

Β' Τεύχος

6ο Κεφάλαιο

2ο ΘΕΜΑ

26. Ο καρκίνος χαρακτηρίζεται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων ενός ιστού. Αυτά σχηματίζουν μάζες κυττάρων (καρκινικοί όγκοι) ή μεταναστεύουν στο αίμα, όπως στις διάφορες μορφές λευχαιμιών. Αποτελέσματα μελετών έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι σχεδόν όλες οι περιπτώσεις καρκίνου προέρχονται από μεταλλάξεις γονιδίων σωματικών κυττάρων.

α. Να αναφέρετε τους παράγοντες που σε γενετικό επίπεδο, οδηγούν στην εμφάνιση όγκων (μονάδες 6).

β. Να εξηγήσετε το φυσιολογικό ρόλο των ογκοκατασταλτικών γονιδίων (μονάδες 3), καθώς και τον τρόπο με τον οποίο εμπλέκονται στην εμφάνιση όγκων (μονάδες 2) δίνοντας ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα (μονάδες 2).

Μονάδες 13

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

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

β. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση, καταστέλλοντας την, οπότε είναι απαραίτητα. Η αναστολή της δράσης τους, που είναι συνήθως αποτέλεσμα μετάλλαξης, κυρίως έλλειψης γονιδίου, αφαιρεί από το κύτταρο τη δυνατότητα ελέγχου του πολλαπλασιασμού και οδηγεί σε καρκινογένεση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο καρκίνος του αμφιβληστροειδούς (ρετινοβλάστωμα), που είναι αποτέλεσμα έλλειψης ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου.

30. Μια από τις περιπτώσεις μεταλλάξεων που μπορεί να περάσει απαρατήρητη είναι η αμοιβαία μετατόπιση. Στις αμοιβαίες μετατοπίσεις δε χάνεται γενετικό υλικό και τα άτομα που τις φέρουν εμφανίζουν συνήθως φυσιολογικά χαρακτηριστικά.

α. Να δώσετε τον ορισμό της μετατόπισης (μονάδες 2), της αμοιβαίας μετατόπισης (μονάδες 2) και να εξηγήσετε γιατί αφού τα άτομα που τις φέρουν εμφανίζουν συνήθως φυσιολογικά χαρακτηριστικά, είναι επικίνδυνες (μονάδες 2).

β. Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως η μετατόπιση μπορεί να αποτελούν αιτία της υπερλειτουργίας πρωτο - ογκογονιδίων. Να αναφέρετε τη φυσιολογική λειτουργία των πρωτο - ογκογονιδίων στα κύτταρα (μονάδες 4) και εξηγήσετε τις συνέπειες της υπερλειτουργίας τους (μονάδες 3).

Μονάδες 13

α. 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. Στις αμοιβαίες

μετατοπίσεις δε χάνεται γενετικό υλικό και τα άτομα που τις φέρουν εμφανίζουν συνήθως φυσιολογικό φαινότυπο. Ταυτόχρονα όμως εμφανίζουν κίνδυνο απόκτησης απογόνων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, επειδή κατά το ζευγάρωμα των χρωμοσωμάτων στη μειωτική διαίρεση προκύπτουν και μη-φυσιολογικοί γαμέτες. Επίσης, σε μετατοπίσεις μπορεί να οφείλονται ορισμένες περιπτώσεις καρκίνου (π.χ. ενεργοποίηση πρωτο - ογκογονιδίων σε ογκογονίδια).

β. 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 λειτουργία του κυττάρου, ενεργοποιώντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, σε περιπτώσεις που αυτός είναι απαραίτητος όπως στην επούλωση τραυμάτων. Όμως διάφορα είδη μεταλλάξεων, που μπορεί να προκληθούν από μεταλλαξογόνους παράγοντες, μετατρέπουν τα πρωτο-ογκογονίδια σε ογκογονίδια, τα οποία υπερλειτουργούν και οδηγούν το κύτταρο σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και δημιουργία καρκίνου.

44. Η φαινυλκετονουρία και η β θαλασσαιμία αποτελούν δύο κληρονομικές παθήσεις που έχουν μελετηθεί διεξοδικά. Το γονίδιο PAH (χρωμόσωμα 12) κωδικοποιεί την παραγωγή ενός ενζύμου που ονομάζεται υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης. Αυτό το ένζυμο μετατρέπει το αμινοξύ φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη. Γονιδιακές μεταλλάξεις στο PAH μειώνουν τη δραστικότητα του παραγόμενου ενζύμου. Η β θαλασσαιμία προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο HBB στο χρωμόσωμα 11. Γονιδιακές μεταλλάξεις στο HBB έχουν ως συνέπεια τη μειωμένη παραγωγή (ή την αναστολή σύνθεσης) β-αλυσίδων της κύριας αιμοσφαιρίνης του ανθρώπου, HbA.

α. Να αναφέρετε τον τύπο κληρονομικότητας των παραπάνω παθήσεων και να περιγράψετε τα συμπτώματά τους (μονάδες 6).

β. Να περιγράψετε από έναν τρόπο αντιμετώπισης των παραπάνω παθήσεων (μονάδες 7).

Μονάδες 13

α. Και οι δύο παθήσεις ακολουθούν τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Κατά τη φαινυλκετονουρία πραγματοποιείται συσσώρευση φαινυλαλανίνης, η οποία οδηγεί στη μη φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων του εγκεφάλου, με τελικό αποτέλεσμα τη διανοητική καθυστέρηση. Στη β θαλασσαιμία, τα συμπτώματα διαφέρουν ανάλογα με το είδος της μετάλλαξης που τα προκάλεσε. Μπορεί να εμφανίζεται από σοβαρή αναιμία έως λιγότερο σοβαρή αναιμία.

β. Για την φαινυλκετονουρία ο έλεγχος της διατροφής, έπειτα από έγκαιρη διάγνωση κατά τη νεογνική ηλικία, με αποφυγή τροφών που περιέχουν φαινυλαλανίνη μπορεί να οδηγήσει σε φυσιολογική ανάπτυξη. Για την ομόζυγη β-θαλασσαιμία οι συχνές μεταγγίσεις αίματος αποτελούν τη μοναδική επιλογή. Ωστόσο, οι συχνές μεταγγίσεις οδηγούν σε συσσώρευση σιδήρου στον οργανισμό. Το πρόβλημα αντιμετωπίζεται με φαρμακευτική αγωγή αποσιδήρωσης.

55. Το γενετικό υλικό μπορεί να υποστεί αλλαγές με πολλούς διαφορετικούς τρόπους. Οι αλλαγές στην αλληλουχία του DNA, που ονομάζονται μεταλλάξεις, δημιουργούν συνήθως ένα διαφορετικό φαινότυπο χωρίς, ωστόσο αυτό να είναι πάντοτε απαραίτητο. Αυτό εξαρτάται από τον τρόπο με τον οποίο η αλλαγή επιδρά στο γονιδιακό προϊόν, δηλαδή στην πρωτεΐνη.

α. Να ορίσετε ποιες μεταλλάξεις ονομάζονται σιωπηλές και ποιες ουδέτερες (μονάδες 6).

β. Να εξηγήσετε με ποιο τρόπο μπορεί μια μετάλλαξη να οδηγήσει σε πρόωρο τερματισμό της πρωτεϊνοσύνθεσης (μονάδες 3) και ποιες επιπτώσεις έχει αυτή στη λειτουργικότητα της παραγόμενης πρωτεΐνης (μονάδες 3).

Μονάδες 12

α. 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. Οι περισσότερες από τις μεταλλάξεις θεωρούνται επιβλαβείς, επειδή έχουν σοβαρές επιπτώσεις στον οργανισμό. Πολλές όμως δεν είναι επιβλαβείς και χαρακτηρίζονται ουδέτερες. Για παράδειγμα, μεταλλάξεις που οδηγούν σε αλλαγή ενός μόνο αμινοξέος μπορεί να έχουν ελάχιστη επίδραση στη στερεοδιάταξη και στη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης.

