

ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

Αργυρώ Σγουρού, Assistant Prof.,

Laboratory of Biology
School of Science and Technology
Hellenic Open University

Οι συνέπειες των μεντελικών διαταραχών

- Οι γενετικές αυτές διαταραχές εκδηλώνονται συνήθως σε μικρές (παιδικές) ηλικίες, το 10% περίπου αναπτύσσονται μετά την εφηβεία (π.χ. Freidreich ataxia) και 1% περίπου μετά το τέλος της αναπαραγωγικής περιόδου (πχ. Νόσος Huntington)
- Για τις περισσότερες κληρονομικές ασθένειες δεν υπάρχει θεραπεία, υπάρχει ωστόσο προληπτικός γενετικός έλεγχος

Χαρακτηριστικά των μονογονιδιακών νοσημάτων

- Ακολουθούν το Μενδελιανό πρότυπο κληρονομησης
- Αφορούν ένα μόνο γονίδιο
- Εμφανίζονται συνήθως σε οικογένειες και σπάνια σποραδικά
- Ο φαινότυπος καθορίζεται από τη διεισδυτικότητα και την εκφραστικότητα
- Εμφανίζουν φαινοτυπική και γονοτυπική ετερογένεια (διαφορετικές μεταλλάξεις στον ίδιο γενετικό τόπο ή μεταλλάξεις διαφορετικών γενετικών τόπων που εκδηλώνονται με παρόμοιο φαινότυπο)

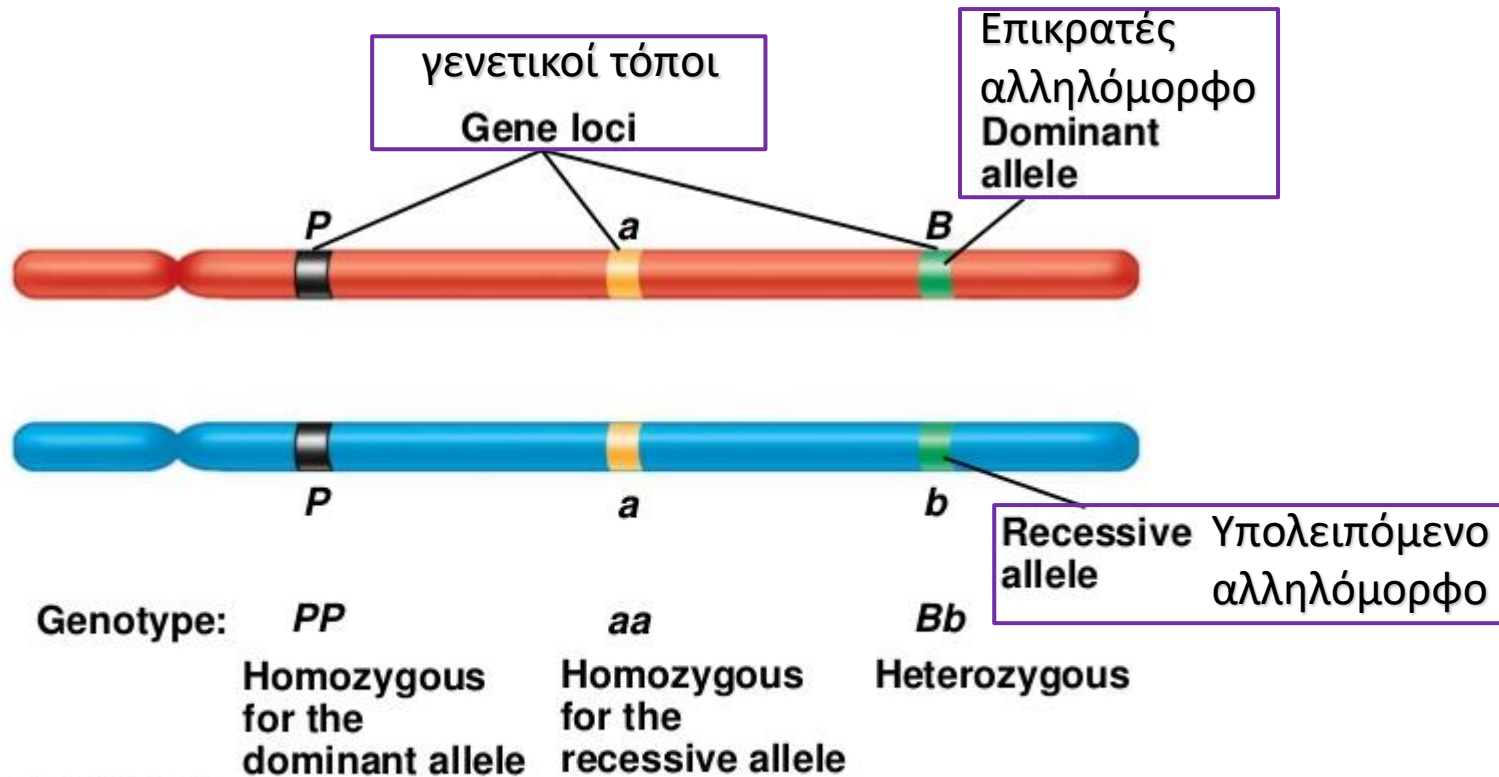
Πρότυπα μονογονιδιακής κληρονομής

Ορολογία

- **Αλληλόμορφα:** Οι εναλλακτικές μορφές γενετικής πληροφορίας (ή ενός γονιδίου) σε ένα συγκεκριμένο γενετικό τόπο
- **Ομοζυγώτης:** Άτομο με πανομοιότυπα αλληλόμορφα σε συγκεκριμένο γενετικό τόπο
- **Ετεροζυγώτης:** Άτομο με διαφορετικά αλληλόμορφα σε συγκεκριμένο γενετικό τόπο
- **Γονότυπος:** Η γενετική σύσταση ενός ατόμου σε όλους τους γενετικούς τόπους (γονιδίωμα) ή σε ένα γενετικό τόπο
- **Φαινότυπος:** Η παρατηρήσιμη έκφραση του γονοτύπου, υπό τη μορφή μορφολογικού, βιοχημικού ή μοριακού χαρακτηριστικού

Πρότυπα μονογονιδιακής κληρονομής

Ορολογία



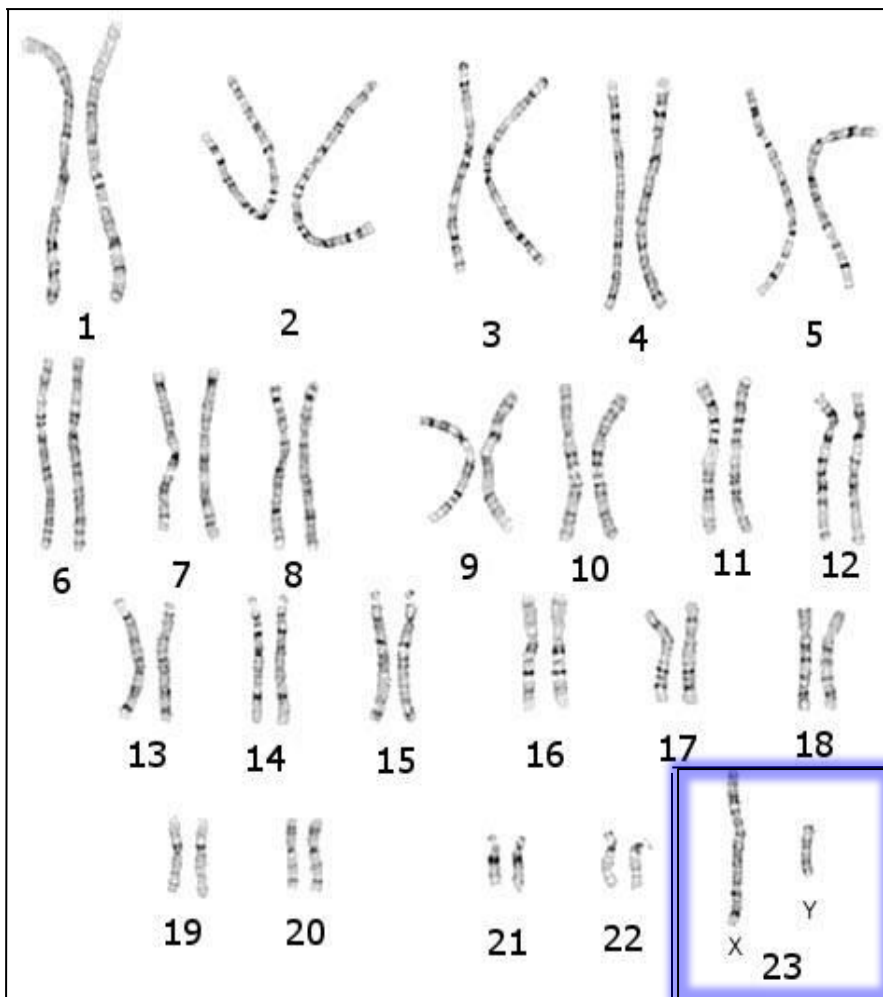
Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

© 2015 Pearson Education, Inc.

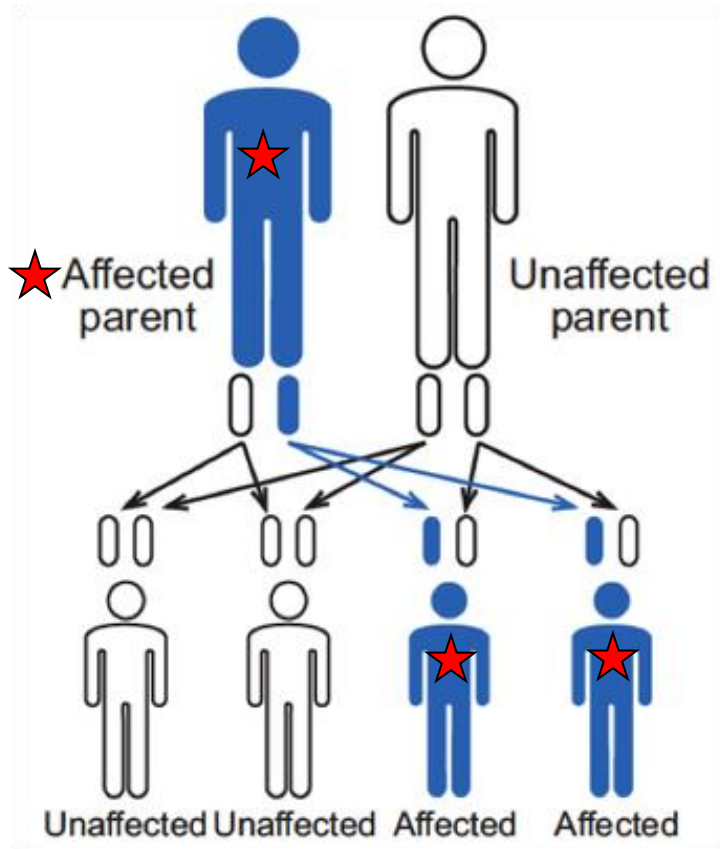
Πρότυπα κληρονόμησης μονογονιδιακών νοσημάτων

Ανθρώπινος καρυότυπος

- Αυτοσωματική επικρατής
- Αυτοσωματική υπολειπόμενη
- Φυλοσύνδετη επικρατής
- Φυλοσύνδετη υπολειπόμενη



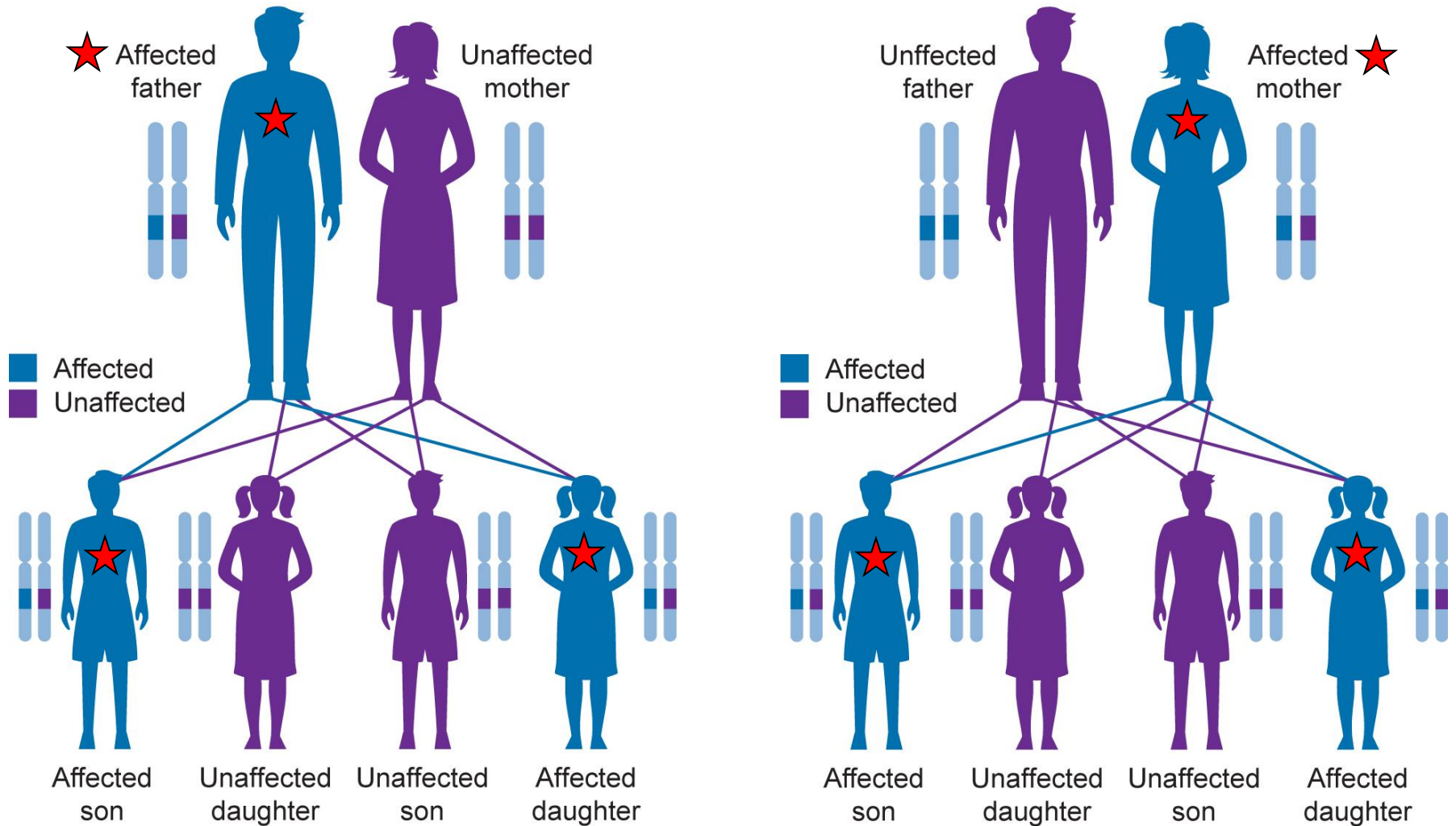
Αυτοσωμική επικρατής κληρονóμηση



- Νευροϊνωμάτωση I
- Νόσος του Huntington
- Οικογενής υπερχοληστερολαιμία
- Αχονδροπλασία

Αυτοσωμική επικρατής κληρονομηση (παραδείγματα διασταυρώσεων)

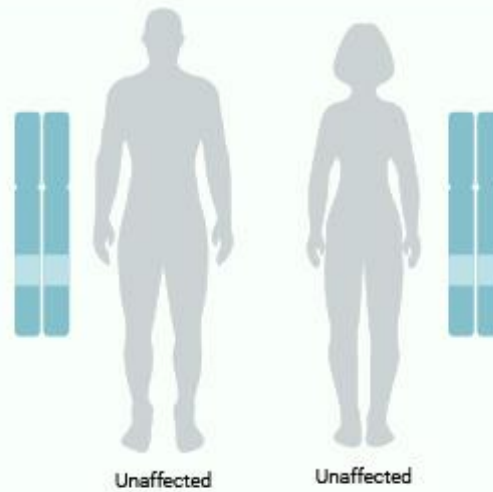
Autosomal Dominant Inheritance



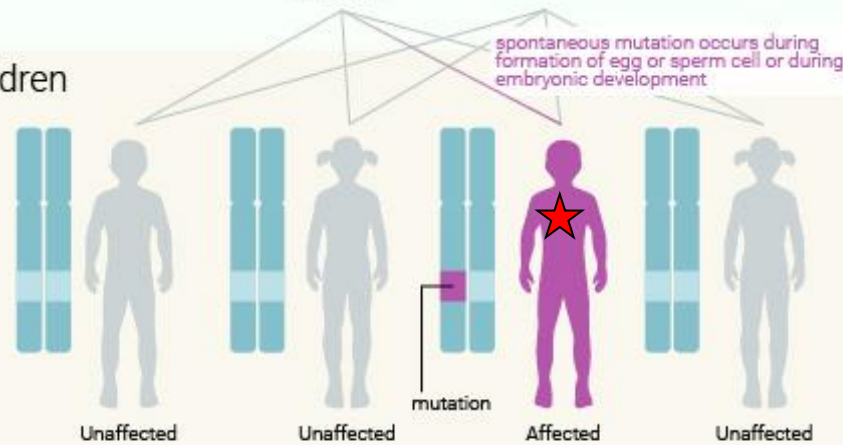
Αυτοσωμική επικρατής κληρονομηση (παραδείγματα διασταυρώσεων)

Autosomal Dominant - New Mutation

Parents

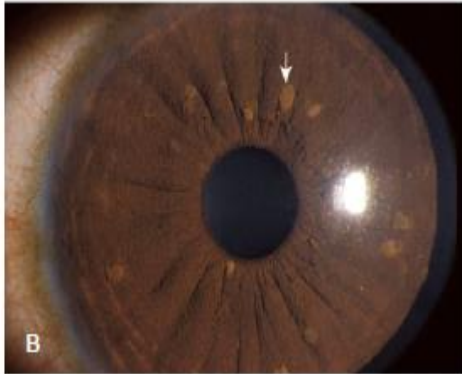


Children



Αυτοσωμική επικρατής κληρονομηση

Νευροϊνωμάτωση Τύπου 1: συχνότητα εμφάνισης παγκοσμίως 1/3000 γεννήσεις.

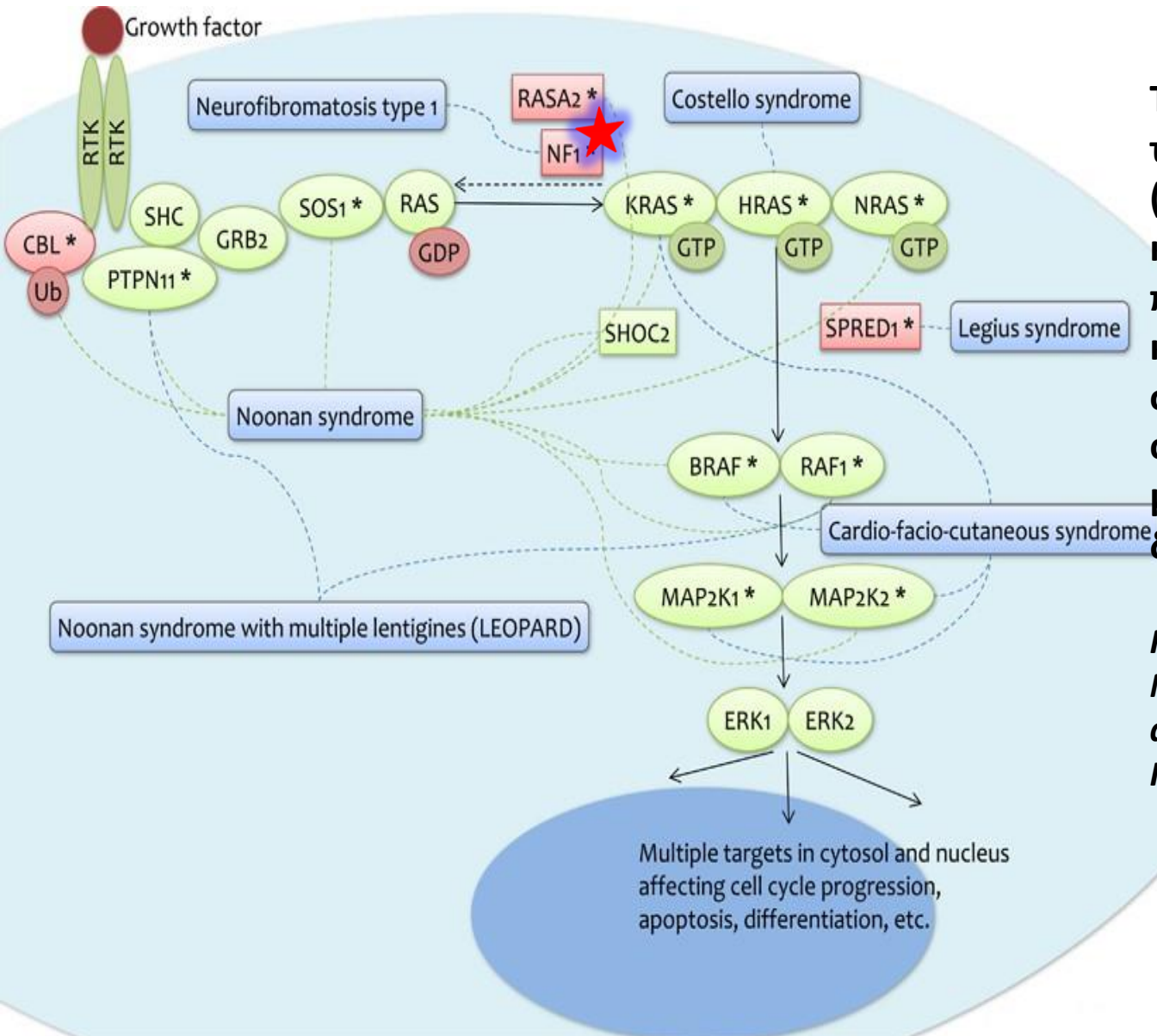


- Προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο *NF1* (17q11.2, ~350kb, ~60exons).
- Εκδηλώνεται είτε ως μικρές καφέ κηλίδες στον κορμό είτε ως καλοήθεις όγκοι του δέρματος (neurofibromas) καθώς και αμαρτώματα και οζίδια Lisch στην επιφάνεια της ίριδας. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει επίσης σκολίωση, μεγάλο κεφάλι, κοντό ανάστημα, εγκεφαλικές διαταραχές κτλ. Σε περίπου 30% των ατόμων που πάσχουν εμφανίζονται πολύ μεγάλες κακοήθεις νεοπλασίες που προκαλούν σοβαρές παραμορφώσεις του σώματος.
- Πολύ **υψηλά ποσοστά μεταλλαξιγένεσης** στο ανθρώπινο γονιδίωμα. **50% των μεταλλάξεων εμφανίζεται *de novo*** στους ασθενείς. Περισσότερες από 500 διαφορετικές μεταλλάξεις έχουν εντοπιστεί στο γονίδιο *NF1*.



