ποιές είναι οι πιο κοινές αριθμητικές ανωμαλίες στα φυλετικά χρωμοσώματα του ανθρώπου;*  
1) το σύνδρομο Klinefelter.  
2) το σύνδρομο Turner.
- *Πού οφείλεται το σύνδρομο Klinefelter και ποια είναι τα συμπτώματα;*  
Το σύνδρομο Klinefelter οφείλεται στην τρισωμία ΧΥ.  
Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμφανίζονται μετά την εφηβεία. Έχουν εξωτερικά χαρακτηριστικά αρσενικού αλλά είναι στείρα άτομα.
- *Πού οφείλεται το σύνδρομο Turner και ποια είναι τα συμπτώματα;*  
Το σύνδρομο Turner οφείλεται στην μονοσωμία <sup>2</sup> ΧΟ. Υπάρχει μόνο ένα φυλετικό χρωμόσωμα το Χ. Η μονοσωμία ΧΟ στα φυλετικά χρωμοσώματα είναι η μοναδική μονοσωμία που παρατηρείται στον άνθρωπο.  
Έχουν εξωτερικά χαρακτηριστικά θηλυκού ατόμου, χωρίς να εμφανίζουν τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου (λεκάνη, στήθος). Είναι στείρα άτομα.

### **Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες**

- *Σε τι αφορούν οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες;*  
Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες αφορούν σε αλλαγές στη δομή ενός ή περισσότερων χρωμοσωμάτων λόγω της θραύσης τμήματος ή τμημάτων και λανθασμένης επανένωσης τους.  
Έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή στην ποσότητα ή τη διάταξη της γενετικής πληροφορίας των χρωμοσωμάτων και είναι δυνατό να επηρεάζουν μερικά γονίδια ή μεγάλα τμήματα των χρωμοσωμάτων.
- *Πώς δημιουργούνται οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες;*  
Η δημιουργία δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι αποτέλεσμα διάφορων μηχανισμών που λειτουργούν κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου λόγω της δράσης μεταλλαξογόνων παραγόντων, όπως είναι οι ακτινοβολίες και οι διάφορες χημικές ουσίες.

<sup>2</sup> Η μονοσωμία στα αυτοσωμικά χρωμοσώματα είναι συνήθως θανατηφόρα.

- Πώς διαπιστώνονται οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες;  
Για τη διαπίστωση τους είναι απαραίτητη η χρώση των χρωμοσωμάτων με τεχνικές που δημιουργούν ζώνες στα χρωμοσώματα, όπως είναι οι ζώνες Giemsa.
- Ποιά είναι τα είδη των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών;  
Διακρίνονται με το αν υπάρχει αλλαγή στην ποσότητα ή τη διάταξη της γενετικής πληροφορίας των χρωμοσωμάτων. Έτσι έχουμε:
  - 1) Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες με αλλαγή στην ποσότητα της γενετικής πληροφορίας.
  - 2) Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες με αλλαγή στη διάταξη της γενετικής πληροφορίας.
- Ποιά είναι τα είδη των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών που σχετίζονται με αλλαγή στην ποσότητα της γενετικής πληροφορίας;
  - 1) με έλλειψη.
  - 2) με διπλασιασμό.
- Ποιά είναι η κυριότερη δομική χρωμοσωμική ανωμαλία που αφορά σε έλλειψη γενετικής πληροφορίας;  
Είναι το σύνδρομο «φωνή της γάτας» (Cri-du-chat), που οφείλεται στην έλλειψη ενός μεγάλου τμήματος του μικρού βραχίονα από το χρωμόσωμα 5. Το σύνδρομο οφείλει το όνομα του στο χαρακτηριστικό κλάμα των νεογέννητων που μοιάζει με αυτό της γάτας. Τα άτομα εμφανίζουν διανοητική καθυστέρηση.
- Ποιά είναι η δομική χρωμοσωμική ανωμαλία που αφορά σε διπλασιασμό της γενετικής πληροφορίας;  
Είναι όταν δημιουργείται μια επανάληψη ενός χρωμοσωμικού τμήματος στο χρωμόσωμα.
- Ποιά είναι τα είδη των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών που σχετίζονται με αλλαγή στην διάταξη της γενετικής πληροφορίας;
  - 1) Αναστροφή: Δημιουργείται από θραύσεις σε δύο διαφορετικά σημεία ενός χρωμοσώματος και επανένωση του τμήματος ύστερα από αναστροφή
  - 2) Μετατόπιση: Θραύση ενός τμήματος χρωμοσώματος και ένωση του σε ένα άλλο, μη ομόλογο, χρωμόσωμα.
  - 3) Αμοιβαίες μετατοπίσεις: Ανταλλαγή χρωμοσωμικών τμημάτων ανάμεσα σε μη ομόλογα χρωμοσώματα.
- Ποιά είναι η ιδιαιτερότητα των αμοιβαίων μετατοπίσεων σε έναν οργανισμό;  
Δεν χάνεται γενετικό υλικό και τα άτομα που τις φέρουν εμφανίζουν συνήθως φυσιολογικό φαινότυπο. Ταυτόχρονα όμως εμφανίζουν κίνδυνο απόκτησης απογόνων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, επειδή κατά τη μειωτική διαίρεση προκύπτουν και μη φυσιολογικοί γαμέτες.