β. Σε πολλές περιπτώσεις μία αντικατάσταση βάσης (ή και μία έλλειψη ή προσθήκη βάσεων) μπορεί να μετατρέψει ένα κωδικόνιο, που κωδικοποιεί κάποιο αμινοξύ, σε ένα κωδικόνιο λήξης, με αποτέλεσμα τον πρόωρο τερματισμό σύνθεσης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις καταστρέφεται η λειτουργικότητα της πρωτεΐνης.

63. Οι γνώσεις που έχουμε αποκτήσει σε μοριακό επίπεδο για διάφορες γενετικές ασθένειες μας έδωσε τη δυνατότητα να αναπτύξουμε μεθόδους, οι οποίες ανιχνεύουν εγκαίρως γενετικές διαταραχές σε μέλη μιας οικογένειας ή σε έναν πληθυσμό.

α. Να αναφέρετε τους τρόπους με τους οποίους είναι εφικτό να διαγνωστεί μια γενετική ασθένεια (μονάδες 3) και να εξηγήσετε τι μπορεί να προσφέρει η έγκαιρη γενετική διάγνωση (μονάδες 3).

β. Ο ειδικός επιστήμονας - γενετιστής, στον οποίο απευθύνονται πολλοί υποψήφιοι γονείς, πρέπει να συνεξετάσει ορισμένα απαραίτητα στοιχεία σχετικά με την ασθένεια που ελέγχεται, προκειμένου να καταλήξει σε γενετική συμβουλή. Να αναφέρετε τρία από αυτά τα απαραίτητα στοιχεία (μονάδες 3). Παρ' ότι γενετική καθοδήγηση μπορεί να ζητήσουν όλοι οι υποψήφιοι γονείς, υπάρχουν ομάδες ατόμων οι οποίες είναι απαραίτητο να απευθυνθούν σε ειδικούς πριν προχωρήσουν στην απόκτηση απογόνων. Να γράψετε τρεις από τις ομάδες αυτές ατόμων (μονάδες 3).

Μονάδες 12

α. Οι τρεις τρόποι με τους οποίους είναι εφικτό να διαγνωσθεί μια γενετική ασθένεια είναι:

1. Η μελέτη του καρυότυπου, όπως για παράδειγμα κατά τον προγεννητικό έλεγχο.
2. Διάφορες βιοχημικές δοκιμασίες.
3. Η ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων του DNA (μοριακή διάγνωση).

Εναλλακτικά:

Κυτταρολογική - ιστολογική ανάλυση όπως στην περίπτωση της δοκιμασίας δρεπάνωσης.

Η έγκαιρη διάγνωση μιας γενετικής ασθένειας προσφέρει τη δυνατότητα σχεδιασμού θεραπευτικής αγωγής, έτσι που να ελαχιστοποιούνται οι επιπλοκές της ασθένειας όπως στην περίπτωση της φαινυλκετονουρίας (PKU). Ο έλεγχος για τον εντοπισμό των πιθανών φορέων, όπως στις περιπτώσεις της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας πραγματοποιείται με σκοπό τον υπολογισμό της πιθανότητας δημιουργίας απογόνων που πάσχουν από τις συγκεκριμένες κληρονομικές ασθένειες. Ακόμη, στην περίπτωση διάγνωσης γενετικών ανωμαλιών κατά τη διενέργεια του προγεννητικού ελέγχου, δίνεται η δυνατότητα διακοπής της κύησης.

β. Τα απαραίτητα στοιχεία που πρέπει να συνεξετάσουν οι γενετιστές πριν δώσουν γενετική συμβουλή για μία γενετική ασθένεια είναι:

- η συχνότητα εμφάνισης της γενετικής ασθένειας,
- ο τρόπος με τον οποίο κληρονομείται η γενετική ασθένεια,
- οι επιπτώσεις της γενετικής ασθένειας στα άτομα που πάσχουν από αυτή.

Εναλλακτικά:

- οι τρόποι αντιμετώπισης της συγκεκριμένης γενετικής ασθένειας.

Οι ομάδες ατόμων οι οποίες είναι απαραίτητο να απευθύνονται σε ειδικούς πριν προχωρή-

σουν στην απόκτηση απογόνων περιλαμβάνουν:

Άτομα-φορείς γενετικών ασθενειών.

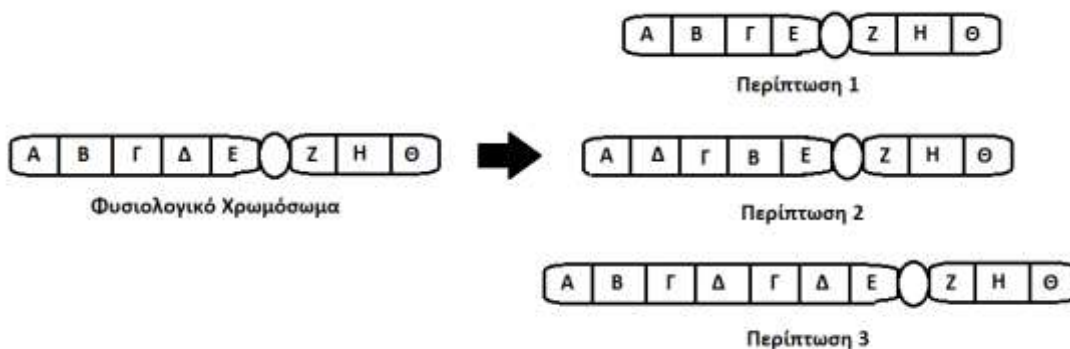
Άτομα με οικογενειακό ιστορικό γενετικών ασθενειών.

Γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω.

(εναλλακτικά: Γυναίκες με πολλαπλές αποβολές).

70. Η αυτόματη αποβολή είναι η απώλεια της κύησης πριν την 24η εβδομάδα λόγω φυσικού ενδομήτριου θανάτου του εμβρύου. Το 10-15% των επιβεβαιωμένων κυήσεων οδηγείται σε αποβολή, συχνά λόγω της παρουσίας χρωμοσωμικών ή γονιδιακών μεταλλάξεων στο έμβρυο, λειτουργώντας έτσι, ως ένα είδος «προστατευτικού μηχανισμού», που αποτρέπει τη γέννηση παιδιού με τέτοιες ανωμαλίες. Οι χρωμοσωμικές μεταλλάξεις περιλαμβάνουν τόσο τις αριθμητικές, όσο και τις δομικές ανωμαλίες, που συνήθως έχουν ως αποτέλεσμα την τροποποίηση του φαινοτύπου του ατόμου.

α. Να ορίσετε την έννοια «μετάλλαξη» (μονάδες 2) και να αναφέρετε τους τρόπους με τους οποίους προκαλούνται τα δύο είδη χρωμοσωμικών ανωμαλιών (μονάδες 4). β. Να ονομάσετε τα είδη των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών που απεικονίζονται στο παρακάτω σχήμα (μονάδες 3) και να αναφέρετε πώς επηρεάζεται η ποσότητα ή/και η διάταξη της γενετικής πληροφορίας στην κάθε περίπτωση (μονάδες 3). Να ονομάσετε το είδος δομικής ανωμαλίας που σχετίζεται με «ανταλλαγή» χρωμοσωμικών τμημάτων ανάμεσα σε μη ομόλογα χρωμοσώματα (μονάδα 1).



Μονάδες 13

α. Μεταλλάξεις είναι οι αλλαγές που συμβαίνουν τόσο στην αλληλουχία, όσο και στον αριθμό των βάσεων του DNA ενός οργανισμού. Ο μηχανισμός πρόκλησης αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι ο μη-διαχωρισμός των ομόλογων χρωμοσωμάτων ή των αδελφών χρωματίδων κατά τη διάρκεια της μειωτικής διαίρεσης. Τότε, δημιουργούνται γαμέτες με αριθμό χρωμοσωμάτων μεγαλύτερο ή μικρότερο του φυσιολογικού. Η δημιουργία δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι το αποτέλεσμα διάφορων μηχανισμών κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου που σχετίζονται με δράση μεταλλαξογόνων παραγόντων, π.χ. ακτινοβολιών, χημικών ουσιών.