Αυτοσωμική επικρατής κληρονóμηση

Νευροϊνωμάτωση Τύπου 1



Το γονίδιο *NF1* κωδικοποιεί την νευρινωμίνη (neurofibromin), μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη που εκφράζεται κυρίως στους νευρώνες, στα κύτταρα Schwann, στα ολιγοδενδροκύτταρα κ.ά., με ογκοκατασταλτική δράση

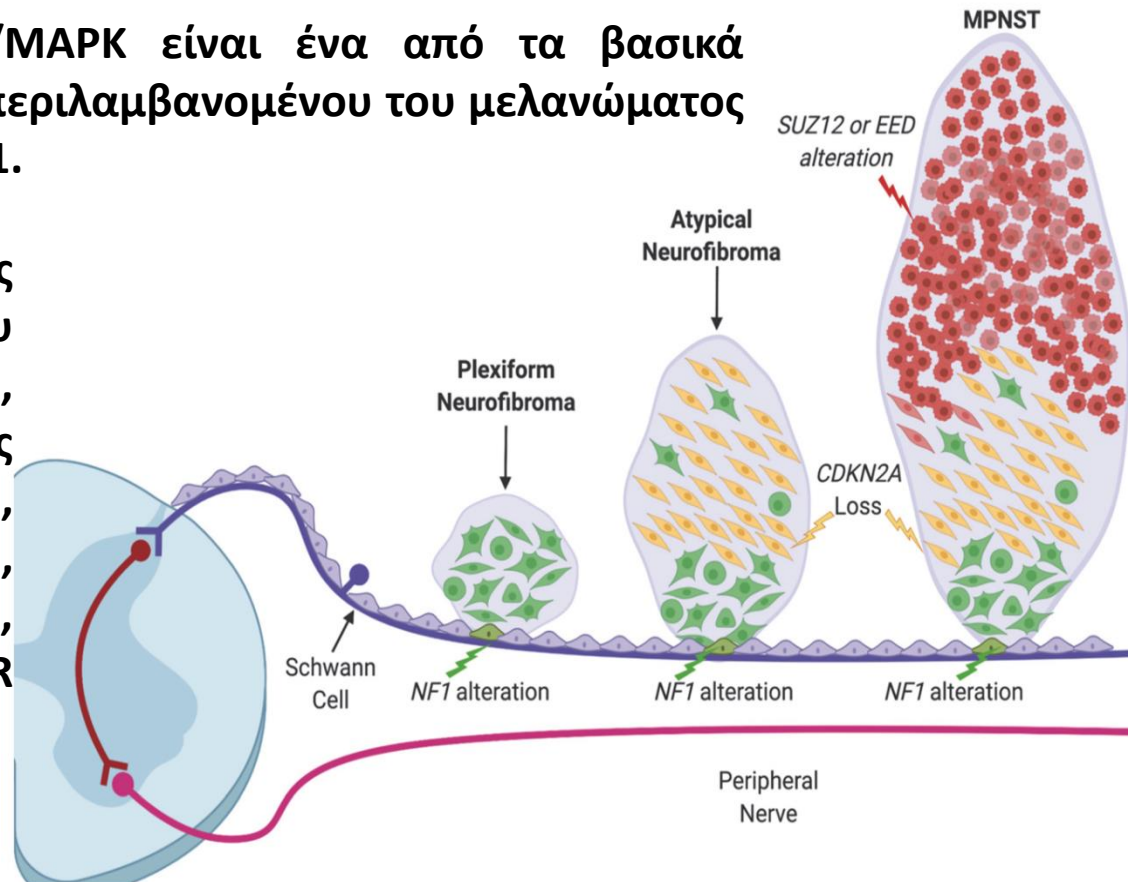
Review article: (2017), "The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma", Maija Kiuru & Klaus J Busam

Αυτοσωμική επικρατής κληρονóμηση

Νευροϊνωμάτωση Τύπου 1

Μεγάλη φαινοτυπική μεταβλητότητα, ακόμη και μεταξύ των ασθενών στην ίδια οικογένεια

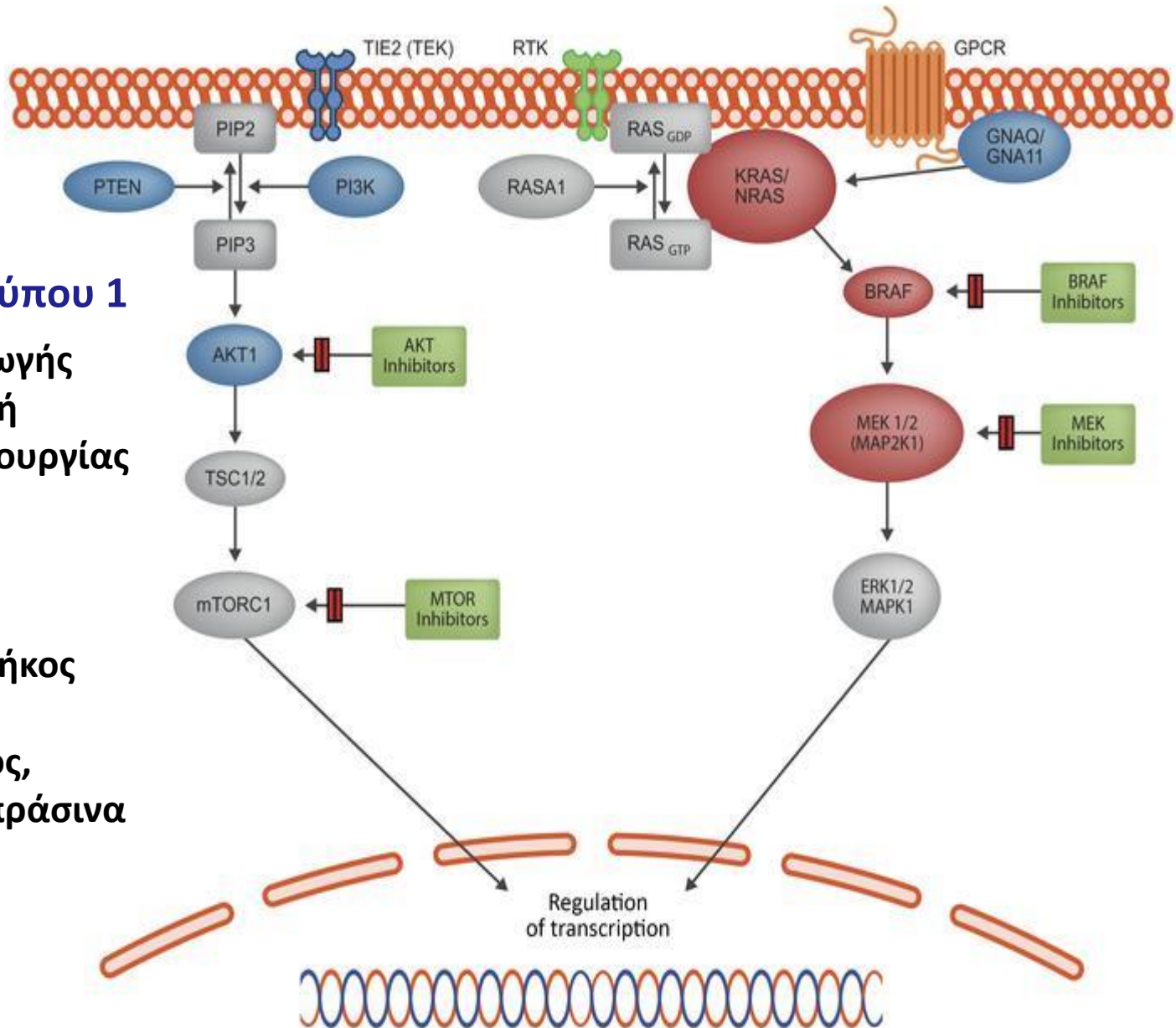
- Η πρωτεΐνη NF1 αποτελείται από περίπου 2800 αμινοξικά κατάλοιπα και φέρει πολλές διαφορετικές επικράτειες. Υπό φυσιολογικές συνθήκες κατασιγάζει το μονοπάτι μεταγωγής σήματος RAS/MAPK ενδοκυττάρια.
- Η απορύθμιση της οδού RAS/MAPK είναι ένα από τα βασικά συμβάντα στην ογκογένεση, συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος και της νευροϊνωμάτωσης τύπου 1.
- Προκλινικές και κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία των όγκων που σχετίζονται με το γονίδιο *NF1*, περιλαμβάνουν αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης (imatinib, dasatinib, sunitinib, nilotinib), αναστολείς της MEK (trametinib, selumetinib) και αναστολείς mTOR (rapamycin, everolimus).



Αυτοσωμική επικρατής κληρονομία

Νευροϊνωμάτωση Τύπου 1

- Μονοπάτια μεταγωγής σήματος, με πιθανή συσχέτιση της λειτουργίας τους
- Θεραπευτικές προσεγγίσεις με αναστολείς κατά μήκος των μονοπατιών μεταγωγής σήματος, διακρίνονται στα πράσινα πλαίσια



Χαρακτηριστικά της φαινοτυπικής έκφρασης: Διεισδυτικότητα και Εκφραστικότητα

- **Διεισδυτικότητα**: η πιθανότητα/ενδεχόμενο ένα γονίδιο να έχει κάποια (οποιαδήποτε) φαινοτυπική έκφραση. Είναι φαινόμενο του όλου ή του μηδενός και αναφέρεται στην κλινική έκφραση ή όχι του μεταλλαγμένου γονιδίου. Η πιθανότητα/ενδεχόμενο μπορεί να σχετίζεται ακόμα και με τη διαφορά φύλλου.

Ορίζεται ποσοτικά εάν καθοριστεί το ποσοστό των υποχρεωτικών φορέων (ετερόζυγων ατόμων) ενός μεταλλαγμένου αλληλομόρφου, που εκφράζουν τον παθολογικό φαινότυπο (π.χ. 90% διεισδυτικότητα σημαίνει ότι τα 9 στα 10 ετερόζυγα άτομα για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο εμφάνισαν την ασθένεια).

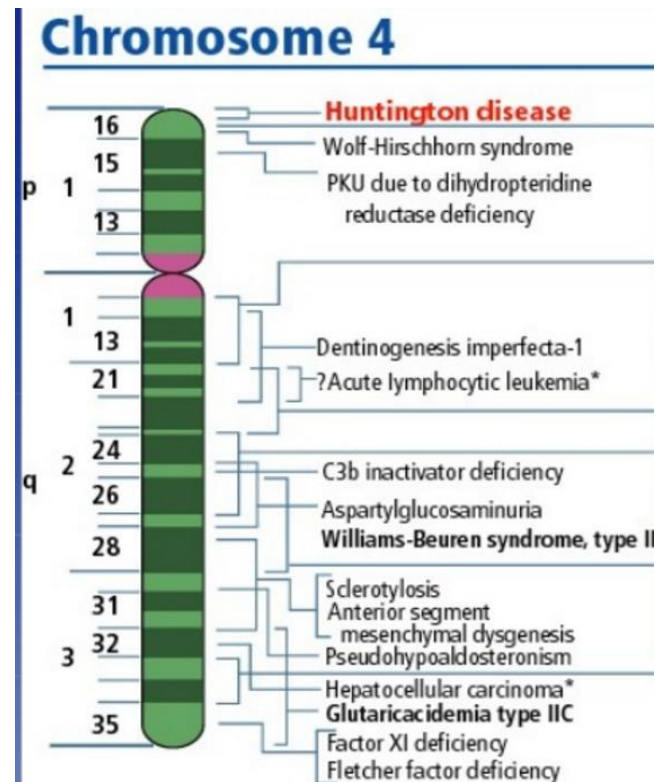
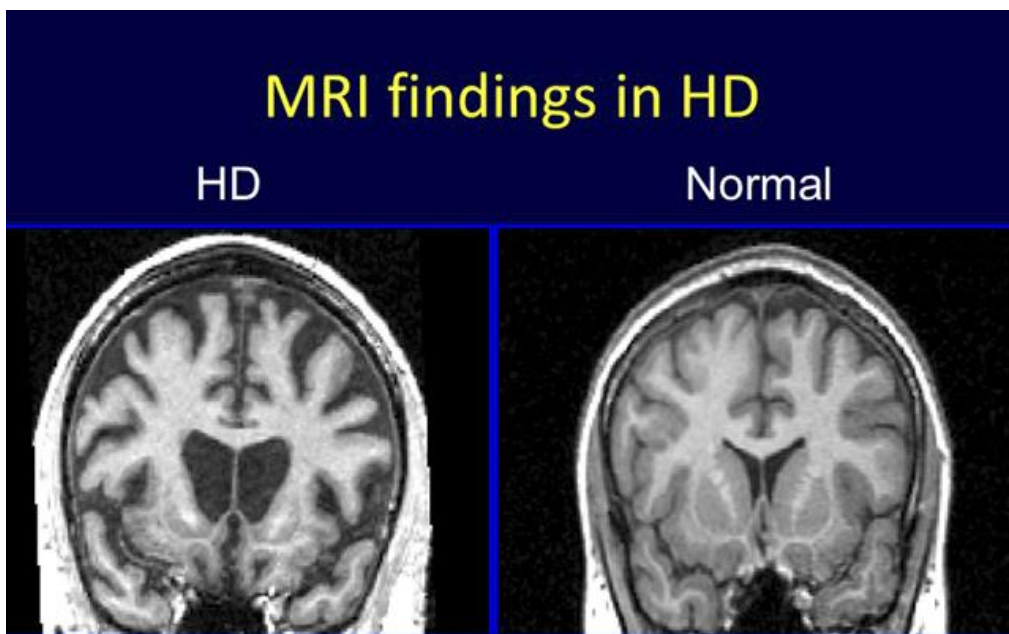
- **Εκφραστικότητα**: ο βαθμός έκφρασης (η βαρύτητα) ενός συγκεκριμένου φαινότυπου, που σχετίζεται με το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο.

Η **Νευροϊνωμάτωση Τύπου 1 (NF1)** παρουσιάζει 100% διεισδυτικότητα, αλλά ποικίλη εκφραστικότητα

Αυτοσωμική επικρατής κληρονóμηση

Νόσος Huntington

- **Επέκταση των επαναλήψεων της τριάδας νουκλεοτιδίων CAG (Gln), στο εξόνιο 1 του γονιδίου *HTT* στο χρωμόσωμα 4 (4p16.3, ~200kb, 67 exons). Τα φυσιολογικά άτομα φέρουν αλληλόμορφα με 9-35 CAG επαναλήψεις (μέσος όρος 18-19). Τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο έχουν ≥ 40 επαναλήψεις σε ένα τουλάχιστον αλληλόμορφο.**
- Η ηλικία εμφάνισης ποικίλλει ανάλογα με τον αριθμό των επαναλήψεων CAG. 40-50 CAG τριπλέτες συνήθως προκαλούν την ασθένεια σε πιο προχωρημένη ηλικία. Επαναλήψεις στο εύρος των 36-39, μπορεί να βρεθούν σε άτομα που δεν παρουσιάζουν σημάδια της νόσου.
- Βασική δυσλειτουργία: εξασθένηση της μεταγραφικής δραστηριότητας στους νευρώνες και νευροεκφύλιση. Προοδευτική επιδείνωση και θάνατος.



Αυτοσωμική επικρατής κληρονóμηση Νόσος Huntington

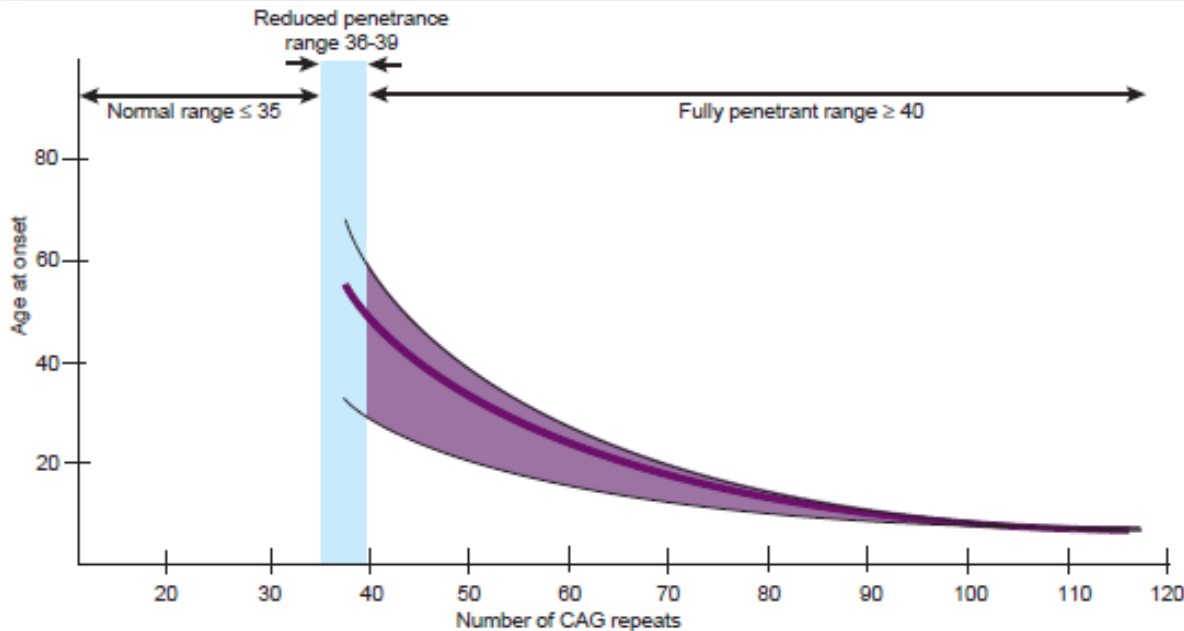
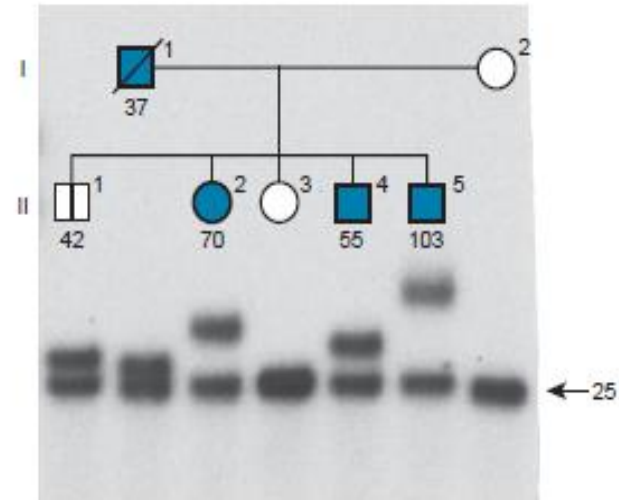


Figure 7-20 Graph correlating approximate age of onset of Huntington disease with the number of CAG repeats found in the *HD* gene. The *solid line* is the average age of onset, and the *shaded area* shows the range of age of onset for any given number of repeats. See *Sources & Acknowledgments*.



Γενεαλογικό δέντρο οικογένειας με ασθένεια Huntington. Εμφανίζεται και η ανάλυση κατά Southern blot για τον αριθμό των επαναλήψεων CAG στο γονίδιο *HTT*. Εκτός από ένα κανονικό αλληλόμορφο που περιέχει 25 επαναλήψεις CAG, το άτομο I-1 και τα παιδιά του, II-1, II-2, II-4 και II-5 είναι όλα ετερόζυγα για αλληλόμορφα που φέρουν διάφορα ποσοστά επέκτασης του τρινουκλεοτιδίου CAG.

Ο αριθμός επανάληψης αναφέρεται κάτω από κάθε άτομο. Τα II-2, II-4 και II-5 επηρεάζονται όλα. Το άτομο II-1 δεν έχει επηρεαστεί ακόμα, αλλά πιθανά να ασθενήσει αργότερα.

