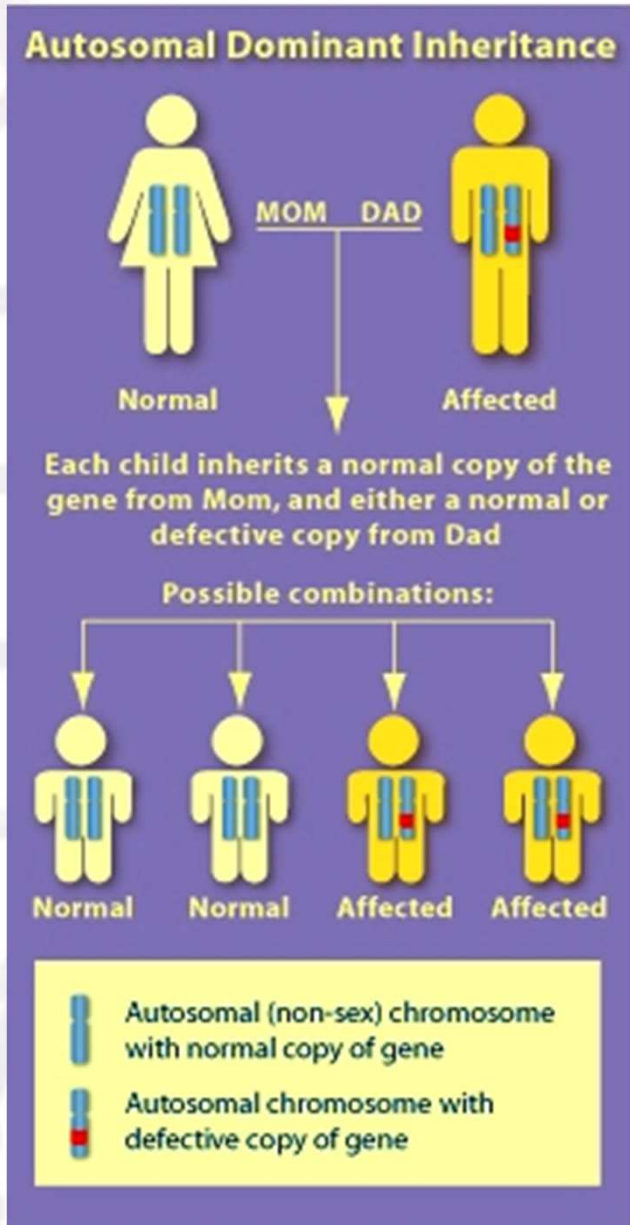


Κληρονομικά νοσήματα και  
καταστάσεις που οφείλονται σε  
γονιδιακές μεταλλάξεις

## ΤΡΟΠΟΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΗΣ ΤΩΝ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

	Νόσος	Γονείς	Τέκνα
ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ	Αχονδροπλασία	Ένας πάσχων (Αα) Ένας υγιής (αα)	50% πάσχοντα 50% υγιή
	Σφαιροκυττάρωση		
	Νευροϊνωμάτωση		
	Νόσος Alzheimer		
ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	Αιμοσφαιρινοπάθειες	Αμφότεροι φορείς (Αα x Αα)	25% πάσχοντα 25% υγιή 50% φορείς
	Αλφισμός		
	Γαλακτοζαιμία		
	Ίνοκυστική νόσος		
	Φαινυλκετονουρία		
	Κυστινουρία		
	Κώφωση		
ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ	Αιμορροφιλία Α & Β	Πατέρας πάσχων	Άρρενα υγιή
	Μυϊκή δυστροφία Ducose	Μητέρα υγιής	Θήλεα φορείς
	Αχρωματοψία (δαλτωνισμός)	Μητέρα φορέας Πατέρας υγιής	Άρρενα 50% πάσχοντα
	Κυαμισμός (έλλειψη G-6PD)		Θήλεα 50% φορείς
	Αγαμμασφαιριναιμία		Υπόλοιπα υγιή

# Αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα



- Τα αλληλόμορφα αυτά εκφράζονται στους ετεροζυγώτες, ενώ για να μην εμφανίζεται το γνώρισμα θα πρέπει τα άτομα να είναι ομόζυγα για το υποτελές αλληλόμορφο.
- Παραδείγματα γονιδίων που κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο κληρονόμησης είναι το γονίδιο της αχονδροπλασίας, της σφαιροκυττάρωσης, η νόσος Alzheimer, η νευροϊνωμάτωση κλπ.