β. Στην περίπτωση 1 υπάρχει έλλειψη του τμήματος Δ που οδηγεί σε απώλεια γενετικής πληροφορίας. Στην περίπτωση 2 υπάρχει αναστροφή του τμήματος ΒΓΔ σε ΔΓΒ και έχει ως συνέπεια μόνο την αλλαγή της διάταξης της γενετικής πληροφορίας στο χρωμόσωμα. Στην περίπτωση 3 υπάρχει διπλασιασμός του τμήματος ΓΔ, δηλαδή επανάληψη αυτού του χρωμοσωμικού τμήματος που οδηγεί σε περίσσεια γενετικού υλικού. Το είδος της δομικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας που σχετίζεται με την «ανταλλαγή» χρωμοσωμικών τμημάτων ανάμεσα σε μη ομόλογα χρωμοσώματα ονομάζεται αμοιβαία μετατόπιση.

71. Οι περισσότερες μορφές καρκίνου είναι αποτέλεσμα τυχαίων μεταλλάξεων που αφορούν κυρίως σε σωματικά κύτταρα. Συνήθως οι μεταλλάξεις αυτές αφορούν σε γονίδια που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Μια γυναίκα υποβλήθηκε σε διαγνωστικές εξετάσεις και στον δεξιό μαστό της εντοπίστηκε ένα καρκινικό μόρφωμα ακαθόριστου σχήματος.

α. Να εξηγήσετε εάν ο καρκίνος μπορεί να θεωρηθεί τύπος μονογονιδιακής ασθένειας (μονάδες 6).

β. Να περιγράψετε τον τρόπο με τον οποίο τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να αξιοποιηθούν στην βελτίωση της θεραπείας του καρκίνου του μαστού (μονάδες 6).

Μονάδες 12

α. Μονογονιδιακοί χαρακτήρες ονομάζονται οι χαρακτήρες που καθορίζονται από αλληλόμορφα ενός μόνο γονιδίου και ακολουθούν τον μεντελικό τρόπο κληρονομικότητας. Ο καρκίνος δεν κληρονομείται ως απλός μεντελικός χαρακτήρας, αλλά είναι αποτέλεσμα γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο καρκίνος, σε αντίθεση με τις κληρονομικές ασθένειες, όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, δεν προκαλείται από μία μόνο μετάλλαξη σε ένα μόνο γονίδιο, αλλά από τη “συσσώρευση” αρκετών γενετικών αλλαγών στα κύτταρα. Κατά συνέπεια ο καρκίνος δεν μπορεί να θεωρηθεί μονογονιδιακή ασθένεια.

β. Τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να αξιοποιηθούν ως θεραπευτικά στην περίπτωση του καρκίνου. Τα καρκινικά κύτταρα έχουν στην εξωτερική τους επιφάνεια μεγάλη ποικιλία αντιγόνων που δεν υπάρχουν στα φυσιολογικά κύτταρα του οργανισμού, τα οποία ονομάζονται καρκινικά αντιγόνα. Έτσι μπορούν να κατασκευαστούν μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον αυτών των αντιγόνων. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πολύ ειδικά μόνο για τα καρκινικά κύτταρα, καθώς μπορούν να συνδέονται επιλεκτικά με τα επιφανειακά καρκινικά αντιγόνα τους και στοχεύουν μόνο αυτά, οπότε μπορεί να γίνουν μεταφορείς ισχυρών αντικαρκινικών φαρμάκων. Όταν εισέλθουν στον ανθρώπινο οργανισμό, εντοπίζουν και προσβάλλουν μόνο τους καρκινικούς στόχους. Τα αντικαρκινικά φάρμακα που είναι συνδεδεμένα με τα αντισώματα, δρουν κατευθείαν στα καρκινικά κύτταρα και τα καταστρέφουν χωρίς να επηρεάζουν τα γειτονικά υγιή κύτταρα.

74. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι η πρώτη γενετική ασθένεια που βρέθηκε ότι είναι αποτέλεσμα συγκεκριμένης γονιδιακής μετάλλαξης. Το 1949, ο Pauling και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι η αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων HbA, ήταν διαφορετική στα άτομα που έπασχαν από δρεπανοκυτταρική αναιμία. Εξ άλλου, η β-θαλασσαιμία είναι μια από τις σοβαρότερες αιμοσφαιρινοπάθειες η οποία χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια.

α. Να αναφέρετε τα είδη των αιμοσφαιρινών που απαντούν σε έναν ενήλικα, καθώς και τη σύστασή τους σε πολυπεπτιδικές αλυσίδες (μονάδες 4).

β. Να αναφέρετε τα είδη των μεταλλάξεων που συμβάλλουν στη μεγάλη ετερογένεια της β-θαλασσαιμίας, εξηγώντας τη διαφοροποίηση που παρατηρείται ως προς τα συμπτώματα της ασθένειας (μονάδες 3).

γ. Διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα των ατόμων που είναι φορείς ενός μεταλλαγμένου γονιδίου για την δρεπανοκυτταρική αναιμία ή την β-θαλασσαιμία, είναι αυξημένη σε περιοχές όπως οι χώρες της Μεσογείου, της Δυτικής και Ανατολικής Αφρικής και της Ν.Α. Ασίας όπου εμφανιζόταν η ελονοσία. Να εξηγήσετε τον λόγο για τον οποίο ισχύει η παραπάνω διαπίστωση (μονάδες 6).

Μονάδες 13

α. Τα είδη των αιμοσφαιρινών που απαντούν σε έναν ενήλικα είναι:

- i) η HbA, με σύσταση $\alpha_2\beta_2$ που αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες α και δύο β και αποτελεί την κύρια μορφή αιμοσφαιρίνης σε έναν ενήλικα,
- ii) η HbA₂ με σύσταση $\alpha_2\delta_2$ που ανιχνεύεται σε μικρές ποσότητες και
- iii) η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη HbF με σύσταση $\alpha_2\gamma_2$ που βρίσκεται σε ποσοστό <1%.

β. Η ετερογένεια της β-θαλασσαιμίας οφείλεται στα πολλά διαφορετικά είδη γονιδιακών μεταλλάξεων, όπως αντικαταστάσεις, ελλείψεις, και προσθήκες βάσεων, που συμβαίνουν σε διαφορετικά σημεία του γονιδίου που ευθύνεται για την παραγωγή της β-πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Έτσι έχουν βρεθεί πολλά πολλαπλά αλληλόμορφα του ίδιου γονιδίου που μεταλλάχθηκε. Τα συμπτώματα της ασθένειας διαφέρουν ως προς τη βαρύτητα μεταξύ των διαφόρων ατόμων και σχετίζονται με το είδος της μετάλλαξης που τα προκαλεί. Τα συμπτώματα μπορεί να κυμαίνονται από σοβαρή αναιμία, όπως συμβαίνει στην παντελή έλλειψη της β-πολυπεπτιδικής αλυσίδας και κατά συνέπεια και της HbA, έως λιγότερο σοβαρή αναιμία, όταν παρατηρείται μειωμένη σύνθεση της β-πολυπεπτιδικής αλυσίδας, και, συνεπώς, μειωμένη σύνθεση της HbA.

γ. Η συχνότητα των ετερόζυγων ατόμων με δρεπανοκυτταρική αναιμία ή β-θαλασσαιμία είναι αυξημένη σε παραθαλάσσιες περιοχές όπως οι χώρες της Μεσογείου, της Δυτικής και Ανατολικής Αφρικής και της Ν.Α Ασίας στις οποίες καταγράφεται υψηλή συχνότητα ελονοσίας. Η αυξημένη συχνότητα οφείλεται στην ανθεκτικότητα των ετερόζυγων φορέων στην προσβολή από το πλασμώδιο, που είναι πρωτόζωο που προκαλεί την ελονοσία. Ο λόγος είναι ότι τα ερυθροκύτταρά τους (που αποτελούν κύτταρα-ξενιστές στα οποία παρασιτούν τα παθογόνα αυτά πρωτόζωα), δεν ευνοούν τον πολλαπλασιασμό του μικροβίου. Κατά συνέπεια η προστασία που προσδίδει η μετάλλαξη σε επιδημίες ελονοσίας, αποτελεί ένα πλεονέκτημα που παρέχει αυξημένη πιθανότητα επιβίωσης και δυνατότητα αναπαραγωγής στους ετερόζυγους φορείς.