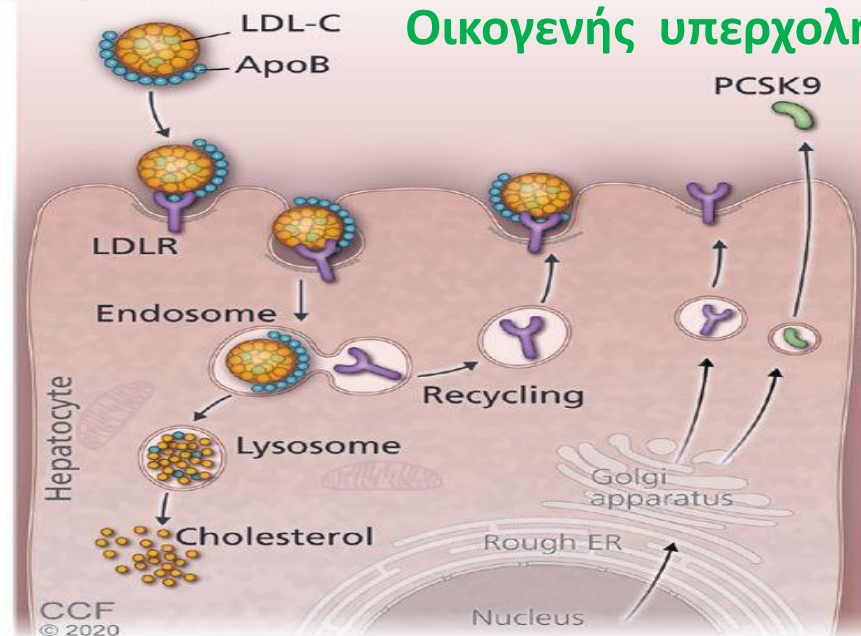
Αυτοσωμική επικρατής κληρονόμηση

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

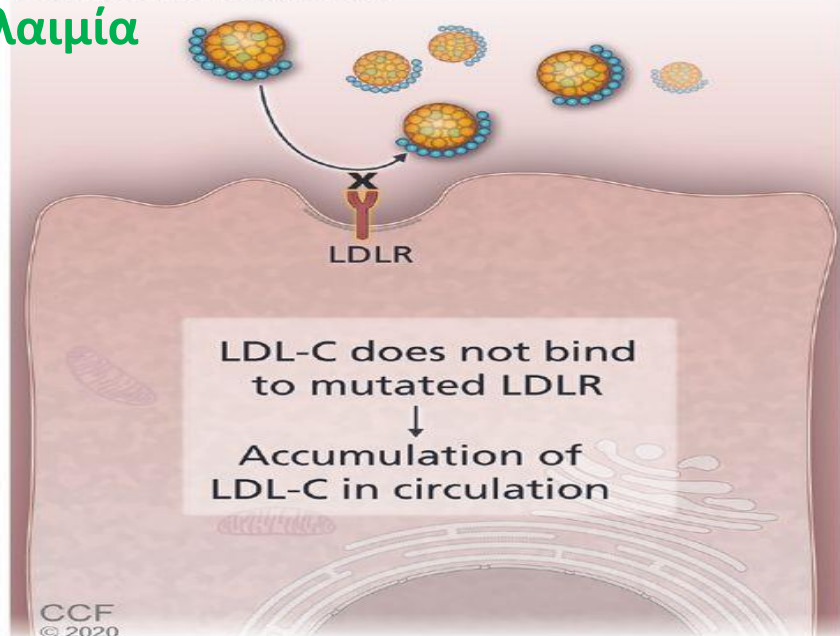


- Μεταλλάξεις (κυρίως) του γονιδίου που κωδικοποιεί τον **LDL-υποδοχέα της χοληστερόλης, LDL-R** (>1000 γνωστές μεταλλάξεις)
- Χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης στο αίμα και φαινοτυπικά γνωρίσματα όπως ξανθώματα και ξανθελάσματα.
- Συμπτώματα: ιδιαίτερα υψηλός κίνδυνος εμφάνισης στηθάγχης, εμφράγματος και αιφνίδιου θανάτου.
- Η ομόζυγη κατάσταση συνοδεύεται από πιο έντονα κλινικά συμπτώματα και πρόωρο **θάνατο** από στεφανιαία νόσο ακόμα και σε παιδική ηλικία.

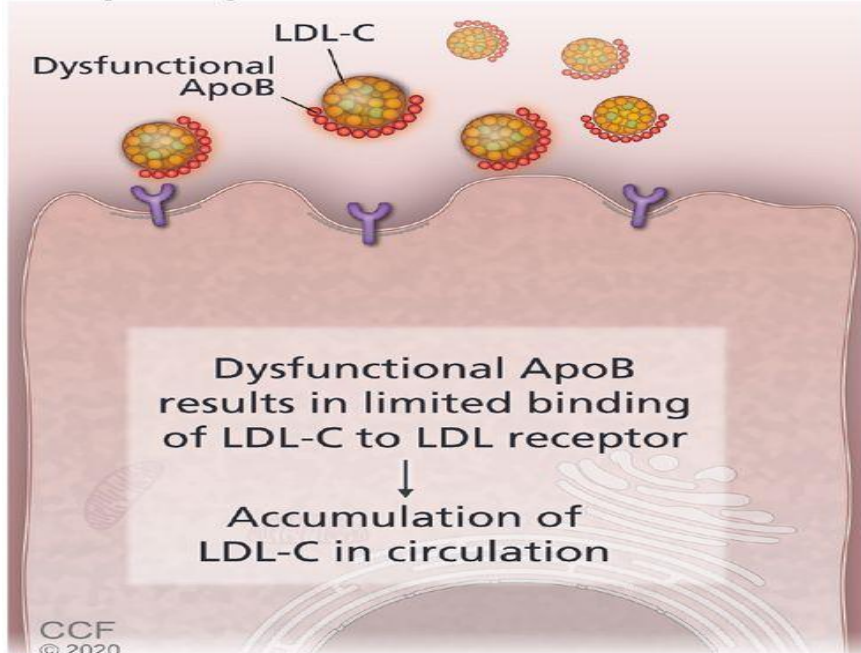
A. Normal



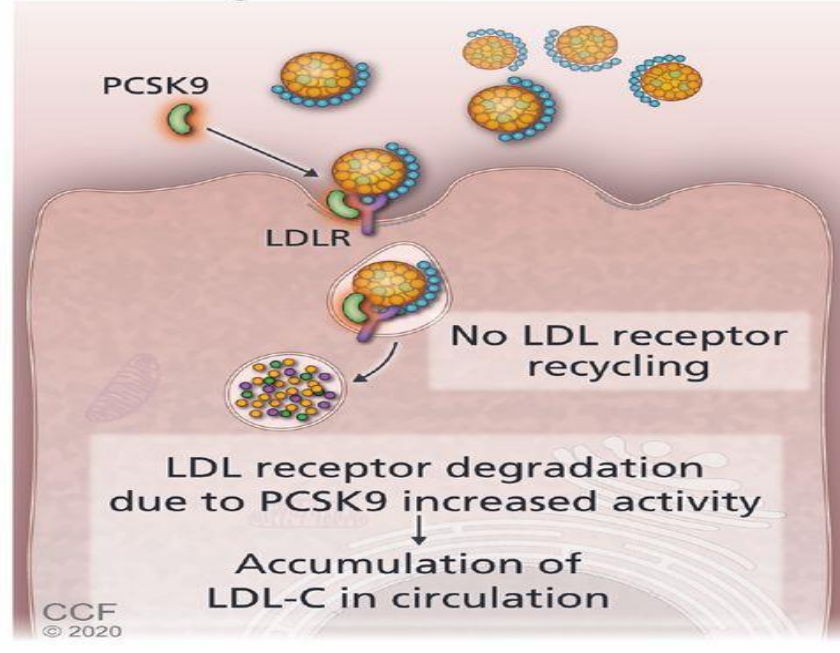
B. LDLR mutation



C. ApoB dysfunction



D. PCSK9 gain of function



Αυτοσωμική επικρατής κληρονóμηση

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία- (τα εμπλεκόμενα γονίδια)

TABLE 12-2 Four Genes Associated with Familial Hypercholesterolemia

Mutant Gene Product	Pattern of Inheritance	Effect of Disease-Causing Mutations	Typical LDL Cholesterol Level (Normal Adults: \approx 120 mg/dL)
LDL receptor	Autosomal dominant	Loss of function	Heterozygotes: 350 mg/dL Homozygotes: 700 mg/dL
Apoprotein B-100	Autosomal dominant*	Loss of function	Heterozygotes: 270 mg/dL Homozygotes: 320 mg/dL
ARH adaptor protein	Autosomal recessive†	Loss of function	Homozygotes: 470 mg/dL
PCSK9 protease	Autosomal dominant	Gain of function	Heterozygotes: 225 mg/dL

* Κατά κύριο λόγο σε άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής.

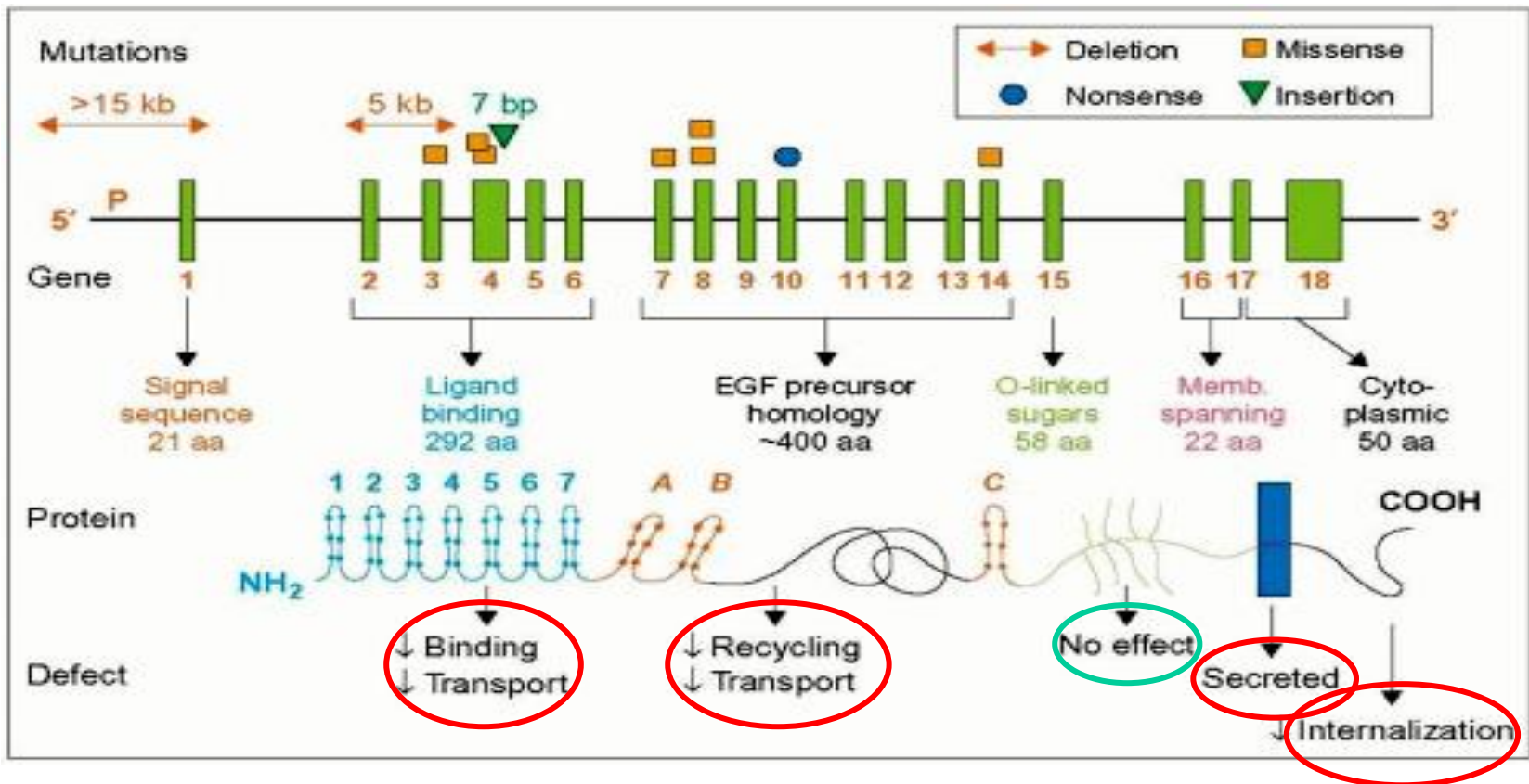
† κυρίως σε άτομα ιταλικής και μεσανατολικής καταγωγής.

Πρωτεΐνες που σχετίζονται με την οικογενή υπερχοληστερολαιμία:

- Ο υποδοχέας λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL-R) δεσμεύει την αποπρωτεΐνη B-100. Μεταλλάξεις της αποπρωτεΐνης B-100 στον τομέα δέσμευσης με τον υποδοχέα LDL μειώνουν την ικανότητα δέσμευσης και απομάκρυνσης της LDL χοληστερόλης από την κυκλοφορία.
- Η συσσωμάτωση του συμπλόκου υποδοχέα LDL/B-100 σε επικαλυμμένα κυστίδια με clathrin απαιτεί την προσδετική πρωτεΐνη ARH. Ομόζυγες μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη ARH παρεμποδίζουν την ενδοκύττωση του συμπλόκου υποδοχέα και LDL, μειώνοντας την απόσυρση της LDL από την κυκλοφορία.
- Η δρατικότητα πρωτεάσης PCSK9 σημαδεύει τους υποδοχείς LDL για αποικοδόμηση στα λυσοσώματα, εμποδίζοντας την ανακύκλωσή τους πίσω στη μεμβράνη του κυττάρου

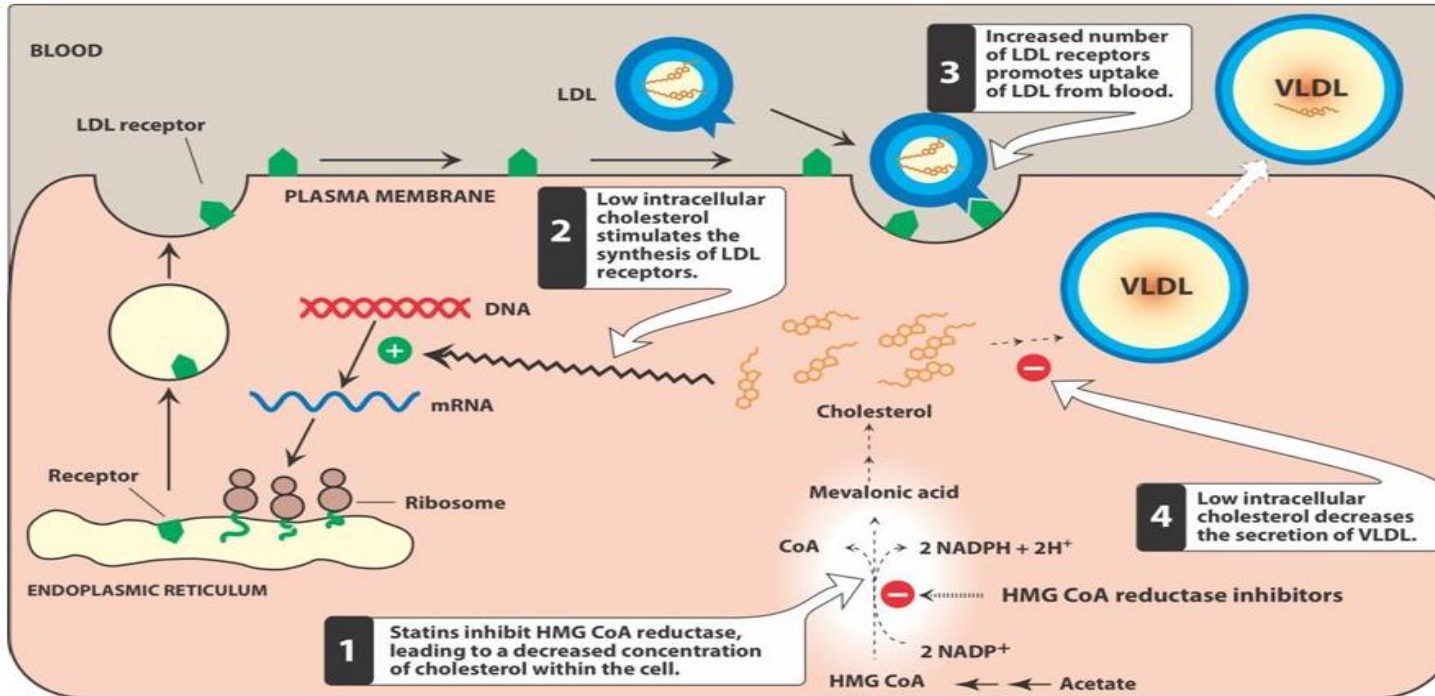
Αυτοσωμική επικρατής κληρονομηση

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία οφειλόμενη σε μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (*LDL-R*)



Αυτοσωμική επικρατής κληρονóμηση

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία και θεραπευτικές προσεγγίσεις



Harvey RA. *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. 5th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins; 2012.

- Μείωση της διαιτητικής πρόσληψης χοληστερόλης συνεπάγεται τη χαμηλή συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης στην κυκλοφορία
- Αναστολή της β-υδροξυ-β-μεθυλ-γλουταρυλο-συνένζυμο A (HGM-CoA) αναγωγάσης, με στατίνες
- Αναστολείς της PCSK9: μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν την PCSK9 (οδηγεί τον υποδοχέα LDL για αποικοδόμηση στα λυσοσώματα). Ο FDA (Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων) και ο EMA (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων) έχουν εγκρίνει τα enolocumab και alirocumab

Αυτοσωμική επικρατής κληρονóμηση

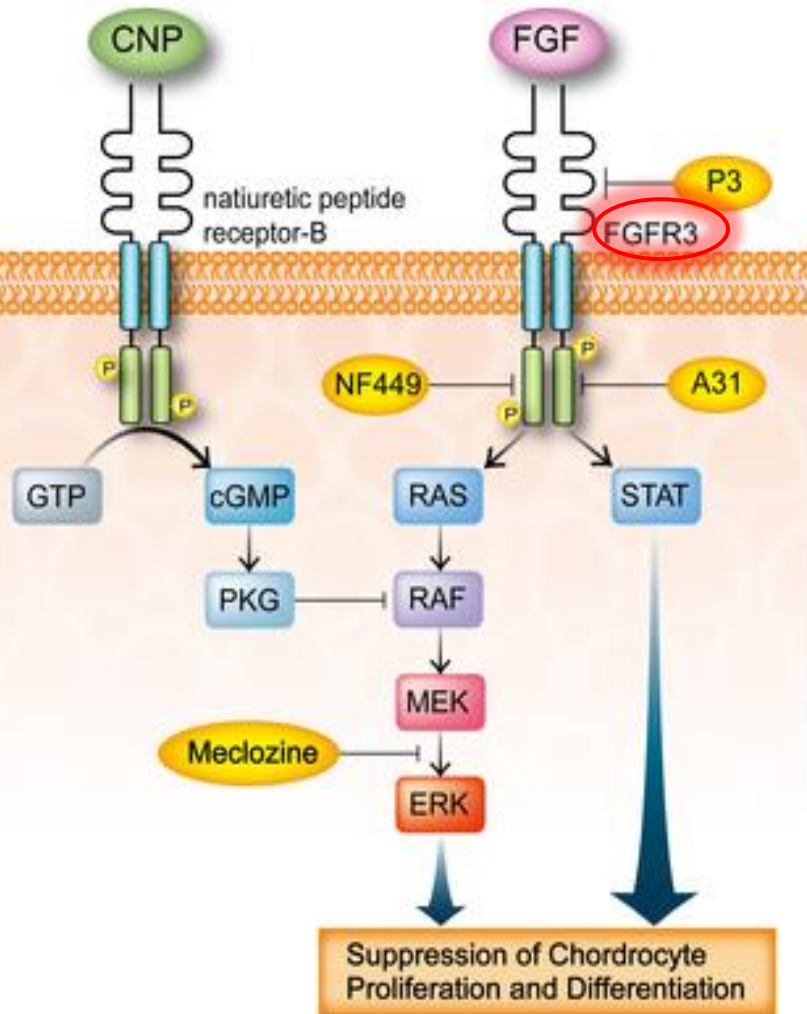
Αχονδροπλασία



- Μεταλλάξεις (κυρίως) του γονιδίου *FGFR3*, στο χρωμόσωμα 4 (4p16.3), που κωδικοποιεί τον fibroblast growth factor receptor 3
- 85% των μεταλλάξεων είναι *de novo* και σχετίζονται συνήθως με αυξημένη ηλικία των γονέων
- ~15% του συνόλου των σκελετικών δυσπλασιών στη γέννηση. Ποσοστά εμφάνισης: 1/15.000-1/25.000 γεννήσεις
- Συχνότερη μη θανατηφόρος σκελετική δυσπλασία. Σε ομοζυγωτία είναι θνησιγόνος
- Συμπτωματολογία: μικρό ανάστημα, ριζομελική βράχυνση των μακρών οστών, έντονη οσφυϊκή λόρδωση, ελάττωση μεσοσπονδυλίων διαστημάτων στην περιοχή του οσφυοϊερού, μακροκεφαλία και προέχον μέτωπο, υποπλασία οστών προσωπικού κρανίου και χαρακτηριστικό προσωπείο, αλλά συνήθως φυσιολογική νοητική ανάπτυξη.