A = αχονδροπλασία, α = φυσιολογικό

Aa = ετερόζυγο θηλυκό που εκφράζει το γνώρισμα,

aa = ομόζυγο αρσενικό φυσιολογικό

Πατρική γενιά:

♀ Aa x αα ♂

Γαμέτες:

A, α α

Απόγονοι:

Aa αα

**Γονοτυπική αναλογία:**

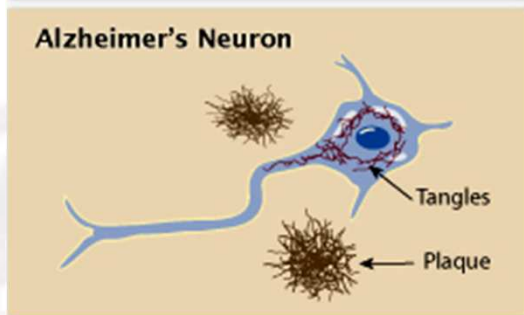
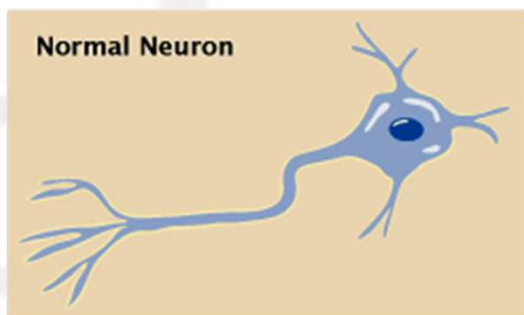
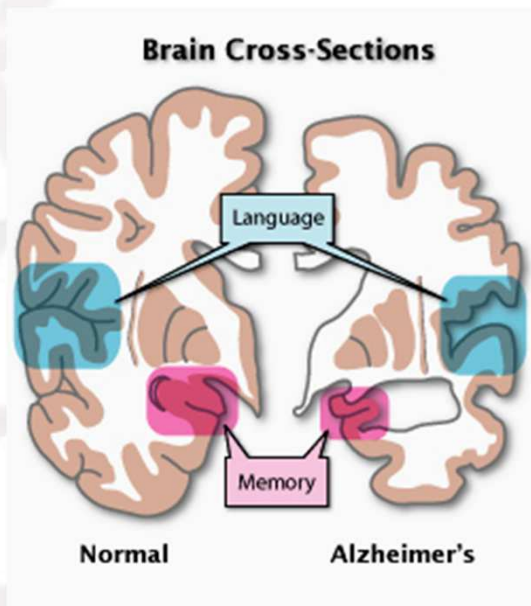
1 (50%) ετερόζυγο : 1 (50%) ομόζυγο για το υποτελές

**Φαινοτυπική αναλογία:**

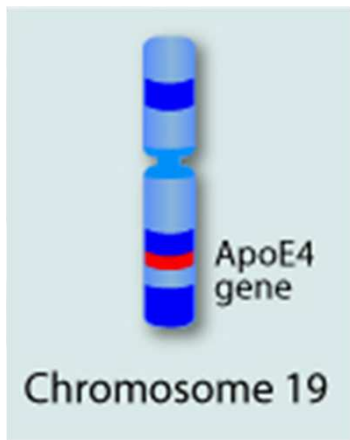
1 (50%) αχονδροπλαστικό : 1 (50%) φυσιολογικό άτομο