76. Η Γενετική καθοδήγηση είναι μία διαδικασία κατά την οποία ειδικοί επιστήμονες δίνουν πληροφορίες σε μεμονωμένα άτομα, ζευγάρια και οικογένειες που πάσχουν από κάποια γενετική ασθένεια ή έχουν αυξημένες πιθανότητες να την εμφανίσουν. Σημαντική διαδικασία είναι η διενέργεια προγεννητικού ελέγχου, ο οποίος κρίνεται σκόπιμος σε συγκεκριμένη φάση της κύησης και εφόσον συντρέχουν ειδικοί λόγοι.

α. Να αναφέρετε το στάδιο της κύησης στο οποίο κρίνεται σκόπιμο να γίνεται ο προγεννητικός έλεγχος με αμνιοπαρακέντηση (μονάδες 3) και να εξηγήσετε τη σημασία της έγκαιρης γενετικής διάγνωσης που αυτός επιτρέπει (μονάδες 3) .

β. Να περιγράψετε ένα πλεονέκτημα και ένα μειονέκτημα της αμνιοπαρακέντησης σε σχέση με τη λήψη χοριακών λαχνών (μονάδες 4) και να αναφέρετε τις διαγνωστικές μεθόδους που μπορούν να εφαρμοστούν στα εμβρυϊκά κύτταρα που συλλέχθηκαν με την διαδικασία της αμνιοπαρακέντησης (μονάδες 3).

Μονάδες 13

α. Η διενέργεια προγεννητικού ελέγχου, συνιστάται στις περιπτώσεις που υπάρχει αυξημένη πιθανότητα το έμβρυο να εμφανίσει κάποια γενετική ανωμαλία. Η διενέργεια της αμνιοπαρακέντησης γίνεται από την 12η-16η εβδομάδα της κύησης και αποτελεί έναν ασφαλή και αξιόπιστο τρόπο διάγνωσης των γενετικών ανωμαλιών. Η σημασία της έγκαιρης γενετικής διάγνωσης κατά τη διενέργεια προγεννητικού ελέγχου στις περιπτώσεις που κρίνεται σκόπιμη, επιτρέπει τη διάγνωση σοβαρών γενετικών ασθενειών και δίνει τη δυνατότητα της διακοπής της κύησης σε πρώιμη φάση χωρίς να τίθεται σε κίνδυνο η υγεία της μητέρας.

Περαιτέρω, η έγκαιρη διάγνωση προσφέρει τη δυνατότητα σχεδιασμού θεραπευτικής αγωγής, στο νεογνό που θα γεννηθεί, έτσι που να ελαχιστοποιούνται οι επιπλοκές της ασθένειας, όπως

χου λαμβάνονται εμβρυϊκά κύτταρα είτε με λήψη χοριακών λαχνών, είτε με αμνιοπαρακέντηση.

80. Ένα νεαρό ζευγάρι με ιστορικό γενετικών ασθενειών στην οικογένεια προσπαθεί να αποκτήσει το πρώτο του παιδί. Μετά από μια σειρά αποβολών τελικά η γυναίκα διανύει τον 3ο μήνα της κύησής της. Ο γυναικολόγος τους ανακοινώνει πως θα ήταν καλό να προβούν σε προγεννητικό έλεγχο του εμβρύου, παρόλο που έχουν ήδη δεχθεί τη γενετική καθοδήγηση από τον ειδικό Γενετικό Σύμβουλο. Στο ζευγάρι προτείνεται η λήψη χοριακών λαχνών, αντί της αμνιοπαρακέντησης, προκειμένου να διενεργηθεί ο προγεννητικός έλεγχος.

α. Να εξηγήσετε γιατί η γενετική καθοδήγηση που ήδη έχει δεχθεί το ζευγάρι, δεν μπορεί να υποκαταστήσει τη διαδικασία του προγεννητικού ελέγχου (μονάδες 6).

β. Να περιγράψετε τη διαδικασία της λήψης χοριακών λαχνών (μονάδες 2) και να εξηγήσετε το πλεονέκτημά της έναντι της αμνιοπαρακέντησης για την διενέργεια προγεννητικού ελέγχου (μονάδες 2). Να αναφέρετε τις εργαστηριακές μεθόδους που μπορούμε να εφαρμόσουμε στα κύτταρα των χοριακών λαχνών που λαμβάνονται κατά τη δειγματοληψία, προκειμένου να βγάλουμε συμπεράσματα αναφορικά με την υγεία του εμβρύου (μονάδες 3).

Μονάδες 13

α. Η γενετική καθοδήγηση είναι μία διαδικασία κατά την οποία ειδικοί επιστήμονες δίνουν πληροφορίες σε μεμονωμένα άτομα, ζευγάρια και οικογένειες που πάσχουν από κάποια γενετική ασθένεια ή έχουν αυξημένες πιθανότητες να την εμφανίσουν. Ο Γενετικός σύμβουλος, αφού συνεξετάσει και αναλύσει τα απαραίτητα στοιχεία σχετικά με τη συγκεκριμένη γενετική ασθένεια (τη συχνότητα εμφάνισης της, τον τρόπο με τον οποίο κληρονομείται, τις επιπτώσεις στα άτομα που πάσχουν από αυτή, τους τρόπους αντιμετώπισής της κ.ά) πληροφορεί το ζευγάρι σχετικά με την πιθανότητα να αποκτήσει παιδί που να πάσχει από τη νόσο. Η γενετική συμβουλή λοιπόν είναι μια θεωρητική προσέγγιση και μόνο την πιθανότητα εμφάνισης παθολογικών καταστάσεων στο έμβρυο μπορεί να προβλέψει. Αντίθετα, ο προγεννητικός έλεγχος διενεργείται με δύο εναλλακτικές πειραματικές μεθόδους (αμνιοπαρακέντηση ή λήψη χοριακών λαχνών του εμβρύου) και παρέχει πληροφορίες αναφορικά με την ύπαρξη ή όχι συγκεκριμένων γενετικών ανωμαλιών στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Με βάση τα αποτελέσματα του προγεννητικού ελέγχου, οι γονείς καλούνται να αποφασίσουν, στην περίπτωση που το έμβρυο πάσχει από σοβαρή γενετική ανωμαλία, τη διακοπή της κύησης.

β. Η μέθοδος προγεννητικού ελέγχου με τη λήψη χοριακών λαχνών πραγματοποιείται συνήθως την 9η-12η εβδομάδα της κύησης και περιλαμβάνει τη λήψη εμβρυϊκών κυττάρων από τις προεκβολές (λάχνες) του χορίου (εμβρυϊκή μεμβράνη που συμμετέχει στο σχηματισμό του πλακούντα). Η λήψη χοριακών λαχνών (παρότι οδηγεί σε χειρότερης ποιότητας χρωμοσώματα, σε σχέση με την αμνιοπαρακέντηση) δίνει τη δυνατότητα πιο έγκαιρης διάγνωσης, καθότι η λήψη του εμβρυϊκού υλικού προς εξέταση γίνεται νωρίτερα κατά την διάρκεια της κύησης. Τα κύτταρα από τις χοριακές λάχνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για τον έλεγχο των χρωμοσωμάτων (καρυότυπος), όσο και για βιοχημικές αναλύσεις και ανάλυση DNA.

82. Η έγκαιρη διάγνωση μιας γενετικής ασθένειας προσφέρει τη δυνατότητα σχεδιασμού θεραπευτικής αγωγής, έτσι ώστε να ελαχιστοποιούνται μελλοντικά οι επιπλοκές της ασθένειας. Στην περίπτωση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας χρησιμοποιούνται πολλές διαφορετικές τεχνικές.