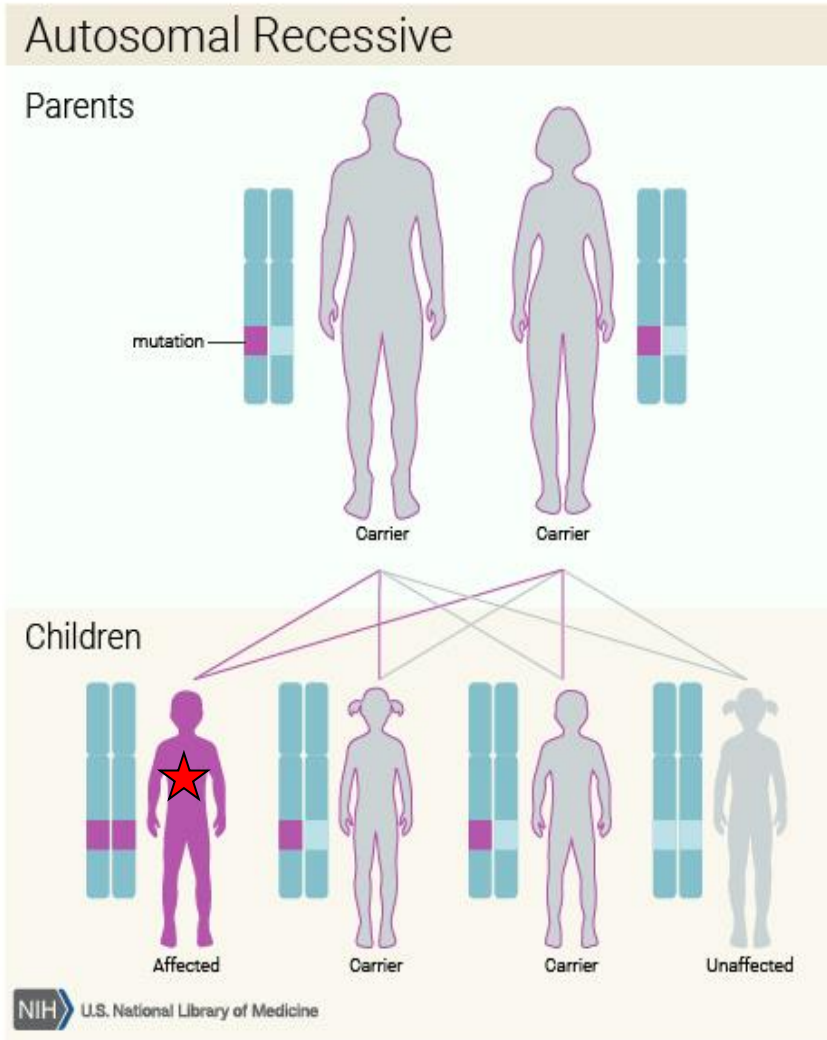
Αυτοσωμική επικρατής κληρονóμηση

Αχονδροπλασία – Μηχανισμός δράσης του υποδοχέα FGFR3



- Ο FGF (Fibroblast growth factor) και η ηπαρίνη (heparin) προσδένονται στην εξωκυττάρια πλευρά του υποδοχέα FGFR3, προκαλώντας τον διμερισμό του και την ενεργοποίηση της δράσης της κινάσης της τυροσίνης, που φωσφορυλιώνει εκατέρωθεν τα αμινοξικά κατάλοιπα tyr του υποδοχέα. Με διαδοχικές φωσφορυλιώσεις ενεργοποιείται ο καταρράκτης του μονοπατιού MAPK–MEK–ERK–p38.
- Στην αχονδροπλασία, μεταλλάξεις στο γονίδιο *FGFR3* καθιστούν υπερ-δραστήριο τον υποδοχέα. Λιγότερα χονδροκύτταρα ωριμάζουν και αναπτύσσονται, η υπερτροφική ζώνη δεν φτάνει στο πλήρες δυναμικό της κι έχουμε εξασθένιση ανάπτυξης των οστών.

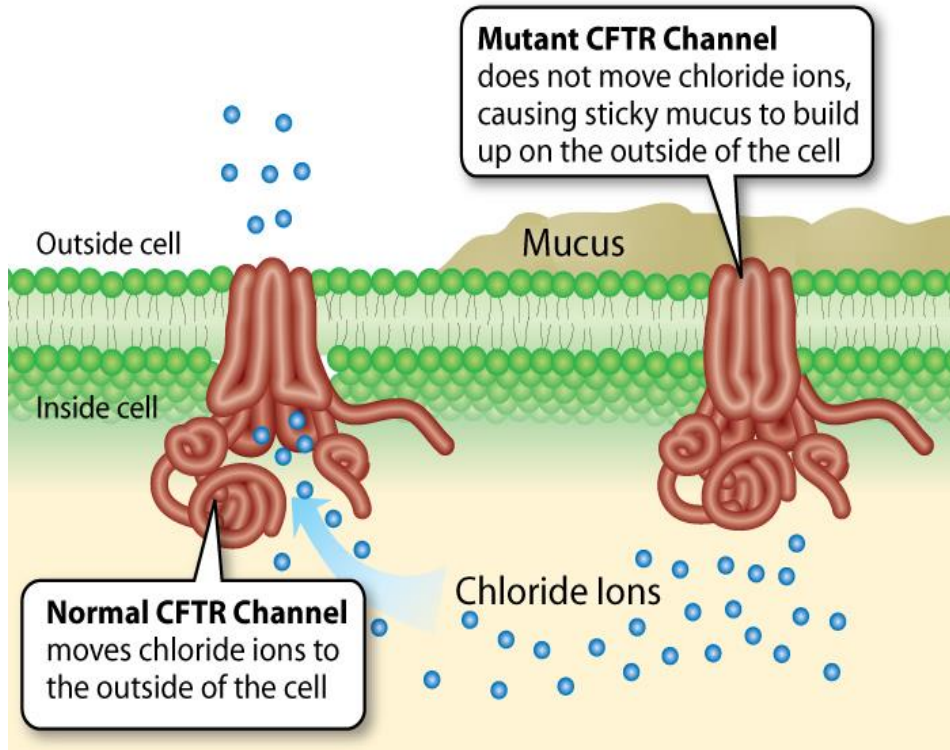
Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομηση



- α - και β -θαλασσαιμία
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία
- Κυστική ίνωση
- Φαινυλκετονουρία

Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομηση

Κυστική ίνωση

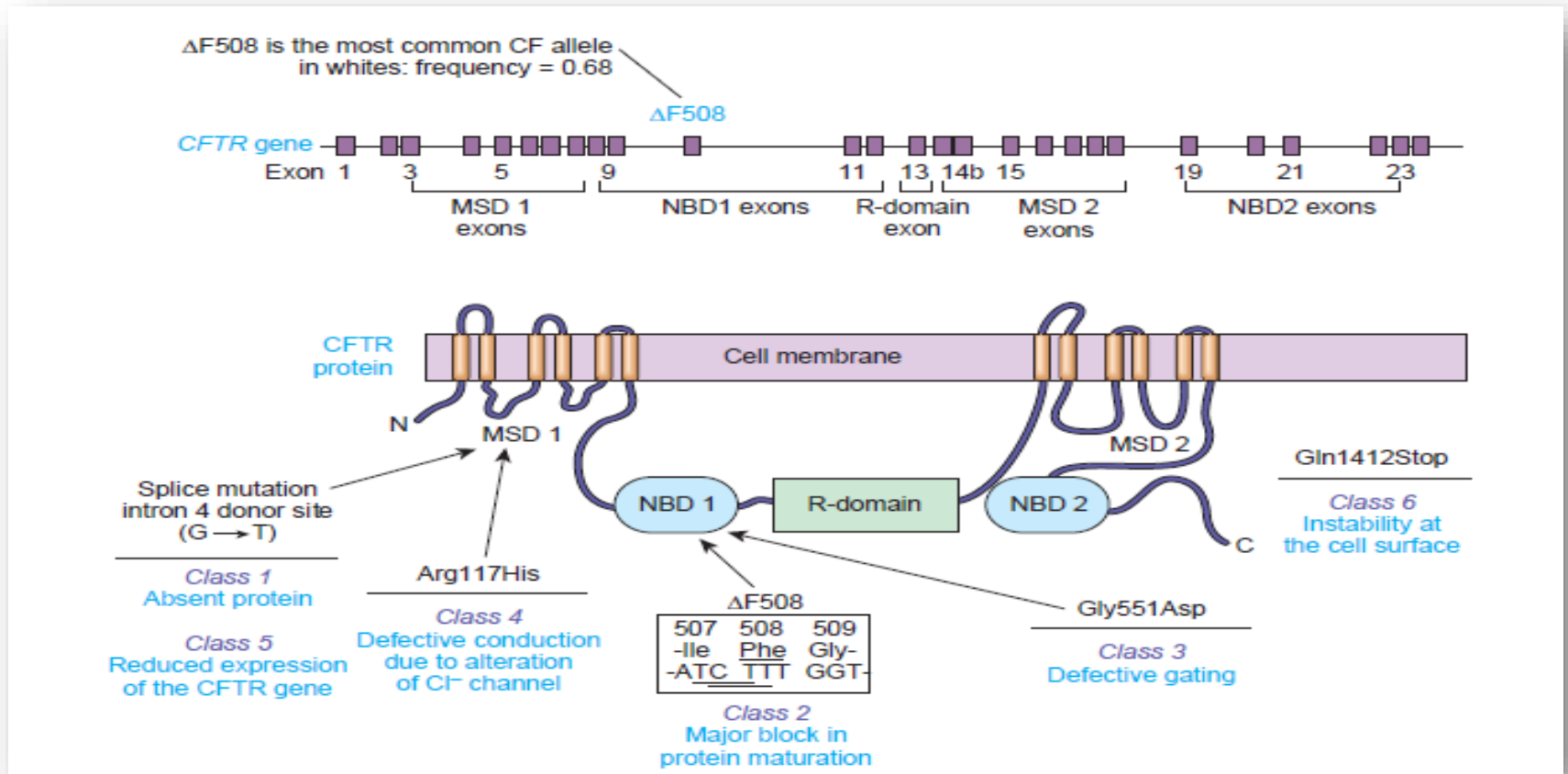


- Υπεύθυνο γονίδιο **CFTR**: στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 7 (7q31), μεγέθους ~250Kb, που περιλαμβάνει 24 εξόνια.
- >1000 μεταλλάξεις, των οποίων η συχνότητα διαφέρει γεωγραφικά και πληθυσμιακά. Συνολικά 6 μεταλλάξεις, συμπεριλαμβανόμενης της συχνότερης έλλειψης ΔF508, έχουν εντοπισθεί σε όλες τις πληθυσμιακές ομάδες.

- Το πολυπεπτιδικό παράγωγο του γονιδίου ονομάζεται «ρυθμιστής διαμεμβρανικής διακίνησης ιόντων» (CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) και αποτελεί ένα διαμεμβρανικό διάυλο ιόντων Cl⁻ που βρίσκεται στο άνω τμήμα της μεμβράνης των αναπνευστικών και εκκριτικών επιθηλιακών κυττάρων.

Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομηση

Κυστική ίνωση

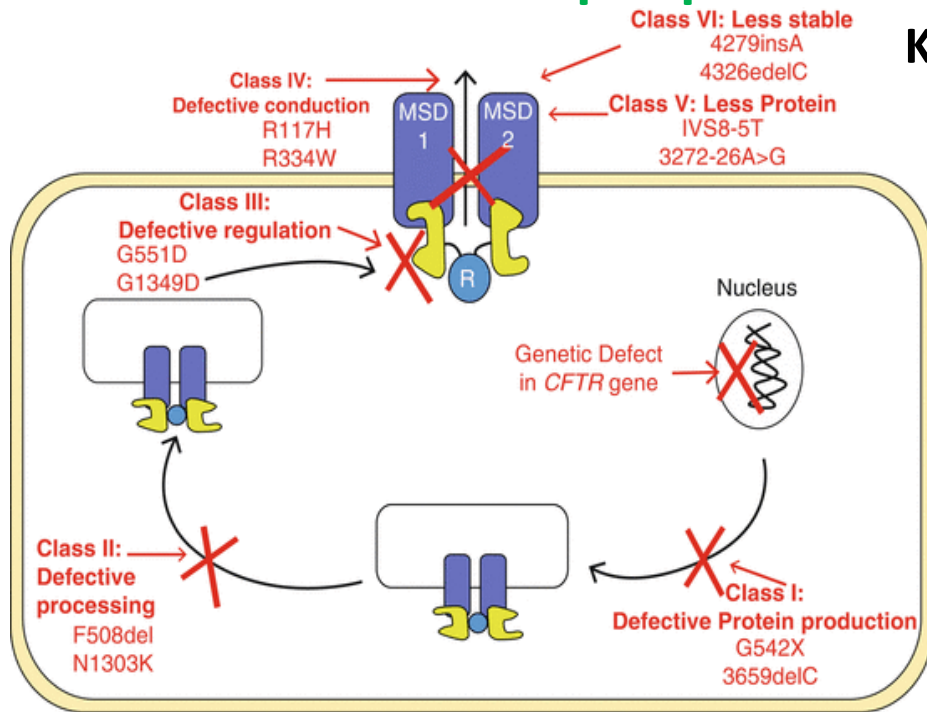


Η δομή του γονιδίου *CFTR* και η διαμεμβρανική πρωτεΐνη CFTR. Επισημαίνονται οι πιο συχνά απαντώμενες μεταλλάξεις.

Η μετάλλαξη $\Delta F508$ προκύπτει από την απαλοιφή των νουκλεοτιδικών βάσεων TCT ή CTT, αντικαθιστώντας το κωδικόνιο της Ile (ATC) με το συνώνυμο ATT (Ile) και διαγράφοντας το κωδικόνιο για την Phe.

Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομηση

Κυστική ίνωση: Κατηγορίες μεταλλάξεων



• **Κατηγορία 1:** δεν παράγεται πολυπεπτίδιο CFTR λόγω πρόωρων κωδικονίων τερματισμού ή παραγωγής εξαιρετικά ασταθών mRNAs.

• **Κατηγορία 2:** μεταλλάξεις που εμποδίζουν την ομαλή αναδίπλωση της πρωτεΐνης CFTR, περιορίζοντας την ωρίμανσή της. Επειδή η CFTR είναι γλυκοζυλιωμένη μεμβρανική πρωτεΐνη, πρέπει να υποβληθεί σε επεξεργασία στο ΕΔ και στη συσκευή Golgi και στη συνέχεια να εκκριθεί. Η μετάλλαξη ΔF508 αντιπροσωπεύει αυτή την κατηγορία.

• **Κατηγορία 3:** η πρωτεΐνη CFTR απελευθερώνεται στην κυτταρική επιφάνεια, αλλά δεν είναι λειτουργική (π.χ. η μετάλλαξη Gly551Asp που παρεμποδίζει το άνοιγμα και το κλείσιμο του μεταφορέα ιόντων CFTR στην κυτταρική επιφάνεια. Αποτελεί μόνο το 2% των αλληλομόρφων CFTR, ωστόσο υπάρχει αποτελεσματική φαρμακευτική αγωγή, με σημαντική κλινική βελτίωση των ασθενών).

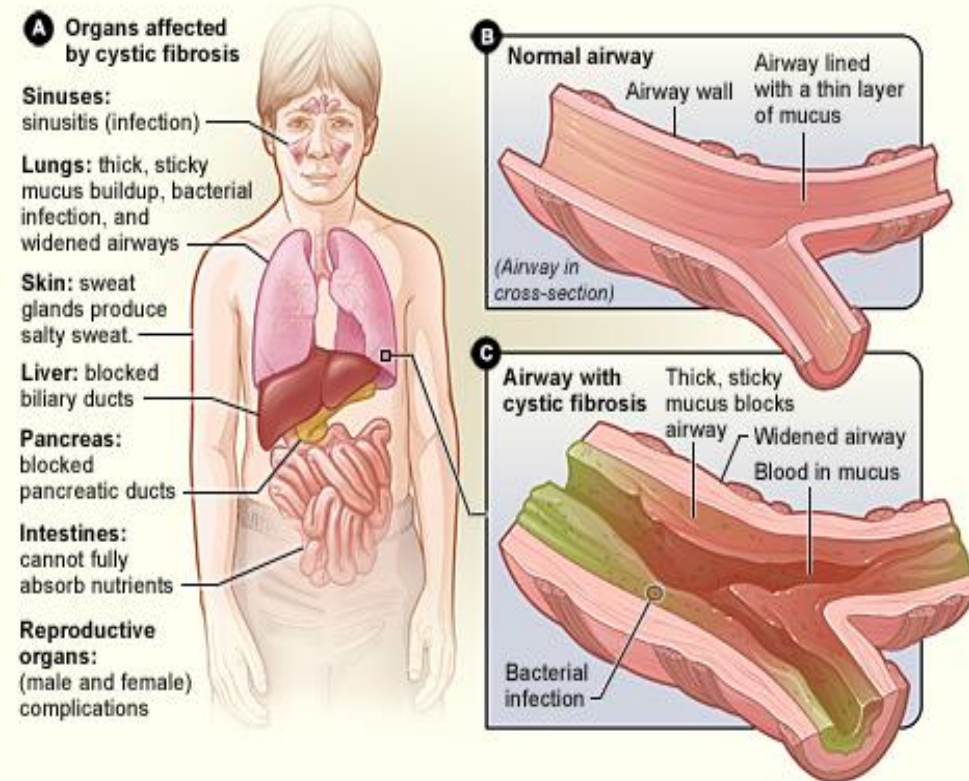
• **Κατηγορία 4:** Μεταλλάξεις στους διαμεμβρανικούς τομείς της πρωτεΐνης CFTR που προκαλούν ελαττωματική αγωγιμότητα για τα ιόντα χλωρίου.

• **Κατηγορία 5:** Μείωση του αριθμού των μεταγράφων και των πρωτεϊνικών μορίων CFTR στην μεμβράνη.

• **Μεταλλαγμένες πρωτεΐνες της Κατηγορίας 6** συντίθενται κανονικά αλλά είναι ασταθείς στην κυτταρική επιφάνεια.

Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομηση

Η παθοφυσιολογία της Κυστικής Ίνωσης



Η Κυστική Ίνωση οφείλεται σε ανώμαλη μεταφορά υγρών και ηλεκτρολυτών στις επιθηλιακές μεμβράνες. Αυτή η ανωμαλία οδηγεί σε νόσο στον πνεύμονα, το πάγκρεας, το έντερο, το ηπατοχολικό και το γεννητικό σύστημα. Η απώλεια λειτουργίας της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης CFTR εμποδίζει την επαναπορρόφηση των ιόντων Cl^- στον αγωγό των ιδρωτοποιών αδένων, οδηγώντας σε μείωση της ηλεκτροχημικής κλίσης που κανονικά οδηγεί στην είσοδο Na^+ στην μεμβράνη. Αυτό οδηγεί, με τη σειρά του, στις αυξημένες συγκεντρώσεις $NaCl$ στον ιδρώτα (βασικό αναγνωριστικό σύμπτωμα της ασθένειας).

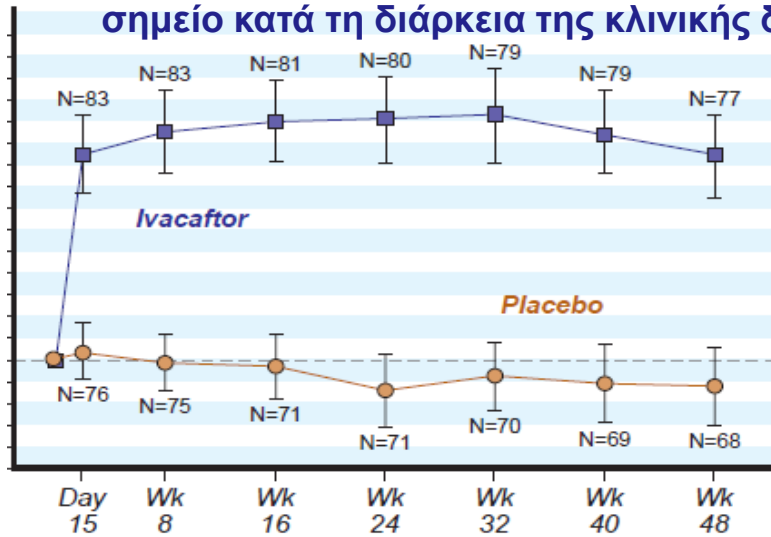
Οι επιπτώσεις στην μεταφορά ηλεκτρολυτών λόγω των ανωμαλιών στην πρωτεΐνη CFTR έχουν επίσης μελετηθεί στους αεραγωγούς των πνευμόνων και στο παγκρεατικό επιθήλιο. Στον πνεύμονα, η υπεραπορρόφηση του Na^+ και η μειωμένη έκκριση Cl^- έχουν ως αποτέλεσμα την εξάντληση του επιφανειακού υγρού των αεραγωγών. Συνεπώς, το βλεννογόνο στρώμα του πνεύμονα αποκολλάται από τις επιφάνειες των κυττάρων, διακόπτοντας τον βήχα και την κάθαρση μέσω της βλέννας, παρέχοντας έτσι ευνοϊκές συνθήκες για την ανάπτυξη της *Pseudomonas aeruginosa*, την κύρια αιτία χρόνιας πνευμονικής λοίμωξης στην κυστική ίνωση.

Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονότητα

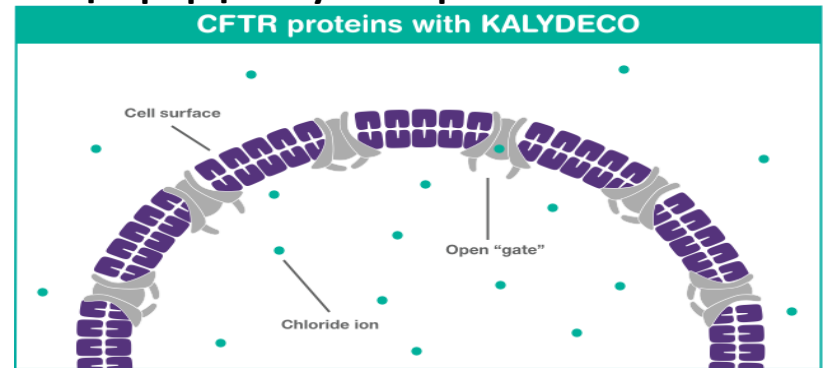
Η κλινική αντιμετώπιση της Κυστικής Ίνωσης

N:αριθμός των ασθενών της μελέτης σε κάθε χρονικό σημείο κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής

Ποσοστό εκπνεόμενου όγκου ανά δευτερόλεπτο



Η επίδραση του ivacaftor (Kalydeco) στην πνευμονική λειτουργία ασθενών με κυστική ίνωση που φέρουν τουλάχιστον ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο Gly551Asp CFTR.

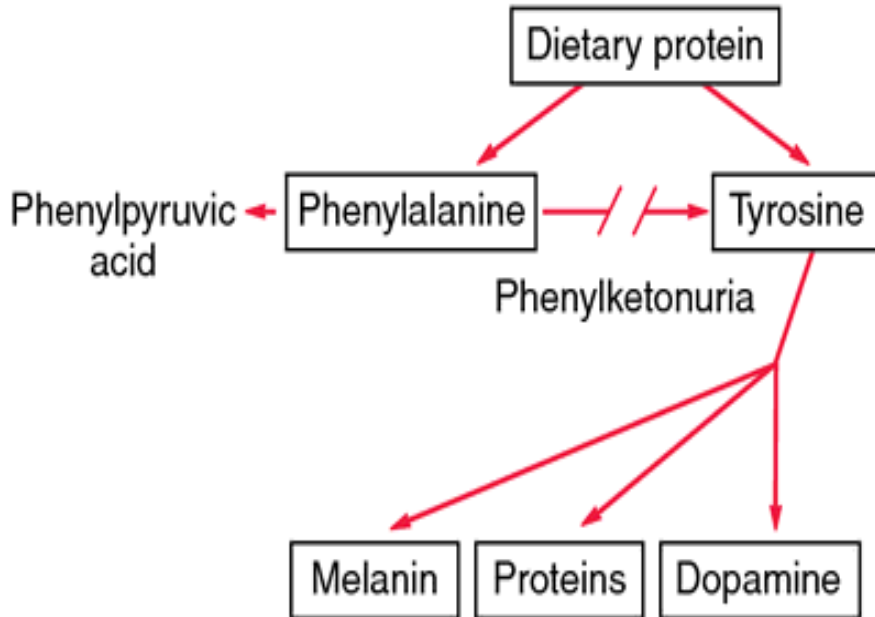


Εναλλακτικές στρατηγικές:

1. Βελτίωση της λειτουργίας των μεταλλαγμένων πρωτεϊνών: Μικρά μόρια που διευκολύνουν τη μετάφραση "παρακάμπτοντας" τα μεταλλαγμένα κωδικόνια που προκαλούν πρόωρο τερματισμό της πρωτεϊνοσύνθεσης. Ataluren στο 10% των ασθενών με κυστική ίνωση με μεταλλάξεις χωρίς νόημα στο γονίδιο CFTR (σε κλινική δοκιμή).
2. Μικρομοριακοί "διορθωτές" που αυξάνουν την απελευθέρωση της μεταλλαγμένης CFTR πρωτεΐνης ΔF508 από το ΕΔ και την μεταφορά της στην μεμβράνη [Lumacaftor (VX-809)]. Βελτίωση στη λειτουργία των πνευμόνων στους ΔF508 ομόζυγους, σε συνδυασμό με ivacaftor (πολύ ακριβή αγωγή).
3. Ενισχυτές που αυξάνουν τη λειτουργία των μεταλλαγμένων πρωτεϊνικών μορίων CFTR που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη. Ivacaftor (VX-770). Εγκεκριμένο από τον FDA (πολύ ακριβή αγωγή).

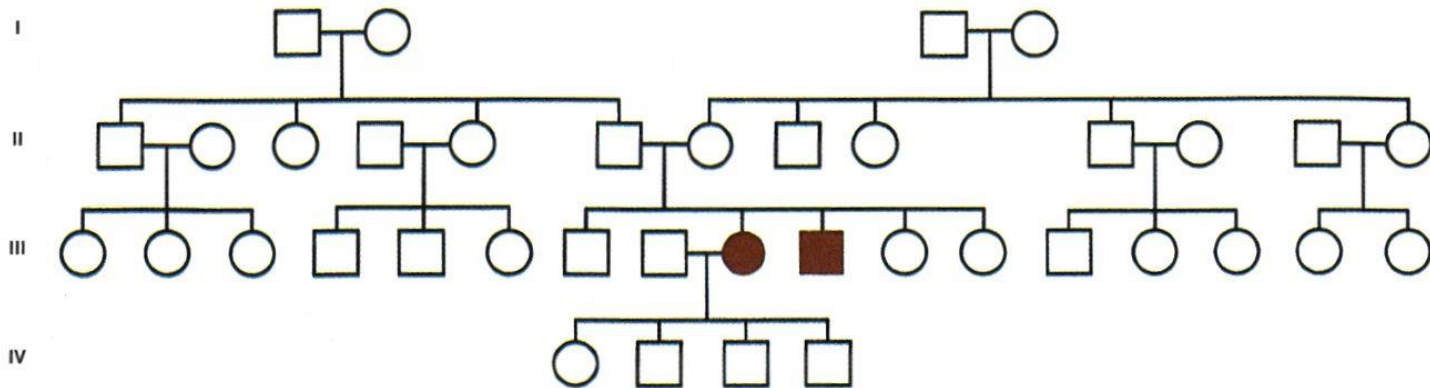
Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομηση

Φαινυλκετονουρία: Ανεπάρκεια της ηπατικής υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης που τη μετατρέπει σε τυροσίνη. Το γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12 και έχουν βρεθεί περισσότερες από 400 νοσογόνες μεταλλάξεις



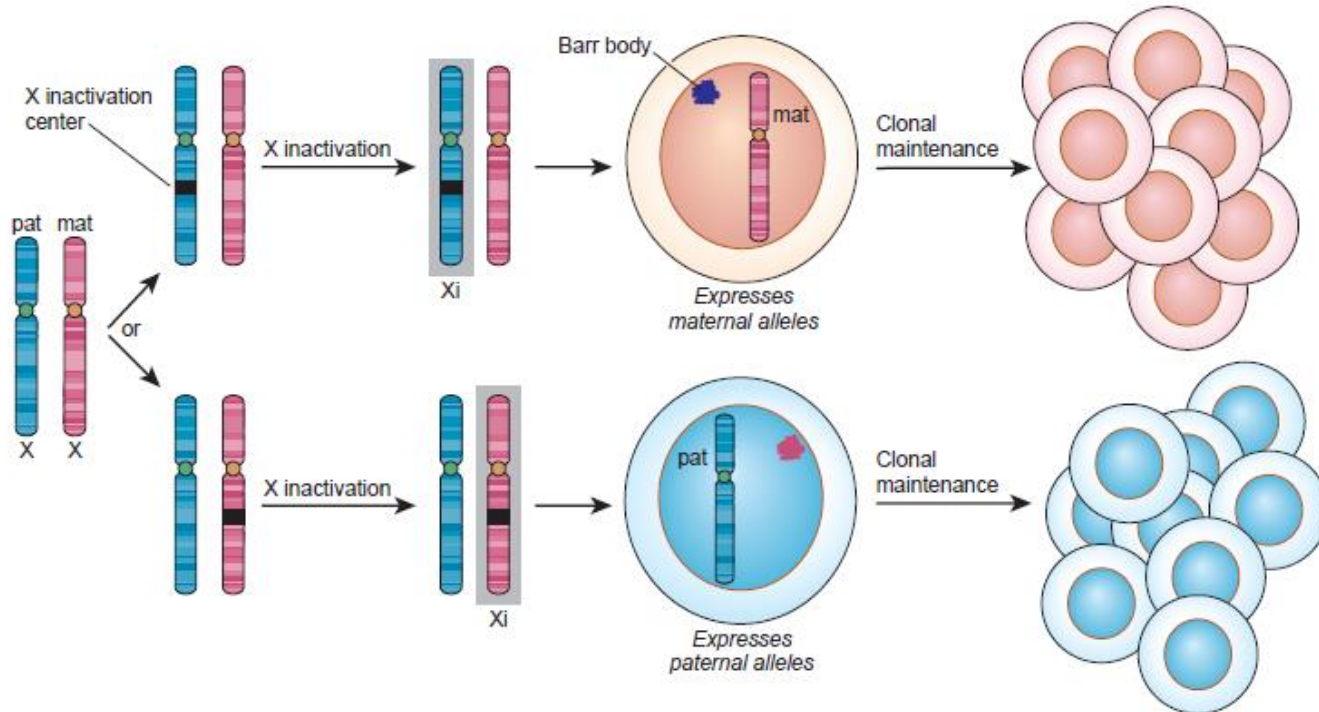
Αν δε διαγνωστεί εγκαίρως, ώστε να ακολουθηθεί ειδική διατροφή, η απουσία της τυροσίνης και η συσσώρευση υψηλών συγκεντρώσεων φαινυλαλανίνης μακροπρόθεσμα προκαλούν μη αναστρέψιμη βαριά πνευματική καθυστέρηση, σπασμούς, διαταραχές συμπεριφοράς με στοιχεία αυτισμού, ποικίλες νευρολογικές διαταραχές, χαρακτηριστικό δερματικό έκζεμα και αποχρωματισμό του δέρματος, των μαλλιών και των ματιών

Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονóμηση (σύννοψη)



- Άτομα με υπολειπόμενη αυτοσωμική διαταραχή εμφανίζονται μέσα στην ίδια οικογένεια (στα αδέρφια) και όχι στους γονείς ή άλλους συγγενείς (οριζόντια κληρονόμηση)
- Ο κίνδυνος επανεμφάνισης της διαταραχής για κάθε ξεχωριστή εγκυμοσύνη ενός ζευγαριού φορέων είναι $1/4$
- Σε μερικές περιπτώσεις το ζευγάρι των φορέων που τεκνοποιεί είναι εξ αίματος συγγενείς (ειδικά εάν το μεταλλαγμένο υπεύθυνο γονίδιο σπανίζει στο γενικό πληθυσμό)
- Τα αρσενικά και θηλυκά άτομα έχουν ίσες πιθανότητες να προσβληθούν

Κληρονόμηση συνδεδεμένη με το χρωμόσωμα X Απενεργοποίηση του ενός X στα θηλυκά

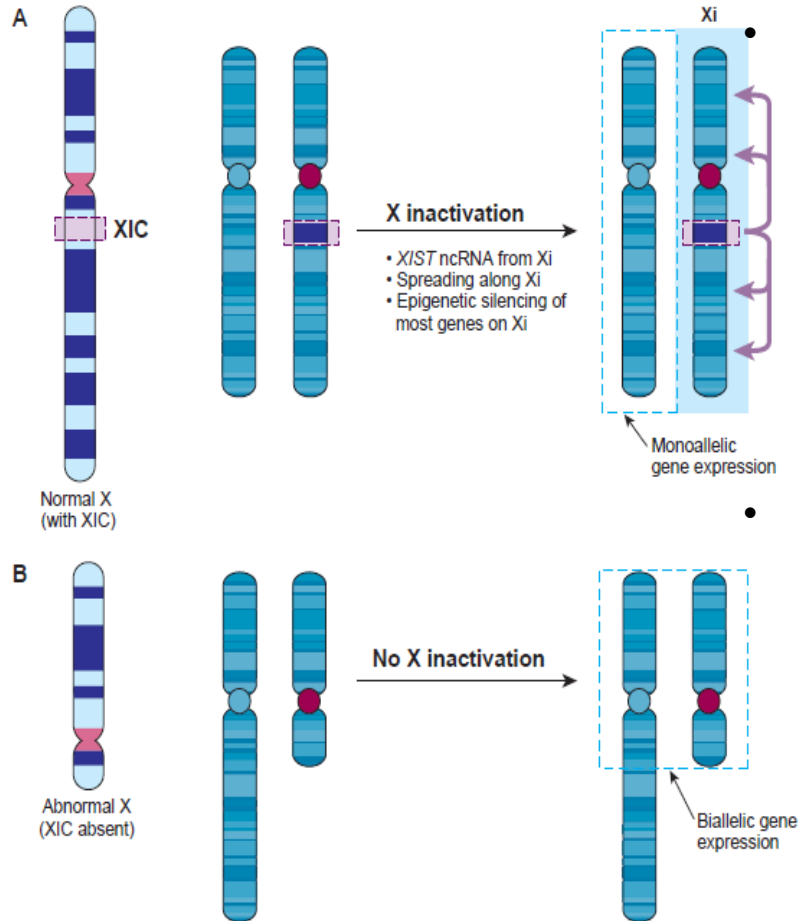


- Στα σωματικά κύτταρα των θηλυκών θηλαστικών το ένα X απενεργοποιείται, εμφάνιση στα μεσοφασικά κύτταρα ως σωματίο Barr
- Απενεργοποίηση περίπου στο στάδιο του μοριδίου και έκτοτε μόνιμη παραμονή στην ετεροχρωματινική κατάσταση (εκτός από πολύ συγκεκριμένες περιοχές που εκφράζονται)

Κληρονόμηση συνδεδεμένη με το χρωμόσωμα X

Απενεργοποίηση του ενός X στα θηλυκά

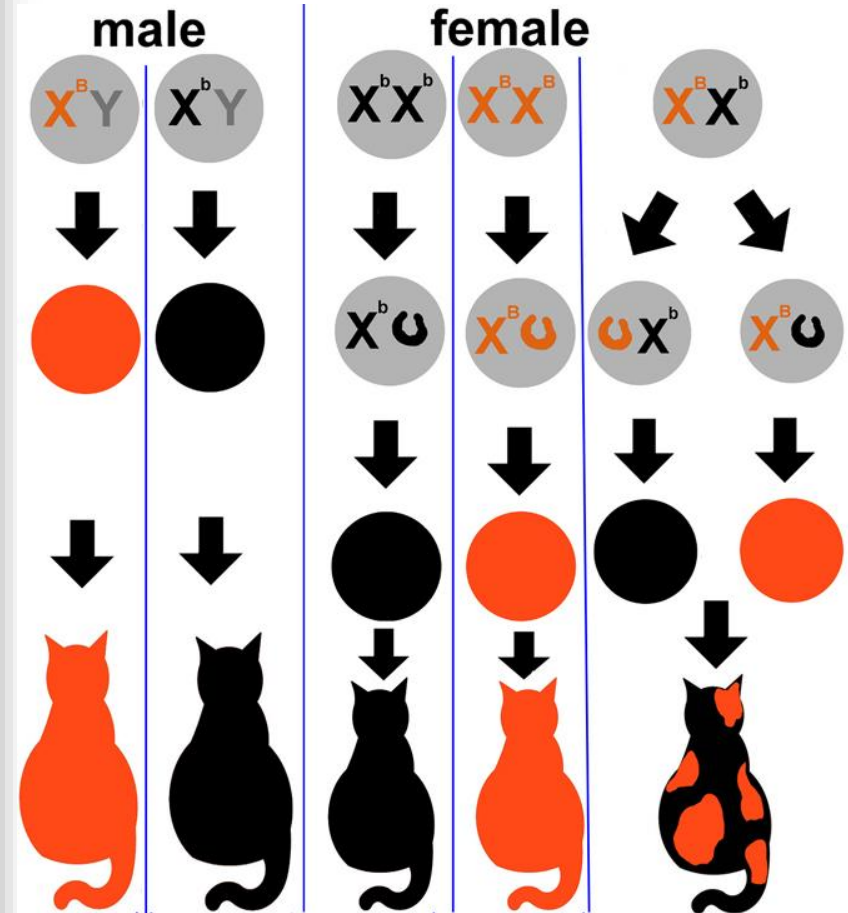
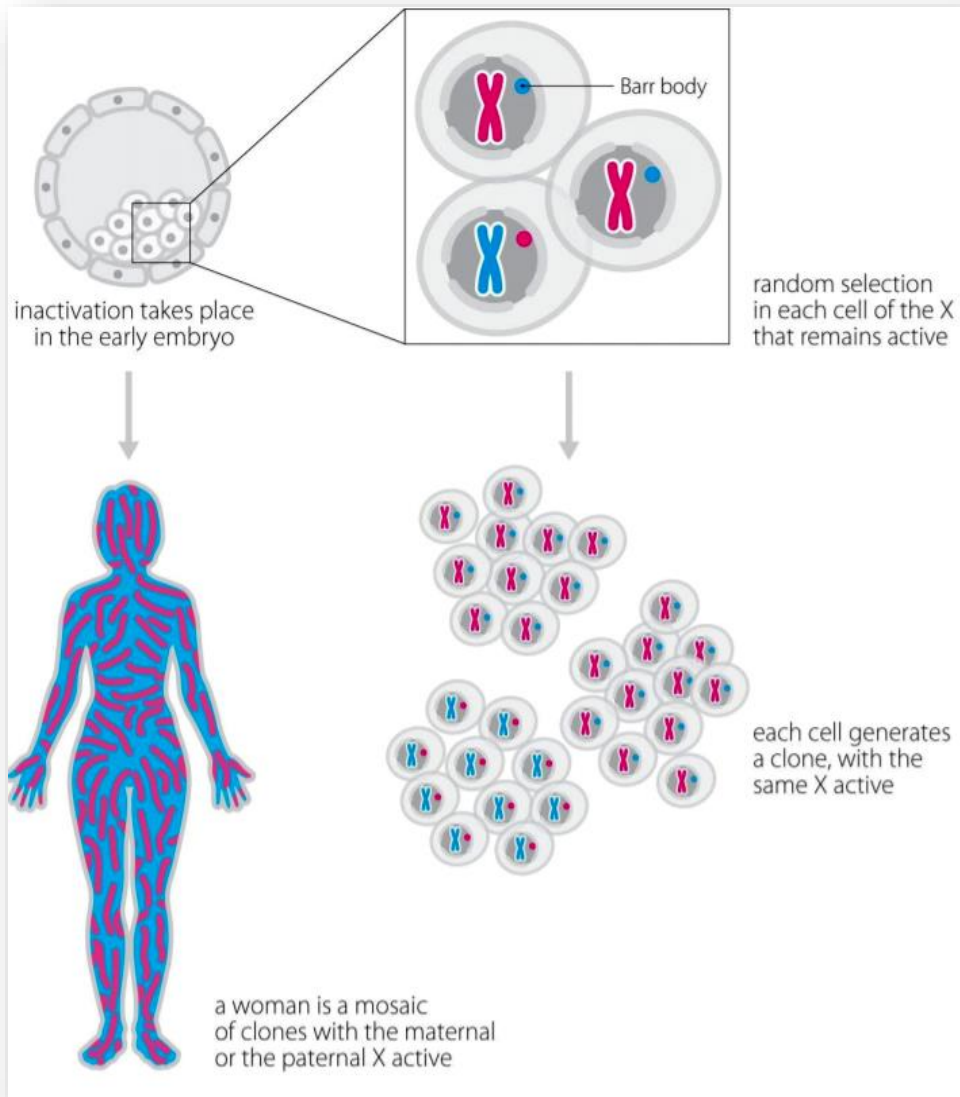
- Η απενεργοποίηση του ενός X χρωμοσώματος στα θηλυκά άτομα εξαρτάται από το κέντρο απενεργοποίησης X (XIC).



A: Το XIC βρίσκεται εντός μιας περιοχής μεγέθους περίπου 800 kb στο Xq13.2 και περιέχει έναν αριθμό μη κωδικοποιών γονιδίων RNA (ncRNA), συμπεριλαμβανομένου του XIST (κύριο γονίδιο ελέγχου της απενεργοποίησης του X). Στην πρώιμη ανάπτυξη εμβρύων XX, το XIST RNA εξαπλώνεται κατά μήκος του ενός X χρωμοσώματος, το οποίο θα γίνει το ανενεργό X (Xi) και οδηγεί στην επιγενετική σίγαση των περισσότερων γονιδίων του ενός X.