# Νόσος Alzheimer



- Η **Νόσος Αλτσχάιμερ** είναι μια εκφυλιστική νόσος του εγκεφάλου που προκαλεί άνοια στον πάσχοντα, η οποία χαρακτηρίζεται από σταδιακή απώλεια της μνήμης, της κρίσης και της ικανότητας να λειτουργεί.
- Αυτή η διαταραχή εμφανίζεται συνήθως σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, αλλά λιγότερο συχνές μορφές της νόσου εμφανίζονται και νωρίτερα κατά την ενήλικη ζωή.
- Προσβεβλημένα άτομα συνήθως επιβιώνουν 8 έως 10 έτη μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων, αλλά η πορεία της νόσου μπορεί να κυμαίνεται από 1 έως 25 έτη. Ο θάνατος προκαλείται συνήθως από πνευμονία, υποσιτισμό, ή γενική απίσχναση του σώματος (εξάντληση από ασιτία).
- Η Νόσος Alzheimer πλήττει σήμερα κατ' εκτίμηση 2.4 εκατομμύρια έως 4.5 εκατομμύρια Αμερικανούς.



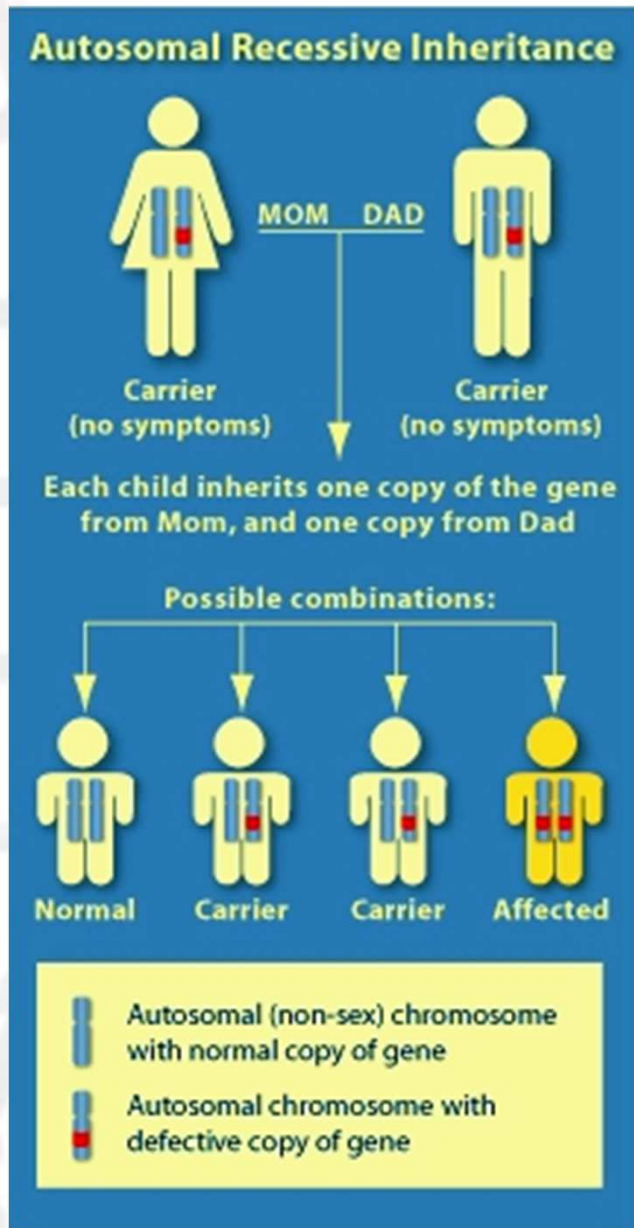
# Γενετική βάση της Νόσου Alzheimer



Οι περισσότερες περιπτώσεις πρώιμης εκδήλωσης της νόσου Alzheimer προκαλούνται από μεταλλάξεις σε γονίδιο που μπορεί να μεταδοθεί από το γονέα στο παιδί.