### **Μέθοδοι διάγνωσης των γενετικών ασθενειών**

- Ποιά είναι η συνεισφορά των μεθόδων διάγνωσης γενετικών ασθενειών;
  - 1) Έγκαιρος εντοπισμός γενετικών ανωμαλιών. Αν κατά τον προγεννητικό έλεγχο διαπιστωθεί κάποια σοβαρή γενετική ανωμαλία (π.χ. σύνδρομο Down) είναι δυνατό να γίνει πρόωρη διακοπή κύησης ή δίνεται η δυνατότητα σχεδιασμού θεραπευτικής αγωγής από τη νεογνική ηλικία (π.χ. φαινυλκετονουρίας).

2) Εντοπισμός φορέων γενετικών ασθενειών. Οι φορείς κάποιας ασθένειας είναι σημαντικό να γνωρίζουν ότι διατρέχουν κίνδυνο σε κάποιες περιπτώσεις (π.χ. εμφάνιση δρεπάνωσης σε φορείς δρεπανοκυτταρικής αναιμίας).

3) Προσδιορισμός πιθανότητας εμφάνισης γενετικής ασθένειας στους απογόνους. Η εκτίμηση της πιθανότητας γέννησης απογόνων που πάσχουν από κληρονομικές ασθένειες είναι δυνατό να επηρεάσει τους μελλοντικούς γονείς στη λήψη σχετικών αποφάσεων.

- *Ποιές είναι οι μέθοδοι διάγνωσης γενετικών ασθενειών στον άνθρωπο;*  
Η διάγνωση μίας γενετικής ανωμαλίας είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί:
  - 1) Προγεννητικά: Λήψη αμνιακού υγρού ή χοριακών λαχνών στα οποία περιλαμβάνονται εμβρυϊκά κύτταρα.
  - 2) Μεταγεννητικά: Σε δείγμα αίματος, ούρων ή άλλων υγρών του σώματος.
- *Ποιοί είναι οι τρόποι διάγνωσης γενετικών ασθενειών στον άνθρωπο;*
  - α) Μελέτη καρυότυπου: Έλεγχος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες:
    - i) Αριθμητικές
    - ii) Δομικές με ζώνες Giemsa
  - β) Βιοχημική: Ποσοτική ή ποιοτική ανάλυση των βιομορίων του οργανισμού (εκτός του DNA), όπως:
    - i) Συγκέντρωση πρωτεϊνών, αμινοξέων κ.ά.
    - ii) Ενεργότητα ενζύμων.
    - iii) Λειτουργικότητα πρωτεϊνών.
  - γ) Μοριακή: Έλεγχος της αλληλουχίας των βάσεων του DNA και κυρίως των περιοχών που αποτελούν γονίδια (με τη βοήθεια της PCR).

- Εφαρμογή 1: Πώς γίνεται η διάγνωση της φαιτυλακτονουρίας;
  - α) Βιοχημική διάγνωση
    - i) Υπολογισμός της συγκέντρωσης της φαιτυλαλανίνης στο αίμα.
    - ii) Έλεγχος της ενεργότητας του ενζύμου που μεταβολίζει τη φαιτυλαλανίνη σε τυροσίνη (γίνεται και προγεννητικά).
  - β) Μοριακή διάγνωση  
Εντοπισμός του μεταλλαγμένου γονιδίου (γίνεται και προγεννητικά)

- Εφαρμογή 2: Πώς γίνεται η διάγνωση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας;
  - α) Βιοχημική διάγνωση  
Προσδιορισμός της αιμοσφαιρίνης HbS στα ερυθροκύτταρα.
  - β) Μοριακή διάγνωση  
Εντοπισμός του μεταλλαγμένου γονιδίου  $\beta^s$  (γίνεται και προγεννητικά).
  - γ) Δοκιμασία δρεπάνωσης  
Παρατήρηση της μορφολογίας των ερυθρών κυττάρων σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου. Στην περίπτωση που το άτομο πάσχει, τα ερυθροκύτταρά του παίρνουν δρεπανοειδές σχήμα. Γίνεται έμμεση διαπίστωση της γενετικής ανωμαλίας.