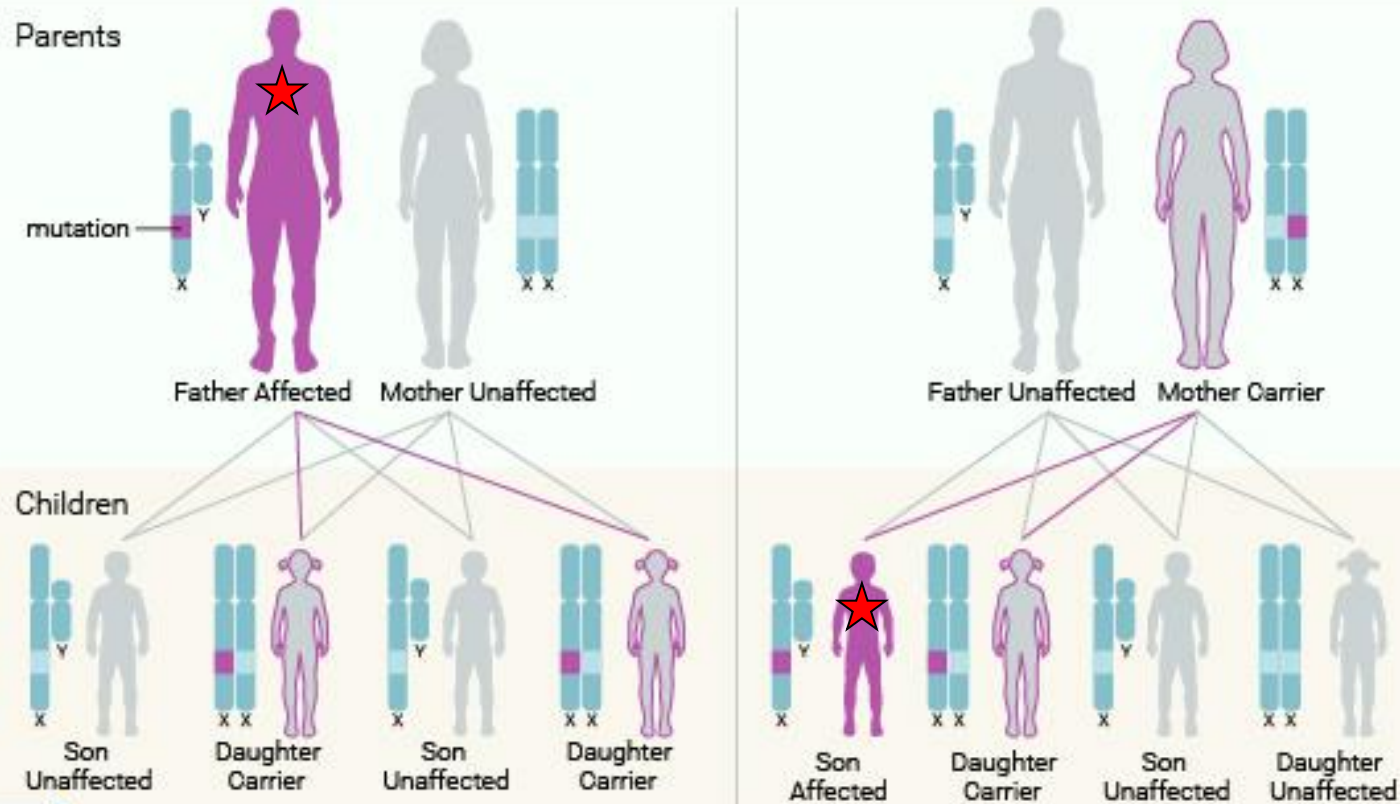
- B: Σε δομικά μη φυσιολογικά X χρωμοσώματα που στερούνται το XIC, η απενεργοποίηση X δεν μπορεί να συμβεί και τα γονίδια εκφράζονται διαλληλικά. Παρόλο που μια αρκετά μεγάλη έλλειψη του μη φυσιολογικού X φαίνεται εδώ για επεξηγηματικούς σκοπούς, στην πραγματικότητα παρατηρούνται μόνο πολύ μικρά τέτοια θραύσματα σε γυναίκες, οι οποίες εμφανίζουν σταθερά σημαντικές συγγενείς ανωμαλίες, υποδηλώνοντας ότι η διαλληλική έκφραση μεγάλου αριθμού γονιδίων που συνδέονται με το X είναι ασυμβίβαστη με την φυσιολογική ανάπτυξη.

Η απενεργοποίηση του ενός X χρωμοσώματος , δημιουργεί ένα μωσαϊκό πρότυπο στα θηλυκά θηλαστικά



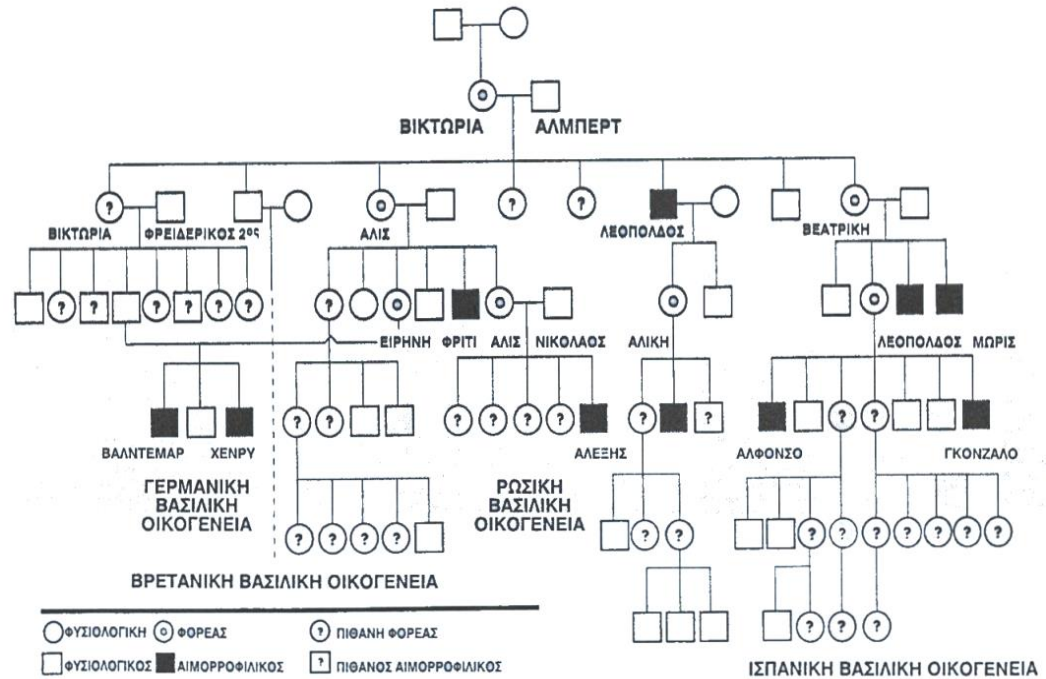
Φυλλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομία

X-Linked Recessive



Φυλλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομηση

- Η συχνότητα εμφάνισης του υπολειπόμενου χαρακτηριστικού είναι πολύ υψηλότερη στα αρσενικά άτομα ή λειτουργεί ως γενετικό θνησιγόνο
- Το υπεύθυνο γονίδιο μεταβιβάζεται από έναν προσβεβλημένο άνδρα σε όλα τα θηλυκά παιδιά του (φορείς). Δεν μεταβιβάζεται ποτέ από πατέρα σε γιό.
- Τα ετερόζυγα θηλυκά δεν νοσούν, μερικά όμως μπορεί να εμφανίσουν κλινικά χαρακτηριστικά ποικίλης σοβαρότητας

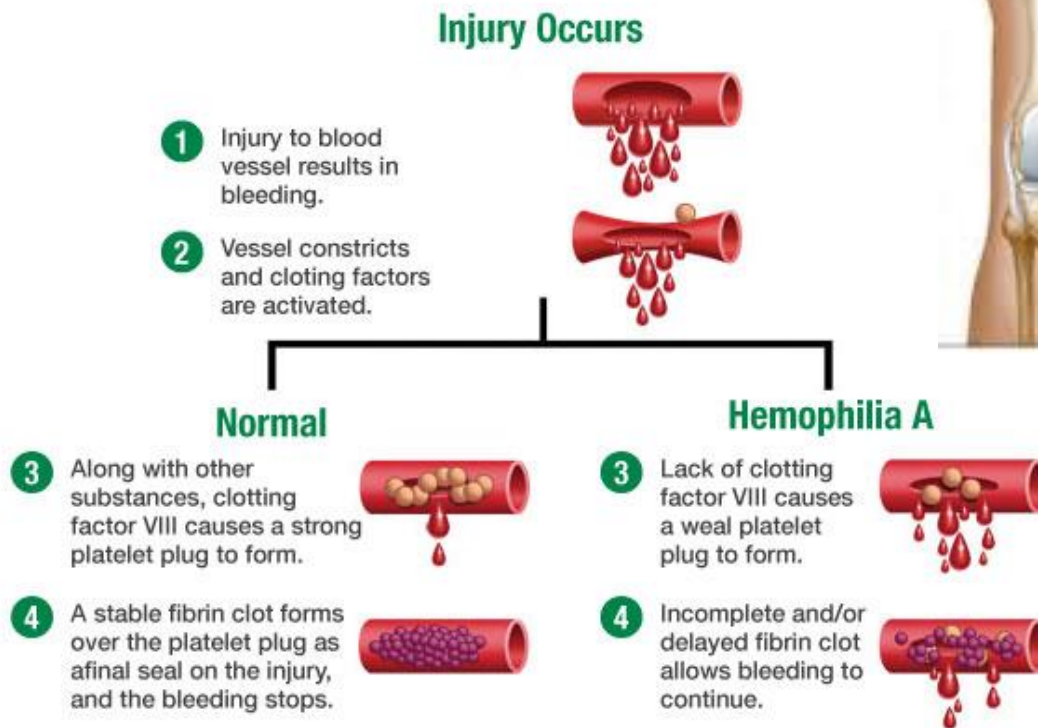


- Αιμοφιλία
- Μυϊκή δυστροφία Duchenne (DMD)
- Ανεπάρκεια του ενζύμου αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD)

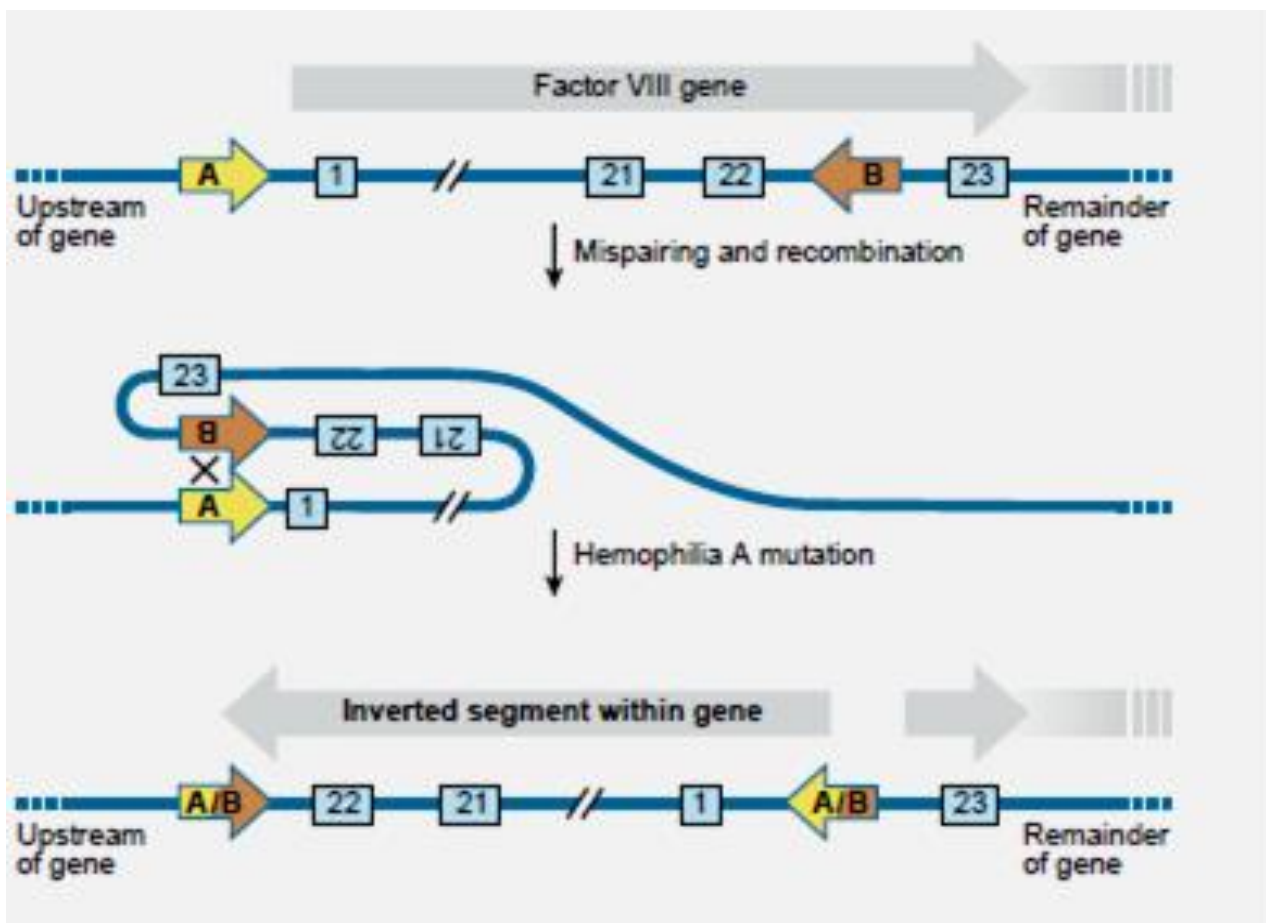
Φυλλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονόμενη

Αιμοφιλία Α: ο παράγοντας πήξης του αίματος VIII είτε λείπει από την κυκλοφορία είτε παράγεται σε μειωμένα ποσοστά ή φέρει δομικές βλάβες που δεν επιτρέπουν τη φυσιολογική του λειτουργία

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ: Αιμορραγία μετά από ελάσσων τραύμα (το πιο σύνηθες χαρακτηριστικό). Τυπικά, η αιμορραγία εμφανίζεται στις αρθρώσεις (αίμαρθρο), στους μαλακούς ιστούς και στην ουροφόρο οδό



Φυλλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονότητα



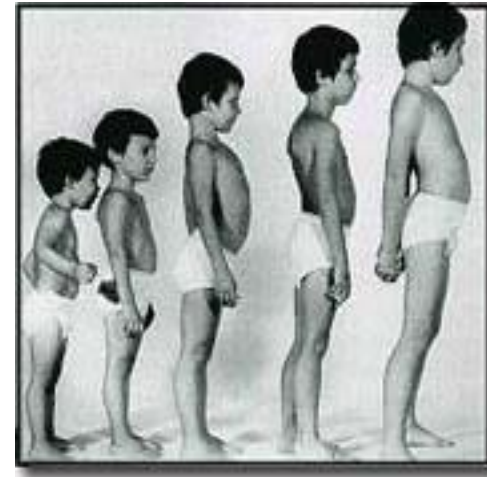
Οι ανεστραμμένες ομόλογες αλληλουχίες (*int22h1*), με σήμανση A και B (βέλη κίτρινο και πορτοκαλί αντίστοιχα), βρίσκονται σε απόσταση 500 kb, η A ανοδικά του γονιδίου του factor VIII και η B στο ιντρόνιο μεταξύ εξονίων 22 και 23 του γονιδίου.

Ενδοχρωμοσωμικός μη φυσιολογικός ανασυνδυασμός, λόγω ομολογίας των αλληλουχιών A και B έχει ως αποτέλεσμα την αντιστροφή των εξονίων 1 έως 22 του γονιδίου VIII, προκαλώντας Αιμοφιλία Α.

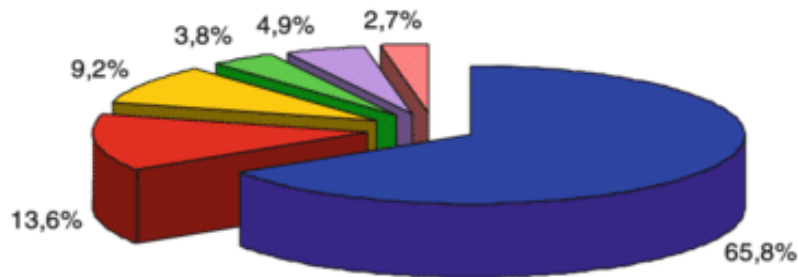
Φυλλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρόνωση

Μυϊκή δυστροφία Duchenne (DMD)

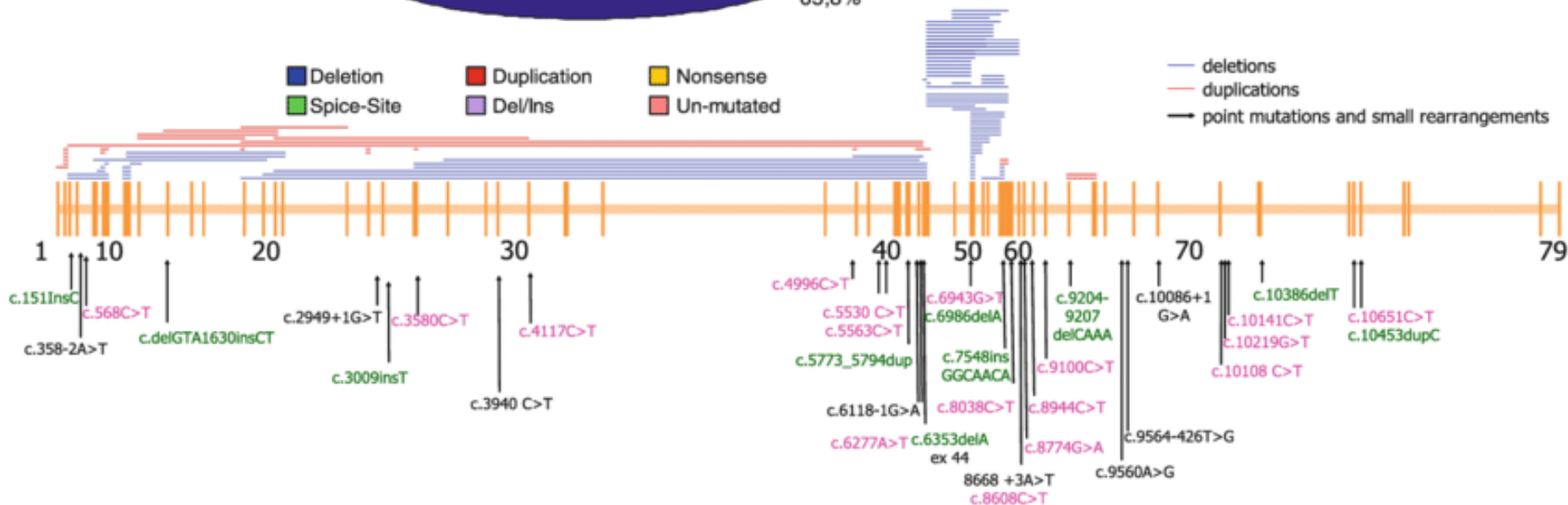
- Η δυστροφίνη (dystrophin) κωδικοποιείται από ένα από τα μεγαλύτερα ανθρώπινα γονίδια (Χρ21.2 , 2300kb, 79 exons).
- Φέρει τέσσερις λειτουργικές υπομονάδες, το αμινοτελικό άκρο της προσδέεται στην F-actin.
- Πρωτεΐνη της μεμβράνης των μυϊκών κυττάρων που συμβάλει στην διατήρηση της δομής και συνοχής τους.