- Αυτή η μορφή της διαταραχής μπορεί να προκληθεί από μεταλλάξεις σε ένα από τα τρία γονίδια: **APP**, **PSEN1**, ή **PSEN2**.
- Όταν κάποιο από αυτά τα γονίδια τροποποιείται, παράγονται στον εγκέφαλο μεγάλες ποσότητες μιας τοξικής πρωτεΐνης που ονομάζεται **θραύσμα αμυλοειδούς πεπτιδίου βήτα**.
- Αυτό το πεπτίδιο μπορεί να συσσωρευτεί στον εγκέφαλο και να διαμορφώσει συστάδες που ονομάζονται πλάκες αμυλοειδούς, οι οποίες είναι χαρακτηριστικές της νόσου Αλτσχάιμερ.
- Η συσσώρευση των τοξικών β-αμυλοειδών πεπτιδίων και πλακών αμυλοειδούς μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο των νευρικών κυττάρων και των προοδευτικών ενδείξεων και συμπτωμάτων αυτής της διαταραχής.

# Αυτοσωμική υποτελής κληρονομικότητα



- Η έκφρασή τους επικαλύπτεται από τα υπερέχοντα ομόλογα αλληλομόρφά τους.
- Τα αλληλόμορφα αυτά δεν εκφράζονται στους ετεροζυγώτες, ενώ για να εμφανίζεται το γνώρισμα θα πρέπει τα άτομα να είναι ομόζυγα για το υποτελής αλληλόμορφο.
- Παραδείγματα γονιδίων που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υποτελή τρόπο κληρονόμησης είναι τα γονίδια των αιμοσφαιρινοπαθειών, το γονίδιο του αλφισμού, η λεύκη, η ινοκυστική νόσος κλπ.

A = φυσιολογική έκκριση μελανίνης,

α = αλφισμός

Aα = ετερόζυγο θηλυκό φορέας

αα = ομόζυγο αλφικό αρσενικό

Πατρική γενιά:

♀ Aα x αα ♂

Γαμέτες:

A, α      α

Απόγονοι:

Aα      αα

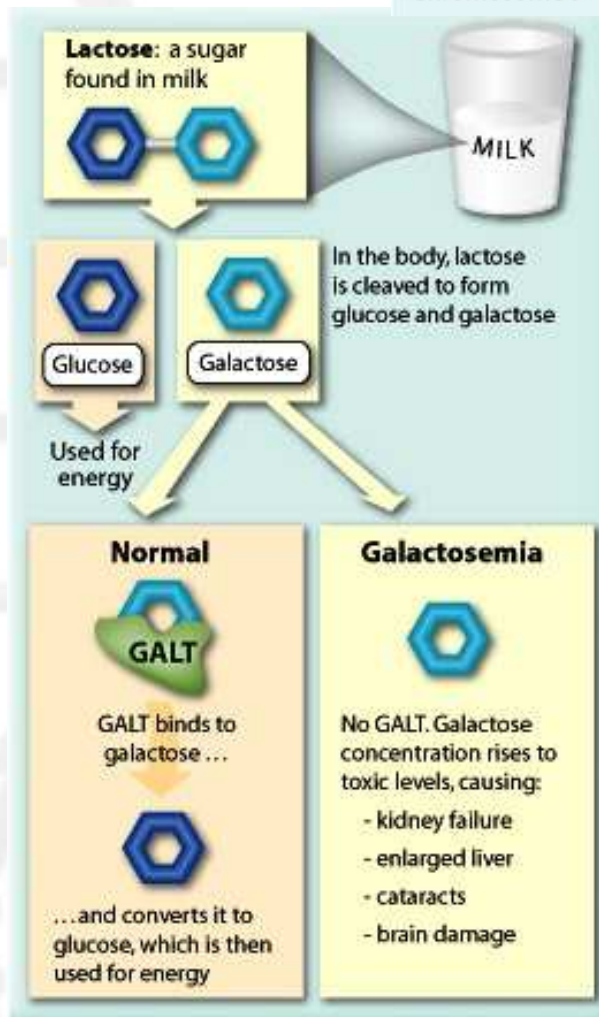
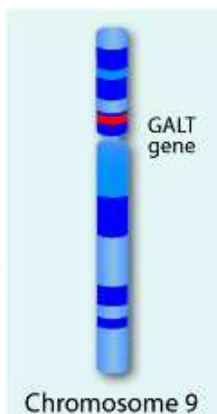
**Γονοτυπική αναλογία:**