α. Να γράψετε μια κυτταρική δοκιμασία (μονάδες 3) και μια βιοχημική δοκιμασία (μονάδες 3) που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

β. Για την διάγνωση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, μπορεί επίσης να εντοπιστεί η μετάλλαξη στο γονίδιο της β αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης A (μοριακή διάγνωση). Να εξηγήσετε ποιο είδος μετάλλαξης αναγνωρίζουν οι βιολόγοι κατά τη διενέργεια της μοριακής διάγνωσης στο υπεύθυνο γονίδιο (μονάδες 3) και να αναλύσετε το λόγο για τον οποίο η μοριακή διάγνωση στην περίπτωση της β-θαλασσαιμίας μπορεί να είναι πιο σύνθετη (μονάδες 4).

Μονάδες 13

α. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μία από τις λίγες γενετικές ασθένειες της οποίας ο μηχανισμός δημιουργίας έχει μελετηθεί διεξοδικά. Αυτό μας δίνει τη δυνατότητα διάγνωσης της ασθένειας με τη χρησιμοποίηση πολλών διαφορετικών τεχνικών. Μία από αυτές είναι η παρατήρηση της μορφολογίας των ερυθρών κυττάρων σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου. Στην περίπτωση που ένα άτομο πάσχει, τα ερυθροκύτταρα του παίρνουν δρεπανοειδές σχήμα (δοκιμασία δρεπάνωσης). Για τη διάγνωση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας χρησιμοποιούνται επίσης τεχνικές που επιτρέπουν τον προσδιορισμό της αιμοσφαιρίνης HbS στα ερυθροκύτταρα μέσω βιοχημικής εξέτασης.

β. Με μοριακή διάγνωση μπορούμε να εντοπίσουμε το μεταλλαγμένο β^s γονίδιο. Στην κωδική αλυσίδα του γονιδίου έχει αλλάξει μία βάση και το φυσιολογικό κωδικόνιο GAG, που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ, έχει αντικατασταθεί από το GTG, που κωδικοποιεί τη βαλίνη. Αυτή η μετάλλαξη οδηγεί σε αλλαγή της στερεοδιάταξης της αιμοσφαιρίνης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της μορφής των ερυθροκυττάρων. Η β-θαλασσαιμία, από την άλλη, χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, δηλαδή προκαλείται από πολλά διαφορετικά είδη γονιδιακών μεταλλάξεων όπως αντικαταστάσεις, ελλείψεις και προσθήκες βάσεων και, συνεπώς, πρέπει να αναζητηθούν περισσότερες πιθανές μεταλλάξεις μετά την ενίσχυση του αντίστοιχου γονιδίου με PCR, γεγονός που θα καθυστερήσει το αποτέλεσμα της εξέτασης.

86. Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες δημιουργούνται στα αυτοσωμικά ή στα φυλετικά χρωμοσώματα. Η πιο κοινή αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία σε αυτοσωμικά χρωμοσώματα είναι το σύνδρομο Down, για το οποίο ως παγκόσμια ημέρα έχει οριστεί η 21η Μαρτίου.

α. Να αναφέρετε σε ποιο χρωμόσωμα εμφανίζουν αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία τα άτομα που πάσχουν από σύνδρομο Down (μονάδες 2) και να περιγράψετε έναν πιθανό γενετικό μηχανισμό με τον οποίο μπορεί να προκύψει ένα άτομο με το σύνδρομο αυτό (μονάδες 5).

β. Να αναφέρετε τις φαινοτυπικές ιδιαιτερότητες που εμφανίζουν τα άτομα με σύνδρομο Down (μονάδες 3) και να περιγράψετε τη συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ της ηλικίας της μέλλουσας μητέρας και της απόκτησης παιδιού με σύνδρομο Down (μονάδες 3).

Μονάδες 13

α. Η αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία που φέρουν τα άτομα με σύνδρομο Down είναι η τρισωμία στο χρωμόσωμα 21. (Υπάρχει και μικρό ποσοστό ατόμων με σύνδρομο Down, που εμφανίζουν δομική χρωμοσωμική ανωμαλία, δηλαδή αμοιβαία μετατόπιση μεταξύ του χρωμοσώματος 21 και ενός άλλου χρωμοσώματος, όπως του 3).

Η ύπαρξη του επιπλέον χρωμοσώματος είναι αποτέλεσμα μη διαχωρισμού των ομολόγων χρωμοσωμάτων του 21ου ζεύγους κατά το σχηματισμό γαμετών στη μείωση I του ενός γονέα. (Εναλλακτικά: αποτέλεσμα μη διαχωρισμού των αδελφών χρωματίδων του 21ου διπλασιασμένου χρωμοσώματος στη μείωση II - ή αποτέλεσμα μετατόπισης τμήματος χρωμοσώματος 21 σε άλλο χρωμόσωμα και κληροδότησή του στον απόγονο μαζί με ένα επιπλέον φυσιολογικό χρωμόσωμα 21 του γαμέτη). Με αυτό τον τρόπο δημιουργείται wάριο, και σε σχετικά λιγότερες περιπτώσεις σπερματοζwάριο, με δύο χρωμοσώματα 21 (ή με ένα χρωμόσωμα 21 και ένα τμήμα του 21 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα στο οποίο έχει μετατοπιστεί). Γονιμοποίηση του γα-

μέτη που έχει το επιπλέον χρωμόσωμα 21 (είτε από αριθμητική είτε από δομική χρωμοσωμική ανωμαλία) με ένα φυσιολογικό γαμέτη που έχει ένα χρωμόσωμα 21, οδηγεί σε ζυγωτό με τρισωμία 21.

β. Τα άτομα με σύνδρομο Down εμφανίζουν καθυστέρηση στην ανάπτυξη, χαρακτηριστικές δυσμορφίες στο πρόσωπο και διανοητική καθυστέρηση. Η πιθανότητα γέννησης παιδιού με σύνδρομο Down σχετίζεται με την ηλικία της μητέρας. Μελέτες δείχνουν ότι μια μέλλουσα μητέρα ηλικίας 45 ετών έχει πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να αποκτήσει παιδί με σύνδρομο Down σε σχέση με μια μέλλουσα μητέρα ηλικίας 19 ετών.

100. Οι γνώσεις που έχουμε αποκτήσει για τους μοριακούς μηχανισμούς που δημιουργούν τις γενετικές ασθένειες μάς έχουν προσφέρει τη δυνατότητα ανάπτυξης μεθόδων, με τις οποίες ανιχνεύουμε γενετικές ανωμαλίες στα μέλη μιας οικογένειας, στα άτομα ενός πληθυσμού ή και σε έμβρυα, μέσω της διενέργειας προγεννητικού ελέγχου.

α. Να αναφέρετε τη διαγνωστική μέθοδο που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της φαινυλκετονουρίας στα νεογνά (μονάδες 3). Να εξηγήσετε το αποτέλεσμα που έχει η εφαρμογή του προγράμματος ελέγχου των νεογνών για φαινυλκετονουρία (μονάδες 3).

β. Εγκυμονούσα επιθυμεί να διερευνήσει την πιθανότητα το έμβρυο να φέρει μικρή αναστροφή τμήματος του 12ου χρωμοσώματος επειδή τη φέρει ο πατέρας του. Να εξηγήσετε ποια μέθοδο δειγματοληψίας για τη διενέργεια προγεννητικού ελέγχου θα τη συμβουλεύατε να ακολουθήσει (μονάδες 3) και να περιγράψετε ποια εργαστηριακή επεξεργασία του εμβρυϊκού δείγματος θα ακολουθήσουν οι επιστήμονες για τη διάγνωση της πιθανής αυτής δομικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας (μονάδες 4).

Μονάδες 13

α. Ο έλεγχος για τη φαινυλκετονουρία πραγματοποιείται με τον υπολογισμό της συγκέντρωσης της φαινυλαλανίνης στο αίμα των νεογνών (βιοχημική δοκιμασία). (Εναλλακτικά θα μπορούσε να εφαρμοστεί η μοριακή διάγνωση για τον εντοπισμό του/των μεταλλαγμένων αλληλομόρφων στο γενετικό υλικό του νεογνού). Η εφαρμογή προγράμματος ελέγχου των νεογνών για τη φαινυλκετονουρία έχει μειώσει σημαντικά τις περιπτώσεις διανοητικής καθυστέρησης από αυτή την ασθένεια.