A



B



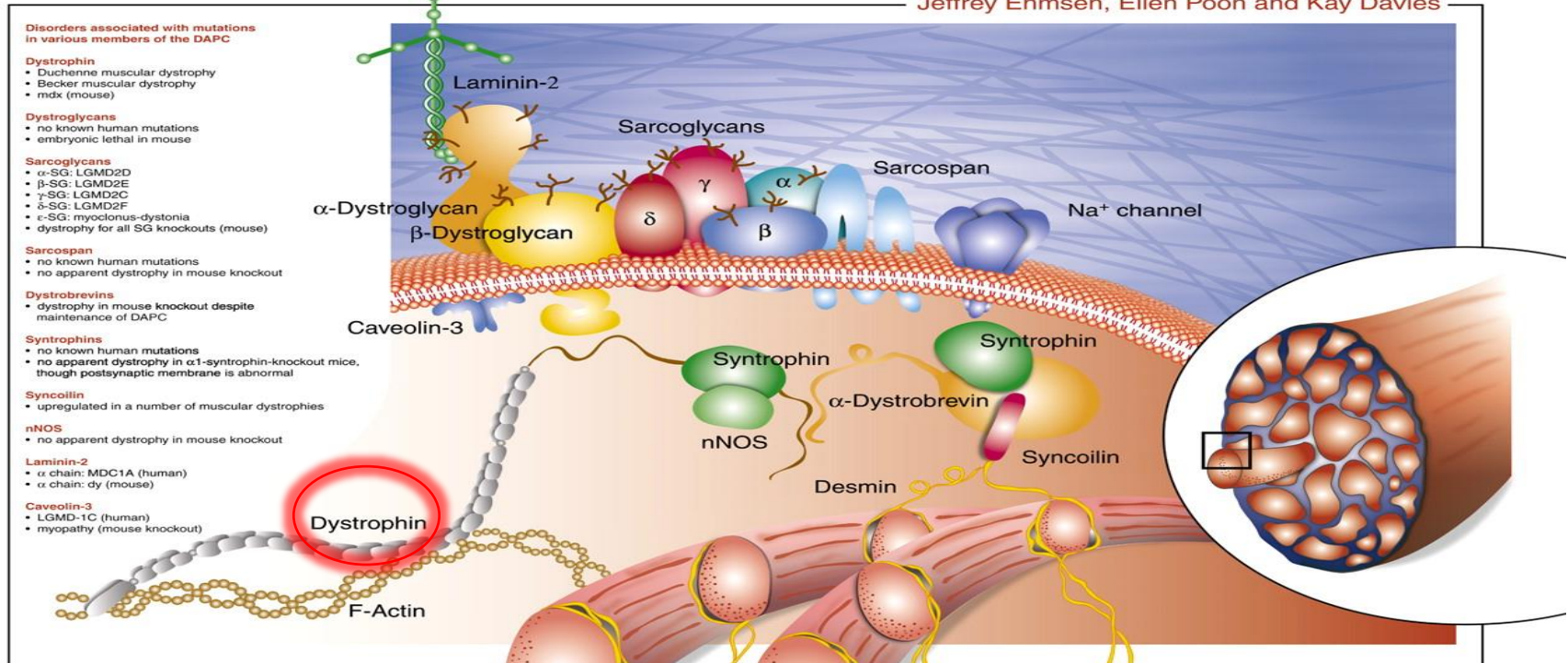
Φυλλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομηση

Μυϊκή δυστροφία Duchenne (DMD)

Journal of
Cell Science

The Dystrophin-Associated Protein Complex

Jeffrey Ehmsen, Ellen Poon and Kay Davies

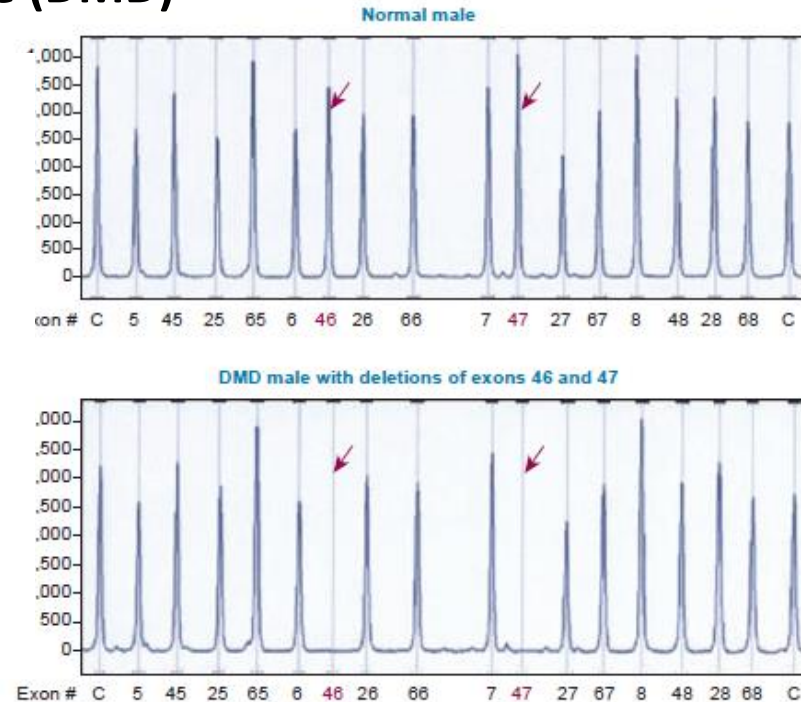
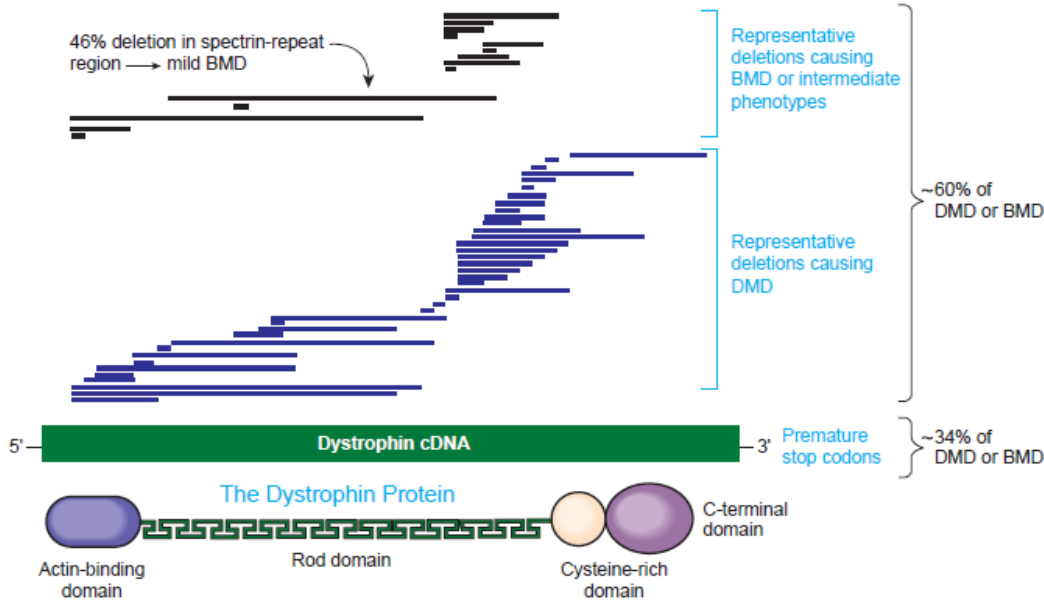


Η δυσλειτουργία της δυστροφίνης, διασπά τη γέφυρα μεταξύ του εσωτερικού συστήματος συστολής των μυϊκών ινών και της εξωκυτταρικής μήτρας, η οποία οδηγεί σε μυϊκό εκφυλισμό των κυττάρων και τελικά στην υποβάθμιση του συνόλου των μυών.

Η περιοχή σύνδεσης F-ακτίνης συνδέει την πρωτεΐνη με τον κυτταροσκελετό, ενώ η πλούσια σε κυστεΐνη περιοχή διαμεσολαβεί σε αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης. Η C-τελική περιοχή σχετίζεται με ένα μεγάλο σύμπλεγμα γλυκοπρωτεϊνών της μεμβράνης

Φυλλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονότητα

Μυϊκή δυστροφία Duchenne (DMD)



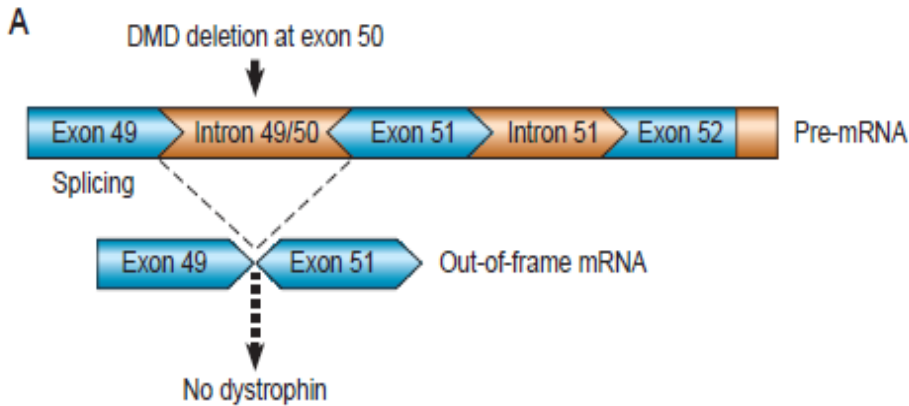
Αριστερά: Μια αναπαράσταση της πλήρους μήκους πρωτεΐνης δυστροφίνης, το αντίστοιχο cDNA και η κατανομή αντιπροσωπευτικών ελλείψεων σε ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Becker (BMD) και μυϊκή δυστροφία Duchenne (DMD).

Δεξιά: Μοριακή διάγνωση της μυϊκής δυστροφίας Duchenne (DMD) μέσω ανίχνευσης ελλείψεων και επαναλήψεων με τη διαδικασία MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). Η MLPA επιτρέπει την ταυτόχρονη ανάλυση όλων των (79) εξονίων του γονιδίου *DMD*. Κάθε κορυφή ενίσχυσης αντιπροσωπεύει ένα μοναδικό εξόνιο γονιδίου *DMD*, μετά από διαχωρισμό των προϊόντων ενίσχυσης με τριχοειδή ηλεκτροφόρηση. Τα θραύσματα του DNA κατά τη διαδικασία MLPA εκλούνται σύμφωνα με το μέγεθος, γι 'αυτό και τα εξόνια δεν αριθμούνται διαδοχικά.

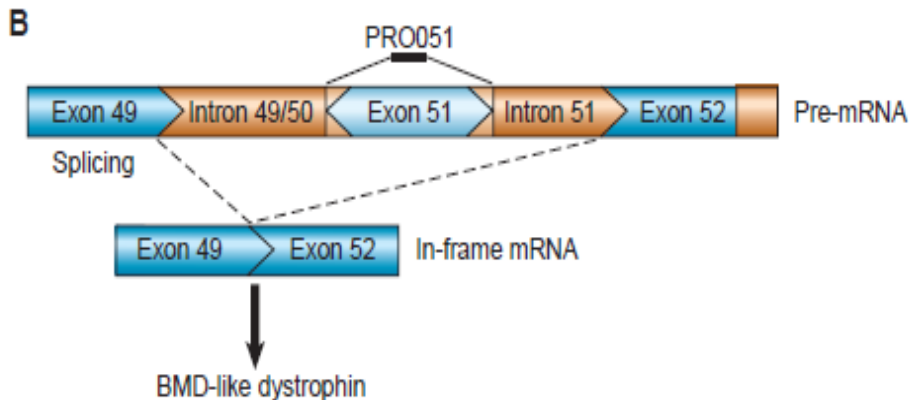
Φυλλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομηση

Μυϊκή δυστροφία Duchenne (DMD), κλινική αντιμετώπιση

Σχηματική αναπαράσταση της απαλοιφής εξονίων μέσω χρήσης αντιπληροφοριακού ολιγονουκλεοτιδίου



(A) Έλλειψη του εξονίου 50, δημιουργεί ένα μετάγραφο, στο οποίο το εξόνιο 49 συνδέεται με το εξόνιο 51, με αποτέλεσμα την πρόωρη διακοπή της σύνθεσης της δυστροφίνης, λόγω δημιουργίας κωδικόνιου τερματισμού.



(B) Η ειδική αλληλουχία δέσμευσης του αντιπληροφοριακού ολιγονουκλεοτιδίου PRO051 παρεμποδίζει την ενσωμάτωση του εξονίου 51 κατά τη διάρκεια της συναρμογής, και το εξόνιο 51 παραλείπεται. Αυτό επαναφέρει το ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης της μεταγραφής και επιτρέπει τη σύνθεση δυστροφίνης εν μέρει λειτουργικής.

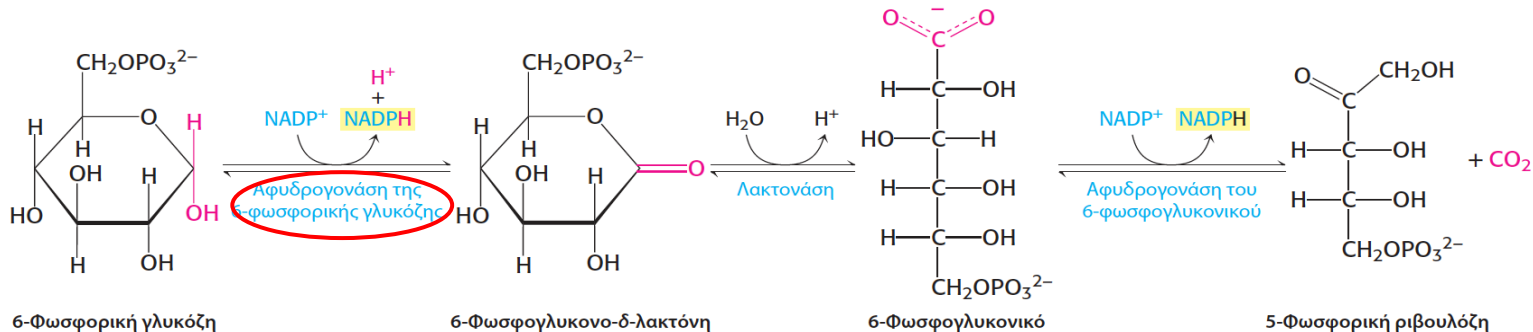
Η συμπτωματολογία πλέον ομοιάζει με των ασθενών με μυϊκή δυστροφία Becker (BMD)

Φυλλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονόμενη

Ανεπάρκεια του ενζύμου αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD)

Η ανεπάρκεια ή παντελής έλλειψη του ενζύμου G6PD προκαλεί δυσλειτουργία της πορείας των φωσφορικών πεντοζών, κατά την οποία παράγεται NADPH.

Αποτέλεσμα είναι η χαμηλή συγκέντρωση NADPH σε όλα τα κύτταρα, η ανεπάρκεια αυτή είναι πιο έντονη στα ερυθροκύτταρα. Ο κύριος ρόλος του NADPH στα ερυθροκύτταρα είναι η αναγωγή της γλουταθειόνης από το ένζυμο αναγωγάση της γλουταθειόνης.



Η θεραπεία της ελονοσίας με παμακίνη, (γλυκοζίτης πουρίνης στα ψυχανθή), προκάλεσε αρκετούς θανάτους από αιμολυτική αναιμία κατά τον 2^ο παγκόσμιο πόλεμο.

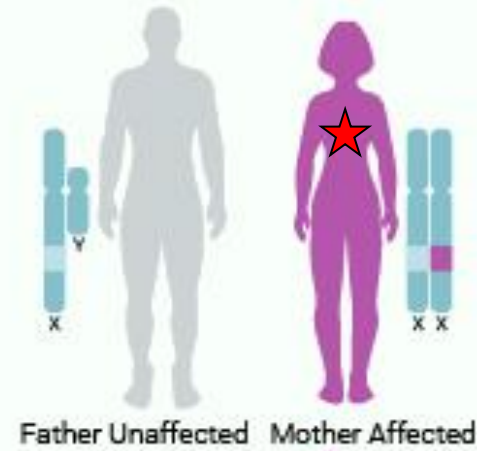
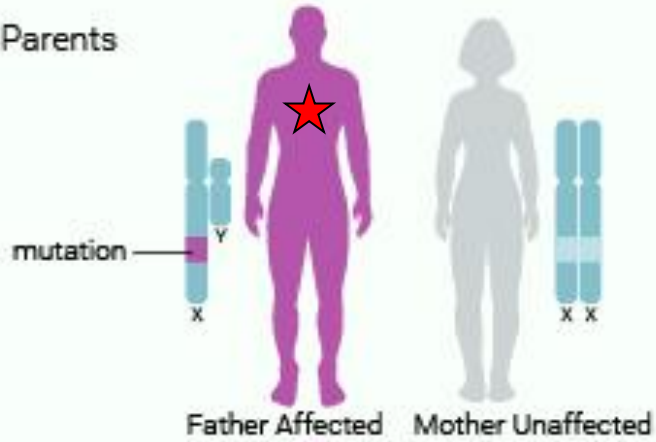
Η παμακίνη είναι ένας οξειδωτικός παράγοντας που οδηγεί στην παραγωγή υπεροξειδίων, δραστικών ενώσεων του οξυγόνου, οι οποίες καταστρέφουν τις μεμβράνες και άλλα βιομόρια του κυττάρου. Τα υπεροξείδια απομακρύνονται από την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης με την γλουταθειόνη στο ρόλο του αναγωγικού παράγοντα. Εάν δεν είναι δυνατή η αναπλήρωση της ανηγμένης γλουταθειόνης στο κύτταρο, τα υπεροξείδια δρουν ανεξέλεγκτα.

Τα ερυθροκύτταρα του αίματος, τα οποία αποβάλλουν τον πυρήνα τους στο τελικό στάδιο της διαφοροποίησης, είναι πιο ευαίσθητα στο οξειδωτικό στρες, διότι δεν μπορούν να αντικαταστήσουν εκ νέου τις πρωτεΐνες του κυττάρου που υφίστανται φθορές.

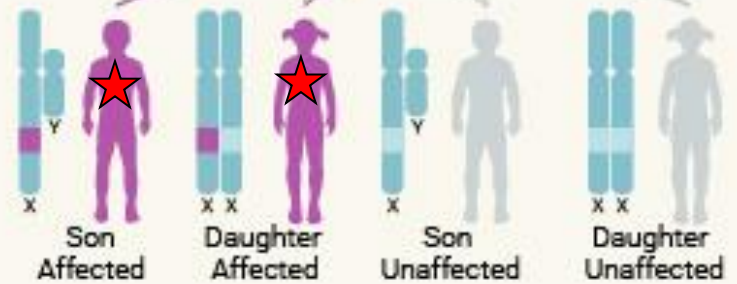
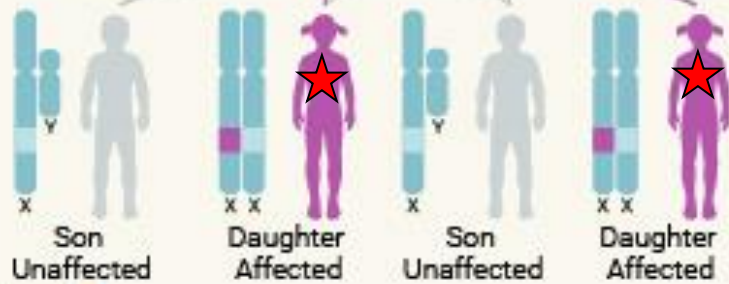
Φυλλοσύνδετη επικρατής κληρονομηση

X-Linked Dominant

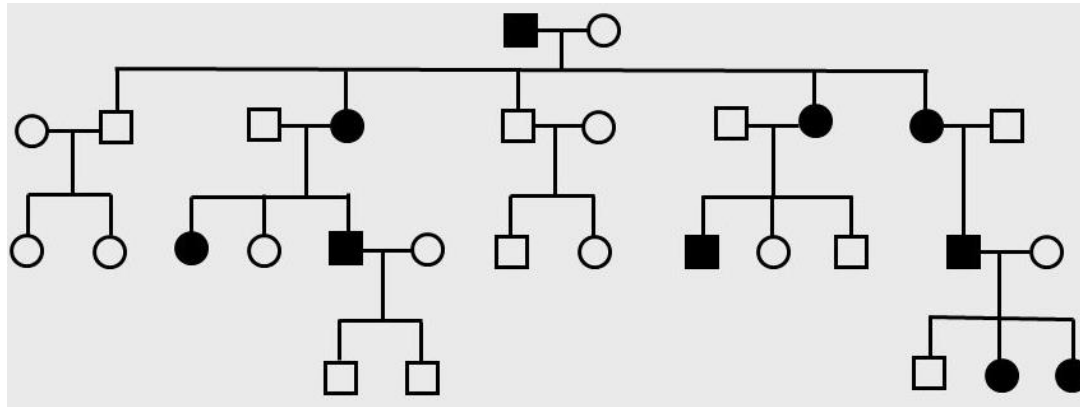
Parents



Children



Φυλλοσύνδετη επικρατής κληρονομηση

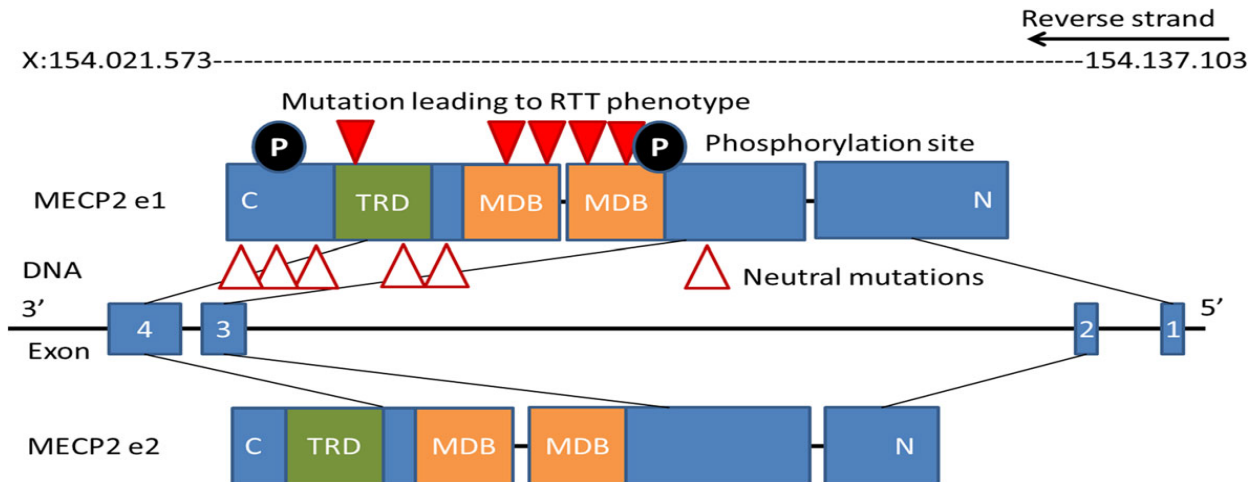


- Παρουσιάζει ακριβώς το ίδιο πρότυπο κληρονομησης με την αυτοσωματική επικρατή κληρονομηση όταν η μητέρα είναι φορέας της νόσου
- Στην περίπτωση προσβεβλημένου αρσενικού με φυσιολογικό θηλυκό, νοσούν μόνο οι θηλυκοί απόγονοι
- Υποφωσφαταιμική ραχίτιδα
- Σύνδρομο Rett
- Γενικά, σπάνιες οι γενετικές διαταραχές που ταξινομούνται ως επικρατείς, συνδεδεμένες με το X

Φυλλοσύνδετη επικρατής κληρονομηση

Το σύνδρομο Rett (RTT) αποτελεί τη δεύτερη αιτία νοητικής υστέρησης στα κορίτσια μετά το σύνδρομο Down. Εμφανίζεται με συχνότητα 1:10000 -1:15000 στα κορίτσια και συναντάται πολύ πιο σπάνια στα αγόρια. Αποδίδεται κυρίως σε μεταλλάξεις στο X-φυλλοσύνδετο γονίδιο *MeCP2*. Το γονίδιο *MeCP2* κωδικοποιεί την πυρηνική πρωτεΐνη methyl-CpG binding protein 2, η οποία προσδέεται σε μεθυλιωμένες περιοχές του γονιδιώματος και αναστέλλει τη μεταγραφή γονιδίων με την ταυτόχρονη προσέλκυση αποακετυλασών των ιστονών.