1 (50%) ετερόζυγο : 1 (50%) ομόζυγο για το υποτελής

**Φαινοτυπική αναλογία:**

1 (50%) φυσιολογικό φαινοτυπικά : 1 (50%) αλφικό

Το GALT γονίδιο  
βρίσκεται στον  
κοντό (p) βραχίονα  
του  
χρωμοσώματος 9



# Γαλακτοζαιμία



- Η Γαλακτοζαιμία είναι μια διαταραχή που επηρεάζει το μεταβολισμό ενός απλού σακχάρου που ονομάζεται **γαλακτόζη**.
- Οι ενδείξεις και τα συμπτώματα της γαλακτοζαιμίας είναι συνέπεια της αδυναμίας χρήσης της γαλακτόζης για την παραγωγή ενέργειας.
- Η κλασική γαλακτοζαιμία, επίσης γνωστή ως **τύπου I**, είναι η πιο κοινή και πιο σοβαρή μορφή της πάθησης (1 στα 30.000 έως 60.000 νεογνά).
- Γαλακτοζαιμία **τύπου II** (1:100000 γεννήσεις) και **τύπου III** προκαλούν διάφορα μοντέλα ενδείξεων και συμπτωμάτων και είναι πιο σπάνιες.

# Γενετική βάση της γαλακτοζαιμίας



- Μεταλλάξεις στα γονίδια **GALT**, **GALK1** και **GALE**, προκαλούν γαλακτοζαιμία
- Το **GALE**, **GALK1** και **GALT** γονίδια κωδικοποιούν τα ένζυμα που είναι απαραίτητα για την επεξεργασία της γαλακτόζης που λαμβάνεται από τη διατροφή. Αυτά τα ένζυμα διασπούν τη γαλακτόζη σε ένα άλλο απλό σάκχαρο, τη γλυκόζη, και άλλα μόρια τα οποία ο οργανισμός μπορεί να αποθηκεύσει ή να χρησιμοποιεί για ενέργεια.
- **Μεταλλάξεις στο γονίδιο GALT:** κλασική γαλακτοζαιμία (τύπου I).
  - Οι περισσότερες από αυτές τις γενετικές αλλαγές οδηγούν σε σχεδόν πλήρη εξάλειψη της δραστηριότητας του ενζύμου που παράγεται από το γονίδιο **GALT**.
  - Η παραλλαγή Duarte, μειώνει αλλά δεν εξαλείφει τη δραστηριότητα του ενζύμου.
- **Γαλακτοζαιμία τύπου II**, είναι το αποτέλεσμα μεταλλάξεων στο γονίδιο **GALK1**, ενώ μεταλλάξεις στο γονίδιο **GALE** αποτελούν τη γενετική βάση της **γαλακτοζαιμίας τύπου III**.
- Η έλλειψη ενός από τα ανωτέρω ζωτικής σημασίας ένζυμα επιτρέπει τη συσσώρευση σε τοξικά επίπεδα γαλακτόζης και των συναφών ενώσεων στον οργανισμό, με αποτέλεσμα την δημιουργία βλαβών σε ιστούς & όργανα.