β. Επειδή η διάγνωση θα γίνει μέσω της παρατήρησης και μελέτης καρυότυπου θα προτείναμε την αμνιοπαρακέντηση η οποία δίνει τη δυνατότητα παρασκευής χρωμοσωμάτων καλύτερης ποιότητας (εξαρτάται βέβαια και από την εβδομάδα της κύησης που θέλουμε να γίνει η δειγματοληψία). Τα εμβρυϊκά κύτταρα που θα παραληφθούν, αρχικά θα καλλιεργηθούν σε κυτταροκαλλιέργεια, στην οποία θα προστεθούν ουσίες με μιτογόνο δράση. Στη συνέχεια στην καλλιέργεια θα χρησιμοποιηθούν ουσίες οι οποίες σταματούν την κυτταρική διαίρεση στη μετάφαση της μίτωσης στην οποία τα χρωμοσώματα εμφανίζουν το μεγαλύτερο βαθμό συσπείρωσης και είναι ευδιάκριτα. Στη συνέχεια τα κύτταρα θα επωαστούν σε υποτονικό διάλυμα, ώστε να σπάσει η κυτταρική τους μεμβράνη, και τα χρωμοσώματά τους θα απλωθούν σε αντικειμενοφόρο πλάκα. Τέλος, θα χρωματιστούν με ειδικές χρωστικές ουσίες με τεχνικές που δημιουργούν ζώνες στο χρωμόσωμα, όπως ζώνες Giemsa και θα παρατηρηθούν στο μικροσκόπιο. Έτσι θα διαπιστωθεί πιθανή δομική χρωμοσωμική ανωμαλία, όπως η αναστροφή στο χρωμόσωμα 12 που αναζητείται.

106. Οι μεταλλάξεις BRCA αναφέρονται στις μεταλλάξεις που προκαλούνται στα γονίδια BRCA1 και BRCA2, τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη μεταγραφή άλλων γονιδίων σημαντικών για τον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για την επιδιόρθωση του

γενετικού υλικού. Οι παθολογικές μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 οδηγούν στην απενεργοποίηση των ρυθμιστικών πρωτεϊνών, οπότε αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος να αναπτύξει ένα άτομο καρκίνο, με συνέπεια το σύνδρομο του κληρονομικού καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών. Μια γυναίκα, η οποία επιθυμούσε να τεκνοποιήσει θέλησε να πραγματοποιήσει προσυμπτωματικό έλεγχο για τον καρκίνο του μαστού και απευθύνθηκε σε ειδικό επιστήμονα για γενετική καθοδήγηση.

α. Να εξηγήσετε τι είναι η γενετική καθοδήγηση (μονάδες 2) και να αναφέρετε τις ομάδες ατόμων που είναι απαραίτητο να απευθυνθούν στους ειδικούς επιστήμονες, πριν προχωρήσουν στην απόκτηση απογόνων (μονάδες 4).

β. Να χαρακτηρίσετε τα φυσιολογικά γονίδια BRCA1 και BRCA2 με βάση τη δράση των πρωτεϊνών τους, ως πρωτο-ογκογονίδια ή ογκοκατασταλτικά (μονάδες 3). Να εξηγήσετε αν ο καρκίνος κληρονομείται ως Μενδελικός χαρακτήρας, ερμηνεύοντας, παράλληλα, την πολυπλοκότητα αυτής της ασθένειας (μονάδες 4).

Μονάδες 13

α. Η γενετική καθοδήγηση είναι μία διαδικασία κατά την οποία ειδικοί επιστήμονες δίνουν πληροφορίες σε μεμονωμένα άτομα, ζευγάρια και οικογένειες που πάσχουν από κάποια γενετική ασθένεια ή έχουν αυξημένες πιθανότητες να την εμφανίσουν. Παρ' ότι γενετική καθοδήγηση μπορεί να ζητήσουν όλοι οι υποψήφιοι γονείς, υπάρχουν ομάδες ατόμων οι οποίες είναι απαραίτητο να απευθυνθούν σε ειδικούς πριν προχωρήσουν στην απόκτηση απογόνων.

Σ' αυτές περιλαμβάνονται:

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

β. Τα πρωτο-ογκογονίδια έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου, ενεργοποιώντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, όπως στην επούλωση τραυμάτων, ενώ ως μεταλλαγμένα, ογκογονίδια, υπερλειτουργούν και οδηγούν το κύτταρο σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και δημιουργία καρκίνου. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση, καταστέλλοντάς την, οπότε είναι απαραίτητο. Σύμφωνα με την εκφώνηση, οι πρωτεΐνες των BRCA1 και BRCA2 συμβάλλουν στον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και στην επιδιόρθωση του γενετικού υλικού, ενώ η απενεργοποίησή τους αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου. Συνεπώς τα αντίστοιχα φυσιολογικά γονίδια λειτουργούν ως ογκοκατασταλτικά.

Ο καρκίνος δεν κληρονομείται ως απλός Μενδελικός χαρακτήρας, αλλά είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η πολυπλοκότητα της ασθένειας αυτής σχετίζεται με τα παρακάτω αίτια:

- Ο καρκίνος, σε αντίθεση με τις κληρονομικές ασθένειες, όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, δεν προκαλείται από μία μετάλλαξη, αλλά από τη «συσσώρευση» αρκετών γενετικών αλλαγών στα κύτταρα. Οι μεταλλάξεις αυτές είναι αποτέλεσμα διαφορετικών περιβαλλοντικών μεταλλαξογόνων παραγόντων όπως η ακτινοβολία ή χημικές ουσίες.
- Στη δημιουργία κάθε είδους καρκίνου συμμετέχουν συνήθως τόσο τα ογκογονίδια όσο και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Για παράδειγμα, στον καρκίνο του παχέος εντέρου βρέθηκε ότι συμμετέχουν αρκετά γονίδια και των δύο τύπων, τα οποία έχουν υποστεί μεταλλάξεις.

107. Η φαινυλκετονουρία είναι το συχνότερο μεταβολικό κληρονομικό νόσημα στην Ελλάδα. Η διάγνυσή της (μαζί με άλλα μεταβολικά σύνδρομα) γίνεται σε νεογέννητα μετά από σίτιση με γάλα με το τεστ Guthrie (λαμβάνονται σταγόνες αίματος από το πόδι του νεογνού), λίγο πριν

την έξοδο τους από το μαιευτήριο.

α. Να εξηγήσετε γιατί η έγκαιρη διάγνωση στην περίπτωση της φαινυλκετονουρίας, έχει σημαντικό αντίκτυπο για την εξέλιξη της νόσου (μονάδες 6).

β. Να γράψετε με ποιον τρόπο γίνεται η διάγνωση της φαινυλκετονουρίας στα νεογνά (μονάδες 2) και με ποιον τρόπο στα έμβρυα (μονάδες 2). Ένα ζευγάρι που και οι δύο είναι φορείς του υπεύθυνου γονιδίου για την φαινυλκετονουρία, έγιναν γονείς ενός αγοριού, για το οποίο έγινε τεστ Guthrie. Να γράψετε την πιθανότητα, το τεστ Guthrie να δείξει θετικό αποτέλεσμα για την φαινυλκετονουρία (μονάδες 2).

Μονάδες 12

α. Η φαινυλκετονουρία είναι μία ασθένεια η οποία προκαλείται από την έλλειψη του ενζύμου που στα φυσιολογικά άτομα μετατρέπει το αμινοξύ φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη με αποτέλεσμα τη συσσώρευση φαινυλαλανίνης, η οποία παρεμποδίζει τη φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των κυττάρων του εγκεφάλου, με συνέπεια τη διανοητική καθυστέρηση. Αν η ασθένεια ανιχνευθεί νωρίς, κατά τη νεογνική ηλικία, τότε η εμφάνιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτή (όπως η παρεμπόδιση της λειτουργίας των κυττάρων του εγκεφάλου και η συνεπαγόμενη διανοητική καθυστέρηση) μπορεί να αποφευχθεί με τη χρησιμοποίηση, εφ' όρου ζωής, κατάλληλου διαιτολογίου με περιορισμένη ποσότητα φαινυλαλανίνης.