- *Τι είναι η γενετική καθοδήγηση;*  
Η γενετική καθοδήγηση είναι μία διαδικασία κατά την οποία επιστήμονες πληροφορούν ενδιαφερόμενα άτομα σχετικά με την πιθανότητα απόκτησης απογόνων που θα πάσχουν από

κάποια συγκεκριμένη γενετική ασθένεια.

• *Ποιά είναι τα στοιχεία τα οποία μελετώνται κατά τη γενετική καθοδήγηση;*

Οι επιστήμονες πρέπει να εκτιμήσουν τα απαραίτητα στοιχεία για την ασθένεια, όπως είναι τα εξής:

- 1) Η συχνότητα εμφάνισης της.
- 2) Ο τρόπος με τον οποίο κληρονομείται.
- 3) Οι επιπτώσεις στα άτομα που πάσχουν από αυτή.
- 4) Οι τρόποι αντιμετώπισης.
- 5) Η δυνατότητα πραγματοποίησης προγεννητικού ελέγχου.

• *Ποιοί έχουν ανάγκη γενετικής καθοδήγησης;*

Γενετική καθοδήγηση μπορούν να ζητήσουν όλοι οι υποψήφιοι γονείς. Υπάρχουν όμως κάποιες ομάδες ατόμων που είναι απαραίτητο να συμβουλευούνται τους ειδικούς, προτού προχωρήσουν στην απόκτηση απογόνων, όπως είναι:

- 1) Άτομα-φορείς γενετικών ασθενειών.
- 2) Άτομα με οικογενειακό ιστορικό γενετικών ασθενειών.
- 3) Γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω.
- 4) Γυναίκες με πολλαπλές αποβολές.

• *Τι είναι προγεννητικός έλεγχος;*

Ο προγεννητικός έλεγχος που εφαρμόζεται στις εγκύους διενεργείται στην περίπτωση που υπάρχει αυξημένη πιθανότητα το έμβρυο να αναπτύξει κάποια γενετική ανωμαλία.

• *Με ποιούς τρόπους γίνεται ο προγεννητικός έλεγχος;*

Υπάρχουν δύο τεχνικές: Τα εμβρυϊκά κύτταρα που απομονώνονται είτε από το αμνιακό υγρό είτε από τις χοριακές λάχνες είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν για:

- 1) Αμνιοπαρακέντηση.
- 2) Λήψη χοριακών λαχνών.

• *Ποιές είναι οι διαδικαστικές διαφορές μεταξύ αμνιοπαρακέντησης και λήψης χοριακών λαχνών;*

Αμνιοπαρακέντηση	Λήψη χοριακών λαχνών
Διαδικασία απομόνωσης εμβρυϊκών κυττάρων μέσω λήψης αμνιακού υγρού από τον αμνιακό σάκο με τη βοήθεια βελόνας.	Διαδικασία λήψης εμβρυϊκών κυττάρων από τις προεκβολές (λάχνες) του χορίου (εμβρυϊκή μεμβράνη που συμμετέχει στο σχηματισμό του πλακούντα).
Πραγματοποιείται από τη 12-16 εβδομάδα της κύησης.	Πραγματοποιείται συνήθως την 9-12 εβδομάδα της κύησης.
Τα εμβρυϊκά κύτταρα που απομονώνονται είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν για: <i>Μοριακή διάγνωση:</i> Ανάλυση DNA του εμβρύου. <i>Βιοχημικές δοκιμασίες:</i> Ανάλυση ορισμένων πρωτεϊνών και ενζύμων. <i>Μελέτη καρύοτυπου:</i> Ύστερα από καλλιέργεια τα εμβρυϊκά κύτταρα χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών.	

- Ποιά είναι τα πλεονεκτήματα της αμνιοπαρακέντησης και ποια της λήψης χοριακών λαχνών;  
Αμνιοπαρακέντηση:

Η αμνιοπαρακέντηση παρέχει τη δυνατότητα παρασκευής καρυότυπου καλύτερης ποιότητας και αποτελεί έναν αρκετά ασφαλή και αξιόπιστο τρόπο διάγνωσης πολλών γενετικών ανωμαλιών (περίπου 100).

Λήψη χοριακών λαχνών:

Η λήψη χοριακών λαχνών παρέχει τη δυνατότητα πιο έγκαιρης διάγνωσης.

## **Καρκίνος**

- Τι είναι καρκίνος και που οφείλεται;

Ο καρκίνος χαρακτηρίζεται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων ενός ιστού, τα οποία σχηματίζουν μάζες κυττάρων (όγκοι) που καταστρέφουν τους γύρω ιστούς ή μεταναστεύουν σε άλλα σημεία του σώματος (μεταστάσεις).

Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις καρκίνου προέρχονται από γονιδιακές ή χρωμοσωμικές μεταλλάξεις στα σωματικά κύτταρα ενός οργανισμού.