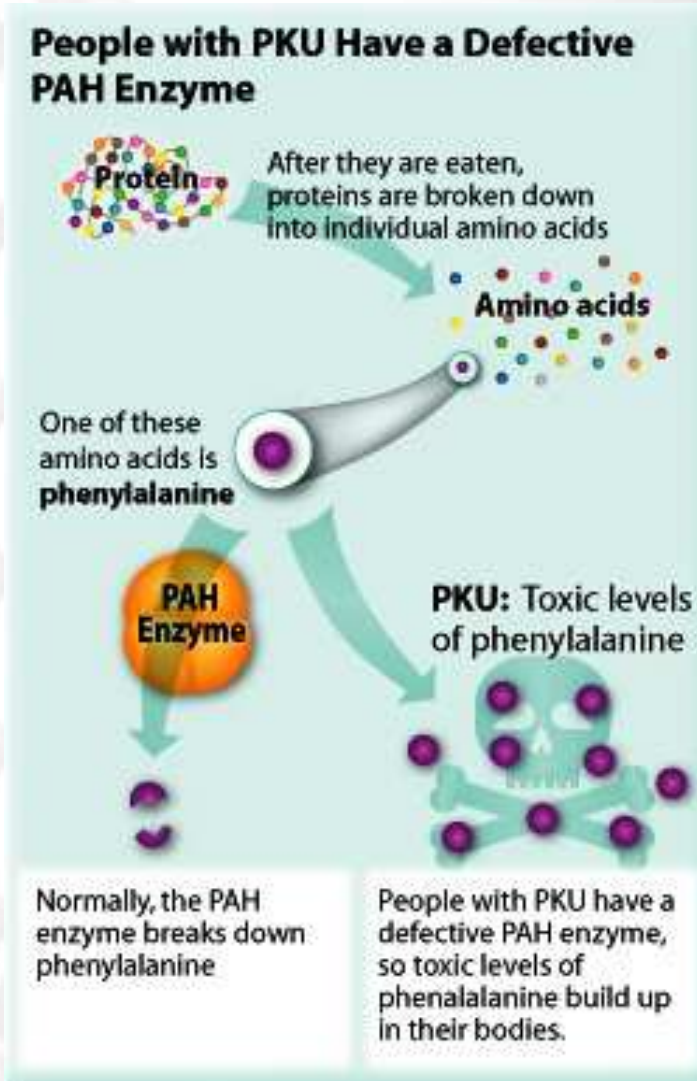
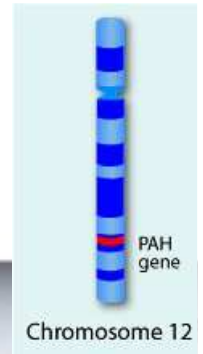


# Φαινυλκετονουρία (PKU)



- ❖ Είναι μια κληρονομική διαταραχή που αυξάνει τα επίπεδα της **φαινυλαλανίνης** στο αίμα, ένα αμινοξύ που λαμβάνεται μέσω της διατροφής (βρίσκεται σε όλες τις πρωτεΐνες και σε ορισμένες τεχνητές γλυκαντικές ουσίες).
- ❖ Η πιο σοβαρή μορφή αυτής της διαταραχής είναι γνωστή ως **κλασική φαινυλκετονουρία**. Βρέφη με κλασική φαινυλκετονουρία φαίνονται φυσιολογικά, μέχρι λίγων μηνών. Χωρίς θεραπεία, τα παιδιά αυτά αναπτύσσουν μόνιμη διανοητική αναπηρία. Επιληπτικές κρίσεις, καθυστερημένη ανάπτυξη, προβλήματα συμπεριφοράς, και ψυχιατρικές διαταραχές είναι επίσης κοινά.
- ❖ Λιγότερο σοβαρές μορφές αυτής της κατάστασης, οι οποίες ονομάζονται **παραλλαγή φαινυλκετονουρίας** και **non-PKU υπερφαινυλαλανιναιμίας**, έχουν μικρότερο κίνδυνο της βλάβης του εγκεφάλου.
- ❖ Σε άτομα με πολύ ήπιες μορφές PKU δεν απαιτείται θεραπεία, εφόσον ακολουθούν δίαιτα «φτωχή» σε φαινυλαλανίνη.