β. Ο έλεγχος για τη φαινυλκετονουρία στα νεογνά πραγματοποιείται με την ανίχνευση της συγκέντρωσης της φαινυλαλανίνης στο αίμα τους (βιοχημική μέθοδος- Εναλλακτικά μπορεί να γίνει και ανάλυση DNA και προγενετικά-μοριακή μέθοδος). Για τη διενέργεια προγεννητικού ελέγχου, λαμβάνονται εμβρυικά κύτταρα μέσω αμνιοπαρακέντησης (ή λήψης χοριακών λαχνών) και αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση DNA (μοριακή ανάλυση: περιλαμβάνει τον εντοπισμό των μεταλλάξεων στο υπεύθυνο γονίδιο) ή/και για βιοχημική ανάλυση (με άλλη διαδικασία από αυτή που πραγματοποιείται μεταγεννητικά). Ένα ζευγάρι γονέων, φορείς του υπεύθυνου γονιδίου για την φαινυλκετονουρία, έχουν πιθανότητα 25% να αποκτήσουν παιδί που πάσχει από αυτό το μεταβολικό σύνδρομο.

110. Μία γυναίκα, 42 ετών, υγιής, η οποία διανύει την 14^η εβδομάδα κύησης αποφασίζει να προβεί σε προγεννητικό έλεγχο του εμβρύου της, κατόπιν υπόδειξης του γυναικολόγου της.

α. Να εξηγήσετε γιατί ο γυναικολόγος υπέδειξε τον έλεγχο αυτό (μονάδες 3) και να περιγράψετε ποια μέθοδος δειγματοληψίας θα ακολουθηθεί για τη διενέργεια του προγεννητικού ελέγχου (μονάδες 3).

β. Τελικά, στο έμβρυο διαπιστώθηκε η ύπαρξη μιας αναστροφής στο 14^ο χρωμόσωμα. Αμέσως μετά από αυτή τη διαπίστωση, ο γυναικολόγος συνέστησε γενετικό έλεγχο και στους δύο γονείς. Να αναφέρετε με ποια μέθοδο διαπιστώθηκε η αναστροφή (μονάδες 3) και να εξηγήσετε γιατί πιστεύετε ότι αμέσως μετά την εύρεση της αναστροφής, ο γυναικολόγος συνέστησε τη διενέργεια γενετικού ελέγχου στους γονείς (μονάδες 4).

Μονάδες 13

α. Ο γυναικολόγος της γυναίκας της υπέδειξε τον έλεγχο αυτό λόγω της ηλικίας της (γυναίκα ηλικίας 35 ετών και άνω). Τα εμβρυικά κύτταρα για τη διενέργεια του προγεννητικού ελέγχου θα παραληφθούν με αμνιοπαρακέντηση καθώς η γυναίκα διανύει την 14^η εβδομάδα της κύησης. Η αμνιοπαρακέντηση πραγματοποιείται από την 12^η-16^η εβδομάδα της κύησης και αποτελεί έναν ασφαλή και αξιόπιστο τρόπο διάγνωσης των γενετικών ανωμαλιών. Με αμνιοπαρακέντηση μπορεί να ελεγχθεί η ύπαρξη περισσότερων από 100 γενετικών ανωμαλιών.

β. Για να διαπιστωθεί η αναστροφή (χρωμοσωμική δομική ανωμαλία), τα εμβρυικά κύτταρα υποβλήθηκαν σε καλλιέργεια και ακολούθησε η δημιουργία καρυότυπου. Για τη διαπίστωση

των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι απαραίτητη η χρώση των χρωμοσωμάτων με τεχνικές που δημιουργούν ζώνες στο χρωμόσωμα, όπως ζώνες Giemsa.

Πιθανότατα, ο γυναικολόγος ζήτησε καρυότυπο από τους γονείς που είναι φυσιολογικοί, για να διερευνήσει αν η συγκεκριμένη αναστροφή προέρχεται από τον ένα γονέα ή είναι πρωτοεμφανιζόμενη στο έμβρυο (δημιουργήθηκε κατά την παραγωγή των γαμετών των γονέων). Έτσι θα μπορεί να προβλέψει αν η αναστροφή είναι ασφαλής (όπως γνωρίζουμε από τους γονείς) ή μπορεί να κινδυνέψει το έμβρυο καθώς μια νέα αναστροφή μπορεί να δημιουργήσει απρόβλεπτες συνέπειες.

111. Ο αλφισμός (γνωστός και ως αλμπινισμός ή λευκοπάθεια) είναι μία σπάνια γενετική πάθηση που προκαλεί φαινοτυπικά χαρακτηριστικά όπως λευκό χρώμα στο δέρμα και τα μαλλιά των πασχόντων, ενώ η ίριδα των ματιών τους είναι ρόδινη. Ο αλφισμός εμφανίζεται σε ιδιαίτερα μικρό ποσοστό του πληθυσμού (περίπου 1 στα 18.000 νεογνά).

α. Να αναφέρετε ποιος είναι ο ρόλος του φυσιολογικού γονιδίου, οι μεταλλάξεις του οποίου σχετίζονται με την ασθένεια του αλφισμού (μονάδες 2) και να εξηγήσετε γιατί ο αλφισμός χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια συμπτωμάτων στα άτομα που πάσχουν (μονάδες 4).

β. Να αναφέρετε τον τύπο κληρονομικότητας που ακολουθεί ο αλφισμός (μονάδες 2) και με βάση αυτόν να δικαιολογήσετε γιατί δύο γονείς που δεν εμφανίζουν αλφισμό έχουν πιθανότητα να αποκτήσουν αλφικό παιδί (μονάδες 4).

Μονάδες 12

α. Ο αλφισμός οφείλεται σε μεταλλάξεις ενός γονιδίου το οποίο κωδικοποιεί για ένα ένζυμο, το οποίο είναι απαραίτητο για το σχηματισμό της χρωστικής μελανίνης στο δέρμα, στα μαλλιά και στην ίριδα του οφθαλμού. Εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια συμπτωμάτων στα άτομα που πάσχουν γιατί υπάρχουν διαφορετικές μεταλλάξεις στο υπεύθυνο γονίδιο, με αποτέλεσμα άλλα άτομα να εμφανίζουν παντελή έλλειψη ενεργότητας του ενζύμου, ενώ άλλα να εμφανίζουν μειωμένη ενεργότητα.

β. Ο αλφισμός εμφανίζει αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Όταν και οι δύο γονείς ενός αλφικού παιδιού είναι ετερόζυγοι (έστω Aa), δηλαδή έχουν φυσιολογικό φαινότυπο (φορείς), μπορούν να μεταβιβάσουν το υπολειπόμενο αλληλόμορφο στους απογόνους και η πιθανότητα γέννησης παιδιού που πάσχει (aa) είναι 25%.

114. Είναι γνωστό ότι οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες αφορούν μεταλλάξεις μεγάλης έκτασης, οι οποίες δημιουργούν σχεδόν πάντα σοβαρές επιπλοκές είτε στο άτομο που συμβαίνουν, είτε στους απογόνους του.

α. Να αναφέρετε σε ποιες υποκατηγορίες διακρίνονται οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες (μονάδα 1). Να εξηγήσετε σε ποια φάση του κυτταρικού κύκλου μπορούν να συμβούν (μονάδες 2), ποια είναι η αιτία τους (μονάδες 2), καθώς και με ποιόν τρόπο μπορούμε να τις διαγνώσουμε (μονάδα 2).

β. Να εξηγήσετε τους λόγους για τους οποίους οι δύο παραπάνω κατηγορίες των χρωμοσωμικών ανωμαλιών έχουν σαν αποτέλεσμα, είτε τον πρόωρο θάνατο του αναπτυσσόμενου εμβρύου, είτε την εμφάνιση σοβαρών προβλημάτων στον φαινότυπο του ανθρώπινου οργανισμού (μονάδες 6).