- Ποιά είναι τα γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο;

Τα σωματικά κύτταρα του ανθρώπου πολλαπλασιάζονται με διαφορετικό ρυθμό ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξης του οργανισμού, τον κυτταρικό τύπο και τις συνθήκες του περιβάλλοντος. Στο ανθρώπινο γονιδίωμα υπάρχουν δύο τύποι γονιδίων που συνεργάζονται για το σκοπό αυτό.

- 1) Πρωτο-ογκογονίδια
- 2) Ογκοκατασταλτικά γονίδια.

- Ποιά είναι η φυσιολογική λειτουργία των πρωτο-ογκογονιδίων;

Ενεργοποιούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, κάθε φορά που κρίνεται απαραίτητο (π.χ. epούλωση τραύματος).

- Ποιά είναι η φυσιολογική λειτουργία των ογκοκατασταλτικών γονιδίων;

Καταστέλλουν την κυτταρική διαίρεση, κάθε φορά που κρίνεται απαραίτητο.

- Ποιές μεταλλάξεις και ποιοι μηχανισμοί σε γενετικό επίπεδο είναι υπεύθυνοι για την εκδήλωση καρκίνου;

Σχετικές έρευνες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο καρκίνος σε γενετικό επίπεδο είναι το αποτέλεσμα:

- α) Μετατροπής πρωτο-ογκογονιδίων σε ογκογονίδια.
- β) Απουσίας λειτουργικότητας ογκοκατασταλτικών γονιδίων και
- γ) Αδρανοποίησης των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA.

- Πώς μετατρέπονται τα πρωτο-ογκογονίδια σε ογκογονίδια;

Διάφορα είδη μεταλλάξεων (γονιδιακές ή μετατοπίσεις) που μπορεί να προκληθούν από μεταλλαξογόνους παράγοντες μετατρέπουν τα πρωτο-ογκογονίδια σε ογκογονίδια, τα οποία υπερλειτουργούν και οδηγούν το κύτταρο σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και την εμφάνιση καρκίνου.

- Πώς αναστέλλεται η δράση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων;

Η αναστολή της δράσης των ογκοκατασταλτικών γονιδίων είναι συνήθως αποτέλεσμα μετάλ-

λαξης, κυρίως έλλειψης γονιδίου: το κύτταρο χάνει τη δυνατότητα ελέγχου του πολλαπλασιασμού του, γεγονός που οδηγεί σε καρκινογένεση.

- *Ποιός καρκίνος οφείλεται στην απουσία ογκοκατασταλτικού γονιδίου;*  
Παράδειγμα αποτελεί ο καρκίνος του αμφιβληστροειδούς (ρετινοβλάστωμα) που είναι αποτέλεσμα έλλειψης ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου.
- *Πώς αδρανοποιούνται οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA;*  
Η προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου αυξάνεται όταν στα κύτταρα αδρανοποιούνται οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA, εξαιτίας των μεταλλάξεων που έχουν υποστεί τα γονίδια των επιδιορθωτικών ενζύμων. Χαρακτηριστική περίπτωση αποτελεί η μελαγχρωματική ξηροδερμία. Τα άτομα που πάσχουν από αυτήν την ασθένεια δεν έχουν ικανότητα επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA.
- *Ποιός καρκίνος οφείλεται στην απουσία λειτουργικότητας μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA;*  
Παράδειγμα αποτελεί ο καρκίνος του δέρματος. Τα άτομα που πάσχουν από μελαγχρωματική ξηροδερμία εμφανίζουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του δέρματος, ιδιαίτερα σε περιοχές του σώματος τους που εκτίθενται στην υπεριώδη ακτινοβολία του ήλιου, λόγω της ανικανότητας επιδιόρθωσης των βλαβών που προκαλούνται.
- *Γιατί ο καρκίνος θεωρείται γενετικά πολύπλοκη ασθένεια;*  
Ο καρκίνος είναι μία γενετικά πολύπλοκη ασθένεια και δεν κληρονομείται ως απλός μενδελικός χαρακτήρας, αφού είναι συνήθως αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι γενετικοί παράγοντες που κάνουν την ασθένεια πολύπλοκη έχουν ως εξής:
  - 1) Δεν προκαλείται από μία μόνο μετάλλαξη αλλά από τη «συσσώρευση» αρκετών γενετικών αλλαγών στα κύτταρα.
  - 2) Για την εκδήλωση καρκίνου δεν είναι υπεύθυνο αποκλειστικά ένα γονίδιο, αλλά συμμετέχουν συνήθως τόσο τα ογκογονίδια όσο και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια.Παράδειγμα αποτελεί ο καρκίνος του παχέος εντέρου, για την εκδήλωση του οποίου είναι γνωστό ότι συμμετέχουν αρκετά μεταλλαγμένα γονίδια και των δύο τύπων.