# Γενετική βάση της Φαινυλκετονουρίας

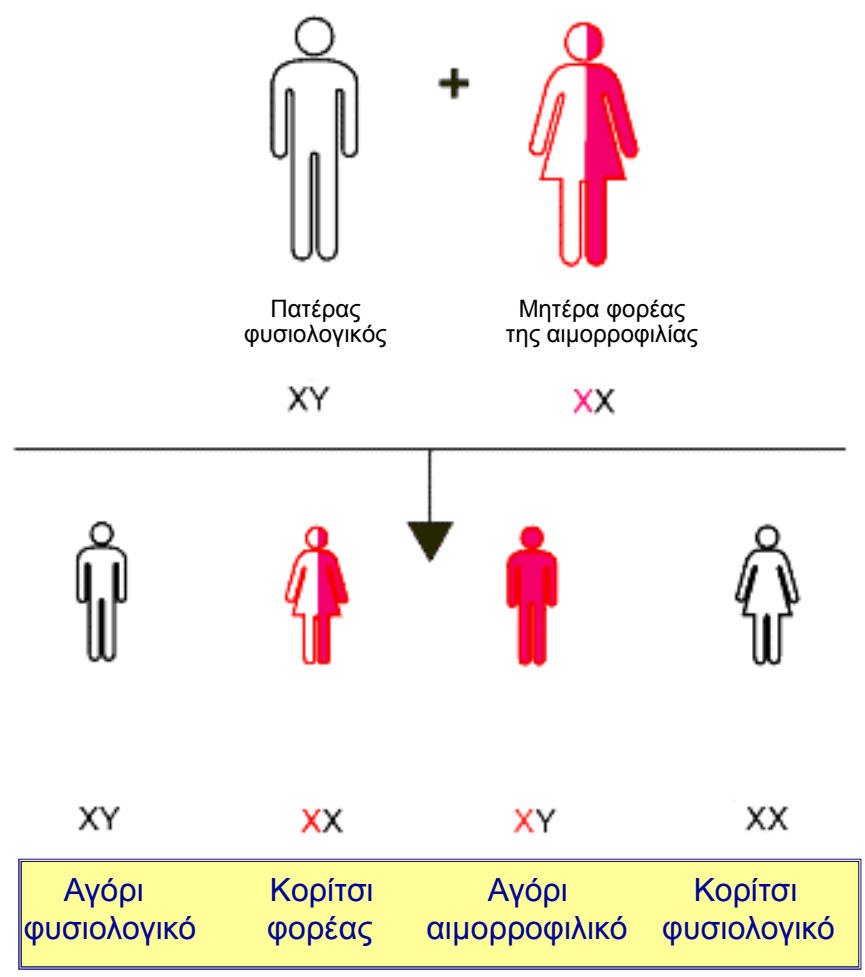


- Η εμφάνιση της PKU ποικίλλει μεταξύ εθνοτικών ομάδων και γεωγραφικών περιοχών σε όλο τον κόσμο. Στις ΗΠΑ, η συχνότητα της PKU είναι 1 στα 10.000 έως 15.000 νεογνά.
- Το γονίδιο PAH (χρωμόσωμα 12) κωδικοποιεί την παραγωγή ενός ενζύμου που ονομάζεται υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης. Αυτό το ένζυμο μετατρέπει το αμινοξύ φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη.
- **Γονιδιακές μεταλλάξεις στο PAH** μειώνουν τη δραστικότητα του παραγόμενου ενζύμου, με αποτέλεσμα η φαινυλαλανίνη να συσσωρεύεται σε τοξικά επίπεδα στο αίμα και σε άλλους ιστούς.
- Ευαισθησία νευρικών κυττάρων στα επίπεδα φαινυλαλανίνης, αύξησή τους μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλική βλάβη.

# Φυλοσύνδετη υποτελής κληρονομικότητα

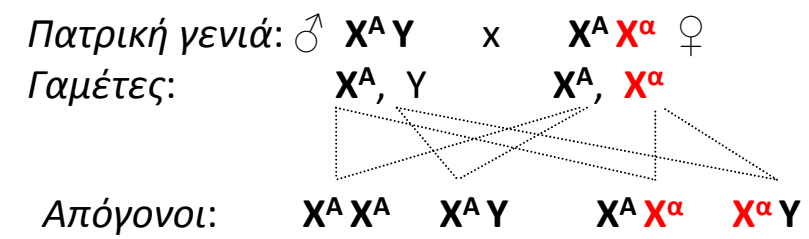


Κληρονόμηση της αιμορροφιλίας  
 Πατέρας φυσιολογικός και μητέρα φορέας της ασθένειας



Τα γονίδια αυτά είναι συνδεδεμένα με το X χρωμόσωμα και δεν έχουν αλληλόμορφα στο Y