Μονάδες 13

α. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες διακρίνονται σε αριθμητικές, όταν αφορούν αλλαγές στον αριθμό των χρωμοσωμάτων, και σε δομικές, όταν υπάρχει αλλαγή στη δομή ενός ή περισσότε-

ρων χρωμοσωμάτων. Οι αριθμητικές προκαλούνται κατά τη διάρκεια της μειωτικής διαίρεσης, όταν σε αυτή δεν γίνει διαχωρισμός είτε των ομόλογων χρωμοσωμάτων κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση, είτε των αδελφών χρωματίδων κατά τη δεύτερη μειωτική διαίρεση. Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες μπορεί να συμβούν με διάφορους μηχανισμούς σε οποιοδήποτε στιγμή του κυτταρικού κύκλου και προϋποθέτουν θραύση σε ένα ή δύο σημεία του χρωμοσώματος. Η ανάλυση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών έγινε δυνατή μετά την ανάπτυξη τεχνικών που επιτρέπουν την παρατήρηση και τη λεπτομερή μελέτη των χρωμοσωμάτων. Η διάγνωσή τους γίνεται κυρίως με ανάλυση καρυότυπου, όπου διαπιστώνεται τυχόν απόκλιση από τον φυσιολογικό αριθμό των χρωμοσωμάτων (αριθμητικές) ή αλλαγές στη δομή των χρωμοσωμάτων μετά από κατάλληλη χρώση τους (δομικές).

β. Για τη σωστή ανάπτυξη του ζυγωτού, απαιτείται τα χρωμοσώματα με τα γονίδια που περιέχουν (με εξαίρεση τα φυλετικά), να βρίσκονται σε δύο δόσεις. Όταν συμβαίνουν αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, δημιουργούνται γαμέτες με αριθμό χρωμοσωμάτων μεγαλύτερο ή μικρότερο του φυσιολογικού. Η γονιμοποίηση ενός τέτοιου μη φυσιολογικού γαμέτη, με κάποιον φυσιολογικό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ζυγωτού με «λανθασμένη» ποσότητα γενετικού υλικού, το οποίο δεν αναπτύσσεται φυσιολογικά.

Από την άλλη μεριά, οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες μπορεί να αφορούν σε έλλειψη, διπλασιασμό, αναστροφή ή σε μετατόπιση (απλή ή αμοιβαία) τμημάτων κάποιου ή κάποιων χρωμοσωμάτων. Η έλλειψη χρωμοσωμικού τμήματος συνεπάγεται συνήθως και έλλειψη ενός ή περισσοτέρων γονιδίων, γεγονός που εξηγεί τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της (πχ Cri du chat). Στον διπλασιασμό υπάρχει επανάληψη ενός χρωμοσωμικού τμήματος, άρα και ενός ή περισσοτέρων γονιδίων στο χρωμόσωμα, γεγονός που, επίσης, μπορεί να προκαλέσει επιπτώσεις στο φαινότυπο. Η αναστροφή έχει ως συνέπεια την αλλαγή της διάταξης των γονιδίων στα χρωμοσώματα, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την έκφρασή τους. Τέλος, στη μετατόπιση και στην αμοιβαία μετατόπιση, δεν μεταβάλλεται η ποσότητα του γενετικού υλικού και συνήθως ούτε η γονιδιακή έκφραση, οπότε τα άτομα που φέρουν τέτοιες ανωμαλίες εμφανίζουν, συνήθως, φυσιολογικό φαινότυπο. Ελλοχεύει, ωστόσο, ο κίνδυνος απόκτησης απογόνων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, επειδή κατά τη σύναψη των ομόλογων χρωμοσωμάτων στη μειωτική διαίρεση προκύπτουν συχνά και μη-φυσιολογικοί γαμέτες.

118. Οι γενετικές πληροφορίες, που κατά βάση καθορίζουν τα χαρακτηριστικά των οργανισμών και τις λειτουργίες τους, βρίσκονται καταγεγραμμένες υπό μορφή νουκλεοτιδικών αλληλουχιών, των λεγόμενων γονιδίων, τα οποία κατανέμονται σε συγκεκριμένες θέσεις πάνω στα χρωμοσώματα. Κάποια από αυτά τα γονίδια χαρακτηρίζονται ως αυτοσωμικά και κάποια άλλα ως φυλοσύνδετα. Ανάμεσα στα αυτοσωμικά και, σπανιότερα, ανάμεσα στα φυλοσύνδετα γονίδια, υπάρχουν και γονίδια που η έκφρασή τους σχετίζεται με τη βιωσιμότητα του φορέα τους, και χαρακτηρίζονται ως θνησιγόνα.

α. Να εξηγήσετε που εδράζονται τα φυλοσύνδετα γονίδια (μονάδες 2). Να διερευνήσετε αν τα παραπάνω γονίδια βρίσκονται πάντοτε ως ζεύγη αλληλομόρφων (μονάδες 2) και να αναφέρετε δύο χαρακτήρες που κληρονομούνται με φυλοσύνδετο τρόπο στον άνθρωπο (μονάδες 2).

β. Να δώσετε τον ορισμό των θνησιγόνων γονιδίων (μονάδες 3) και να εξηγήσετε πως διαφοροποιείται το αποτέλεσμα της έκφρασής τους στον πληθυσμό, όταν αυτά είναι αυτοσωμικά και όταν αυτά είναι φυλοσύνδετα (μονάδες 4).

Μονάδες 13

α. Τα φυλοσύνδετα γονίδια εδράζονται πάνω στο X φυλετικό χρωμόσωμα και δεν έχουν αντίστοιχα αλληλόμορφα γονίδια στο Y φυλετικό χρωμόσωμα (εδράζονται στη λεγόμενη φυλοσύνδετη μοίρα του X χρωμοσώματος). Άρα, τα γονίδια αυτά δεν βρίσκονται πάντοτε ως ζεύγη

αλληλομόρφων, παρά μόνο στα θηλυκά άτομα που έχουν φυσιολογικό καρυότυπο, που έχουν δηλαδή δύο Χ φυλετικά χρωμοσώματα.

[προαιρετικά: στα άτομα με αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, στα φυλετικά χρωμοσώματα μπορεί να μην έχουμε ζεύγη αλληλομόρφων φυλοσύνδετων γονιδίων στα θηλυκά άτομα, όπως για παράδειγμα στο ΧΟ (Turner), ή, αντίθετα, να έχουμε ζεύγη φυλοσύνδετων αλληλομόρφων στα αρσενικά με σύνδρομο ΧΧΥ (Klinefelter)].

Δύο γνωστοί φυλοσύνδετοι χαρακτήρες στον άνθρωπο είναι η ασθένεια της αιμορροφιλίας και η μερική αχρωματοψία στο πράσινο-κόκκινο χρώμα, οι οποίες αμφότερες οφείλονται σε υπολειπόμενα φυλοσύνδετα γονίδια.

β. Θνησιγόνα ονομάζονται τα γονίδια που επηρεάζουν αρνητικά τη βιωσιμότητα των ατόμων που τα φέρουν, οδηγώντας συνήθως σε πρόωρο θάνατο, καθώς εκδηλώνουν την θνησιγόνο δράση τους πολύ νωρίς κατά την εμβρυική ανάπτυξη, οδηγώντας, έτσι, σε πρόωρο τερματισμό της κύησης. (Συνήθως είναι υπολειπόμενα, χωρίς να αποκλείεται και η παρουσία επικρατών θνησιγόνων γονιδίων). Συνηθέστερα, τα θνησιγόνα γονίδια είναι αυτοσωμικά, εκδηλώνοντας τη θνησιγόνο δράση τους με ισοδύναμο τρόπο μεταξύ αρσενικών και θηλυκών ατόμων. Στην περίπτωση που ένα θνησιγόνο γονίδιο είναι υπολειπόμενο φυλοσύνδετο (έστω X^a), τότε εκδηλώνει τη θνησιγόνο δράση του συχνότερα σε αρσενικά άτομα σε σχέση με τα θηλυκά, σε επίπεδο πληθυσμού. Αντίθετα, κάτι τέτοιο δεν παρατηρείται όταν το θνησιγόνο γονίδιο είναι αυτοσωμικό, δηλαδή δεν παρατηρείται διαφορά έκφρασης τογονιδίου σε σχέση με το φύλο του ατόμου.