- $X^a$  = αιμορροφιλία,
- $X^A$  = φυσιολογική πήξη στο αίμα
- $X^A X^A$  = ομόζυγο θηλυκό για το φυσιολογικό
- $X^A X^a$  = ετερόζυγο θηλυκό,
- $X^a X^a$  = ομόζυγο θηλυκό αιμορροφιλικό,
- $X^A Y$  = αρσενικό φυσιολογικό,
- $X^a Y$  = ημίζυγο αρσενικό με αιμορροφιλία



**Φαινοτυπική αναλογία:**  
 όλα τα ♀ άτομα φυσιολογικά,  
 50% πιθανότητα να είναι φορείς  
 50% των ♂ ατόμων φυσιολογικά  
 50% αιμορροφιλικά

# Αιμορροφιλία Α & Β



- Η αιμορροφιλία (από τις ελληνικές λέξεις «αίμα» και «φιλία», φίλος) είναι μια ομάδα κληρονομικών γενετικών διαταραχών που διαταρράσουν την ικανότητα του οργανισμού να ελέγχει την πήξη του αίματος.
- Η **αιμορροφιλία Α** (έλλειψη θρομβωτικού παράγοντα VIII) είναι η πιο κοινή μορφή της διαταραχής, με συχνότητα περίπου 1 στις 5.000-10.000 γεννήσεις αρρένων. Η **αιμορροφιλία Β** (έλλειψη του παράγοντα IX, "CHRISTMAS") εμφανίζεται σε περίπου 1 προς 20.000 - 34.000 γεννήσεων αγοριών.
- Όπως και οι περισσότερες υπολειπόμενες φυλοσύνδετες διαταραχές του χρωμοσώματος Χ, η αιμορροφιλία είναι πιο πιθανό να εμφανίζεται στα αρσενικά άτομα (ημίζυγα ΧΥ) συχνότερα από τα θηλυκά.
- 5-10% των ασθενών με αιμορροφιλία Α, φέρουν μια δυσλειτουργική εκδοχή πρωτεΐνης για τον παράγοντα VIII (ποιοτική ανεπάρκεια), ενώ οι υπόλοιποι πλήττονται διότι παράγουν τον παράγοντα VIII σε ανεπαρκείς ποσότητες (ποσοτική ανεπάρκεια). Στα άτομα με σοβαρή αιμορροφιλία Α, το 45-50% φέρει μια αναστοφή στο γονίδιο του παράγοντα VIII, που οδηγεί σε πλήρη εξάλειψη της παραγωγής της πρωτεΐνης.

# Αιμορροφιλία Α & Β



## Κλινική εικόνα

- Λόγω των διαφορετικών μεταλλάξεων που επηρεάζουν το γονίδιο του παράγοντα VIII (και της επακόλουθης πρωτεΐνης που προκύπτει), οι ασθενείς που πάσχουν από αιμορροφιλία Α, συχνά εμφανίζουν ενεργό παράγοντα πήξης σε κάποιο επίπεδο.
- Τα άτομα με λιγότερο από 1% του ενεργού παράγοντα ταξινομούνται ως πάσχοντες από σοβαρή αιμορροφιλία, εκείνα με 1-5% του ενεργού παράγοντα έχουν μέτρια αιμορροφιλία, και εκείνα με ήπια αιμοφιλία έχουν μεταξύ 5-40% των κανονικών επιπέδων του ενεργού παράγοντα πήξης.

## Διάγνωση

- Η δοκιμασία πήξης (PT, PTT) είναι η πρώτη εξέταση αίματος που ενδείκνυται στην αιμορροφιλία. Ωστόσο, η διάγνωση γίνεται με την παρουσία της πολύ χαμηλής τιμής (<10 IU) στα επίπεδα του παράγοντα VIII.
- Το οικογενειακό ιστορικό είναι επίσης επικουρικό για τη διάγνωση, αν και δεν είναι απαραίτητο. Πρόσφατα, ο γενετικός έλεγχος γίνεται κυρίως για να καθορίσει τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορροφιλίας ενός ατόμου.