Τα θηλυκά άτομα με το σύνδρομο RTT είναι μωσαϊκά, ενώ τα αρσενικά άτομα με πλήρως ανενεργό το γονίδιο *MeCP2*, πεθαίνουν συνήθως κατά το 1^ο ή 2^ο έτος. Στα θηλυκά άτομα χαρακτηρίζεται από ομαλή ψυχοκινητική εξέλιξη μέχρι τους 6-12 μήνες ζωής, ενώ στη συνέχεια παρατηρείται σταδιακή μικροκεφαλία και παλινδρόμηση των γνωστικών και κινητικών ικανοτήτων με εγκατάσταση τυπικών στερεοτυπικών κινήσεων στα χέρια, αυτιστικών τάσεων και δυσκολίας στη βάρδιαση.



MDB: Methyl-DNA binding motif

TRD: Transcriptional repression Domain

Φυλλοσύνδετη επικρατής κληρονόμηση

Το σύνδρομο Rett, κλινική αντιμετώπιση



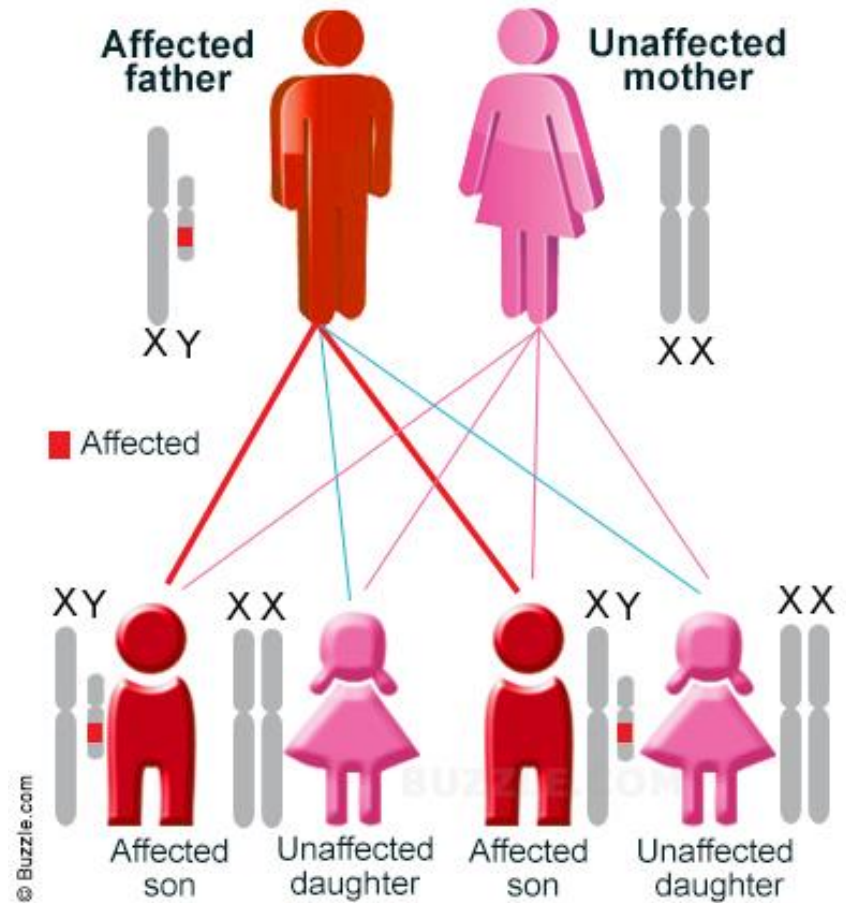
Επί του παρόντος δεν υπάρχουν θεραπευτικές αγωγές και η διαχείριση των ασθενών επικεντρώνεται σε υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία.

Η τρέχουσα ιατρική θεραπεία περιλαμβάνει αντισπασμωδικά για τις επιληπτικές κρίσεις, αναστολείς πρόσληψης σεροτονίνης, φαρμακευτική αγωγή για την ακαμψία και μελατονίνη για την βελτίωση των διαταραχών του ύπνου.

Figure C-40 A 5-year, 3-month-old girl with Rett syndrome demonstrating toe walking. See Sources & Acknowledgments.

Φυλλοσύνδετη κληρονομηση συνδεδεμένη με το Y

- Τα χαρακτηριστικά κληρονομούνται μόνο στους αρσενικούς απογόνους όταν πρόκειται για επικρατές αλληλόμορφο (φέρει τα ίδια φαινοτυπικά χαρακτηριστικά και ο πατέρας) ή οι αρσενικοί απόγονοι είναι όλοι φορείς για το υπολειπόμενο αλληλόμορφο



Φυλλοσύνδετη κληρονόμηση συνδεδεμένη με το Y Δευτερογενή χαρακτηριστικά του ανδρικού φύλλου

- Probably a Y-linked trait as females do not exhibit the trait.
- Found in high frequency in some endogamous human populations (who marry within local groups).



Φυλλοσύνδετη κληρονότητα συνδεδεμένη με το Y

- Χρωμοσωμικές ανωμαλίες
- Μικρά ελλείμματα Yq

AZFa (πλήρης έλλειψη γεννητικών κυττάρων)

AZFb (αζωοσπερμία, ολιγοσπερμία)

AZFc (σημαντικά γονίδια /ποσοτική μείωση της σπερματογένεσης ή παύση στο στάδιο των σπερματίδων)

Το γονίδιο **SRY** εκφράζεται μόνο εν συντομία σε πρώιμη φάση ανάπτυξης λίγο πριν τη διαφοροποίηση των όρχεων.

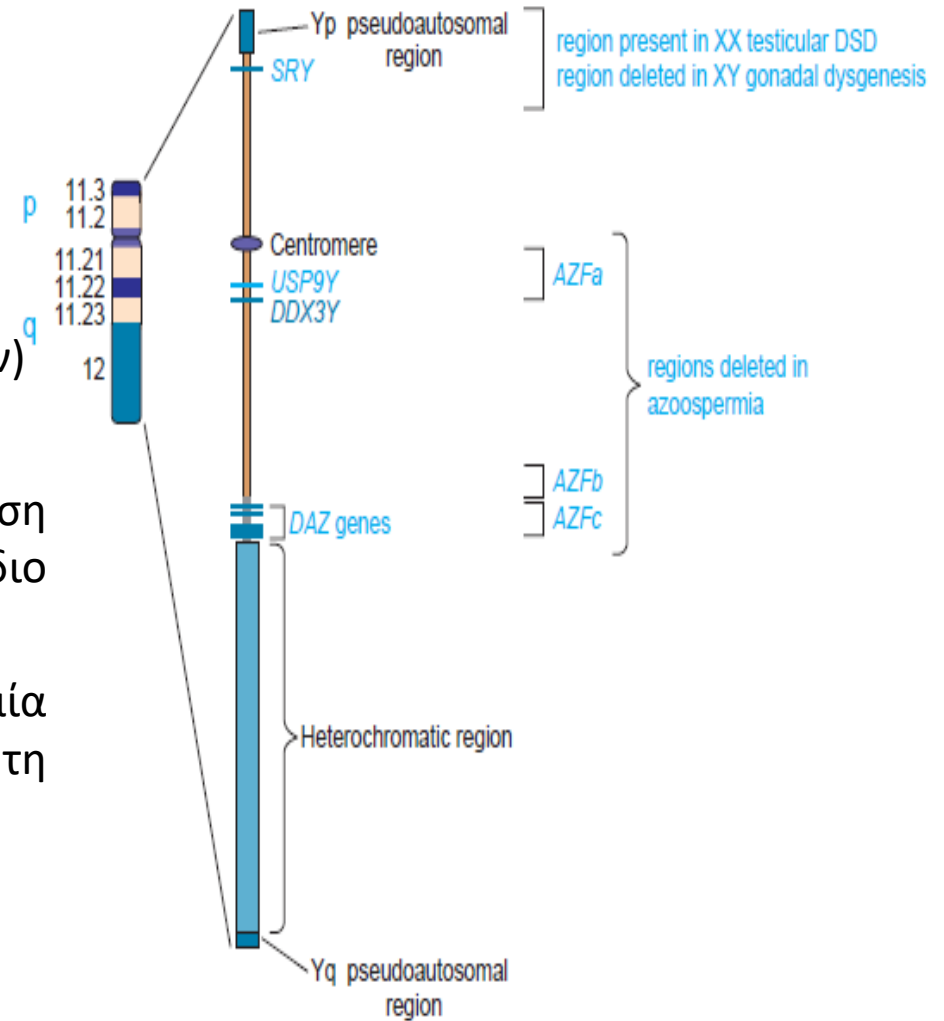


Figure 6-9 The Y chromosome in sex determination and in disorders of sex development (DSDs).

Κληρονομηση συνδεδεμένη με το χρωμόσωμα Y

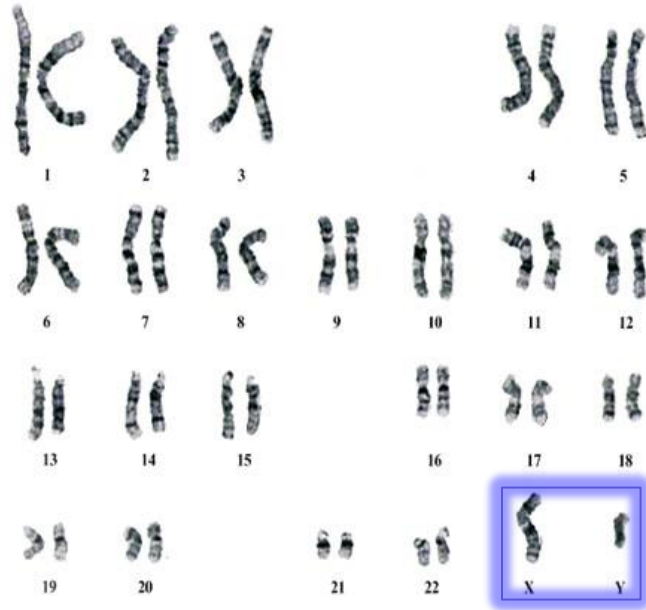
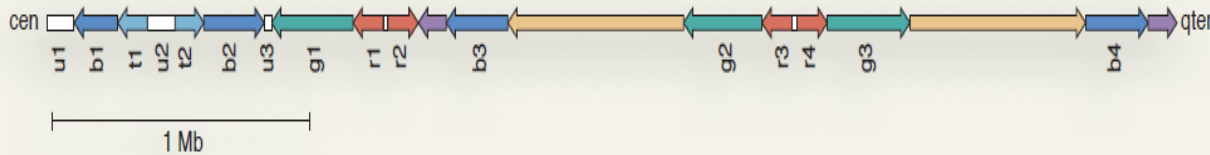
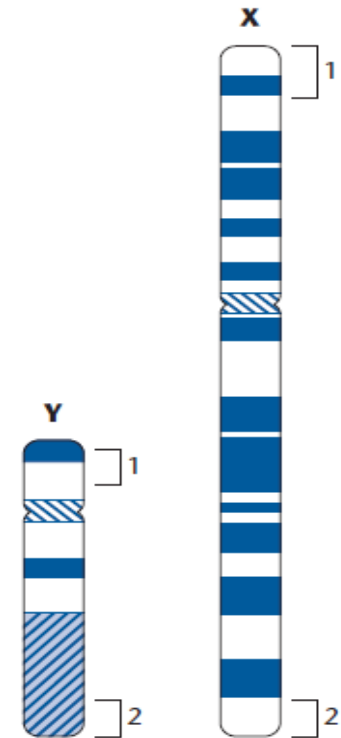


Figure 3.15 Human sex chromosomes. The numbered brackets mark the approximate locations of two pseudoautosomal regions. The Xp-Yp pseudoautosomal regions (1-1) synapse more frequently than the Xq-Yq pseudoautosomal regions (2-2).



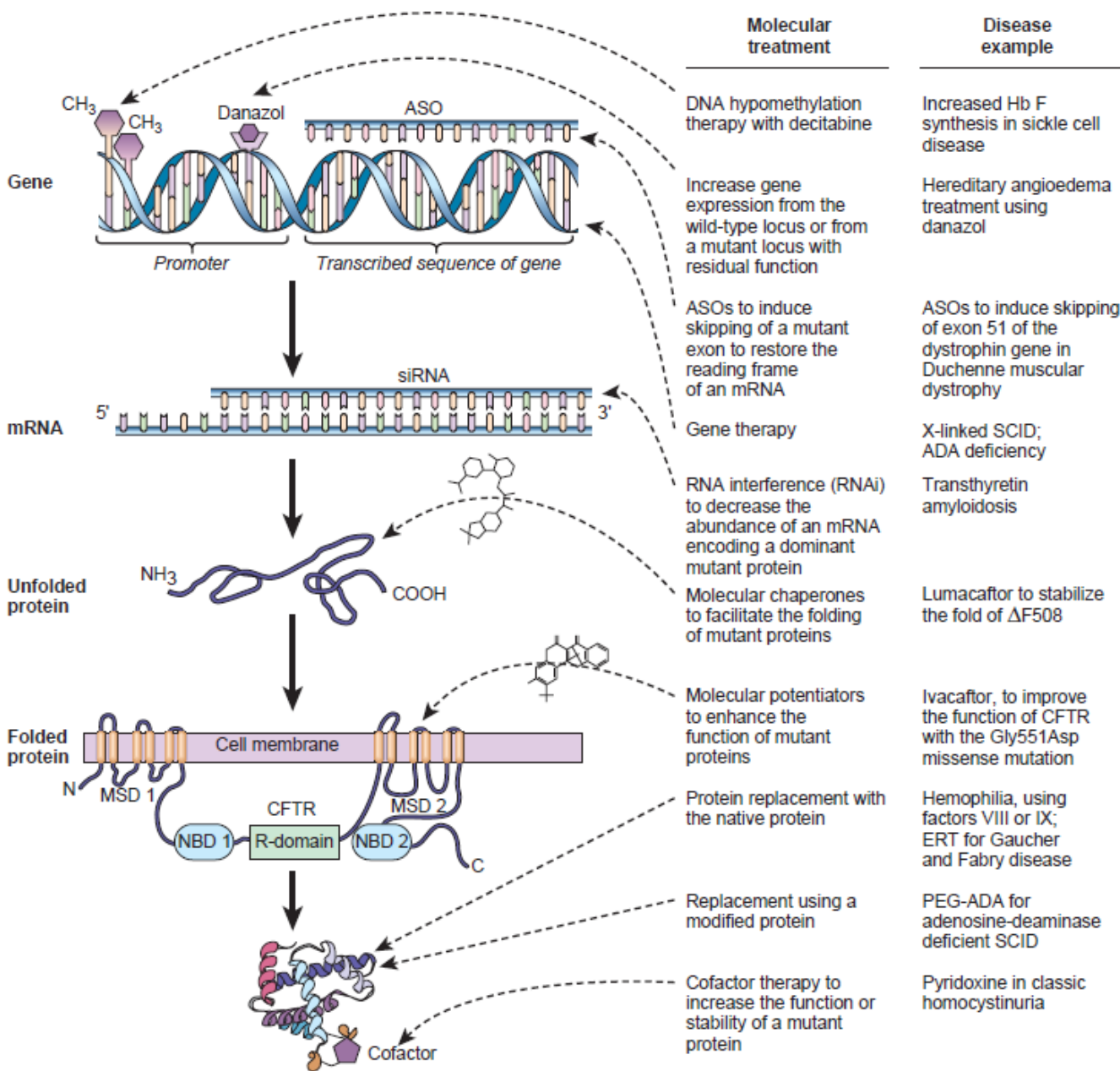
The Y chromosome is highly repetitive. A section of the Y chromosome that David Page studies, called AZFc (for azoospermia factor c), consists of DNA sequences that read the same in either direction, an organization that can lead to instability as well as provide a mechanism to generate new alleles. Other parts of the chromosome house similar repeats. Matching colors in this depiction represent identical sequences. Same-color arrows that point in opposite directions indicate inverted repeats.



Χαρακτηριστικά της φαινοτυπικής έκφρασης: Φυλοπεριοριζόμενοι και φυλοεπηρεαζόμενοι φαινότυποι

- Φυλλοπεριοριζόμενος φαινότυπος: μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό τρόπο, αλλά εκφράζεται μόνο στο ένα φύλλο (αρρενοαποκλειστική πρόωρη ήβη, η παραγωγή γάλακτος μόνο από τα θηλυκά, κτλ)
- Φυλλοεπηρεαζόμενος φαινότυπος: μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό τρόπο και εμφανίζεται και στα δύο φύλλα, αλλά με διαφορετική συχνότητα (αιμοχρωμάτωση, ανδρογενής αλωπεκία, κτλ)

Μοριακές Παρεμβάσεις στην αντιμετώπιση των γενετικών ασθενειών



Molecular treatment	Disease example
DNA hypomethylation therapy with decitabine	Increased Hb F synthesis in sickle cell disease
Increase gene expression from the wild-type locus or from a mutant locus with residual function	Hereditary angioedema treatment using danazol
ASOs to induce skipping of a mutant exon to restore the reading frame of an mRNA	ASOs to induce skipping of exon 51 of the dystrophin gene in Duchenne muscular dystrophy
Gene therapy	X-linked SCID; ADA deficiency
RNA interference (RNAi) to decrease the abundance of an mRNA encoding a dominant mutant protein	Transthyretin amyloidosis
Molecular chaperones to facilitate the folding of mutant proteins	Lumacaftor to stabilize the fold of ΔF508
Molecular potentiators to enhance the function of mutant proteins	Ivacaftor, to improve the function of CFTR with the Gly551Asp missense mutation
Protein replacement with the native protein	Hemophilia, using factors VIII or IX; ERT for Gaucher and Fabry disease
Replacement using a modified protein	PEG-ADA for adenosine-deaminase deficient SCID
Cofactor therapy to increase the function or stability of a mutant protein	Pyridoxine in classic homocystinuria

Μοριακή θεραπεία κληρονομικών νόσων

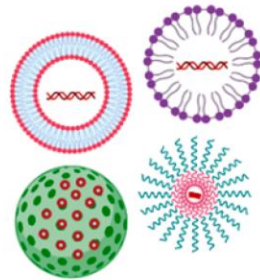
- ADA:** απαμινάση αδενοσίνης
- ASO:** αντιπληροφοριακό ολιγονουκλεοτίδιο
- ERT :** θεραπευτική αντικατάσταση ενζύμων
- HbF,** εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη
- mRNA,** αγγελιαφόρο RNA
- PEG:** πολυαιθυλενογλυκόλη
- SCID:** σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια
- siRNA:** μικρό παρεμβαλλόμενο RNA

Αποκατάσταση γενετικών νοσημάτων μέσω γονιδιακής θεραπείας

In vivo gene therapy

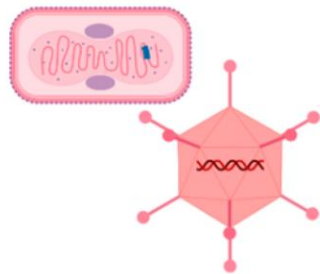
Ex vivo gene therapy

Non-viral delivery system

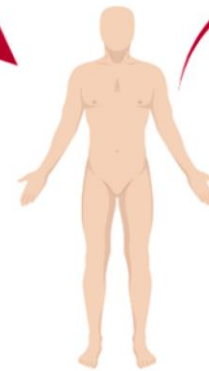


Nanoparticles that can potentially be used for HCC gene therapy

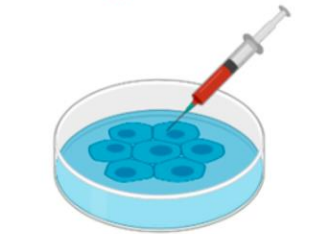
Viral delivery systems



Viruses currently being used for HCC gene therapy

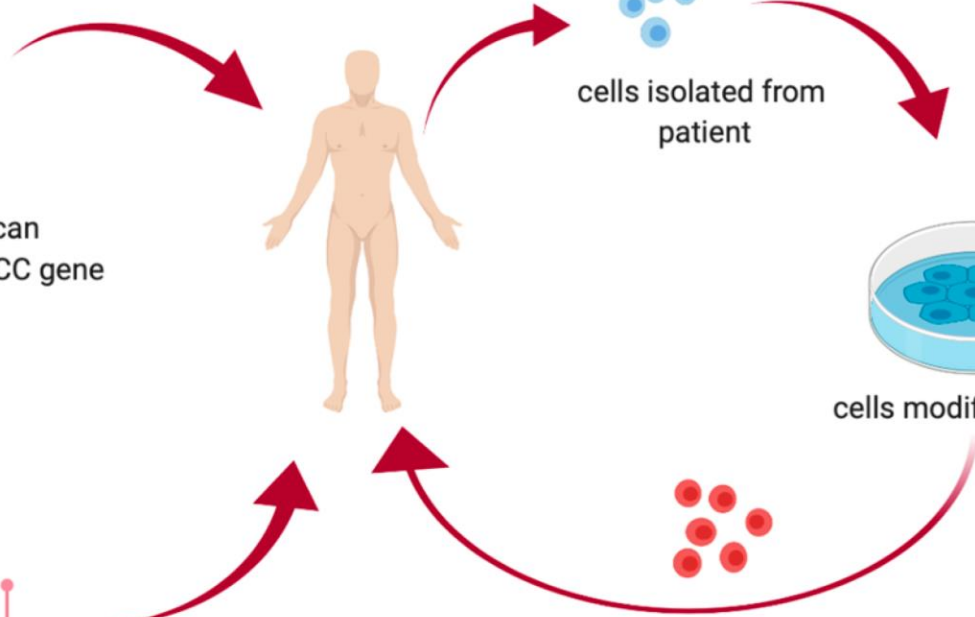


cells isolated from patient



cells modified *in vitro*

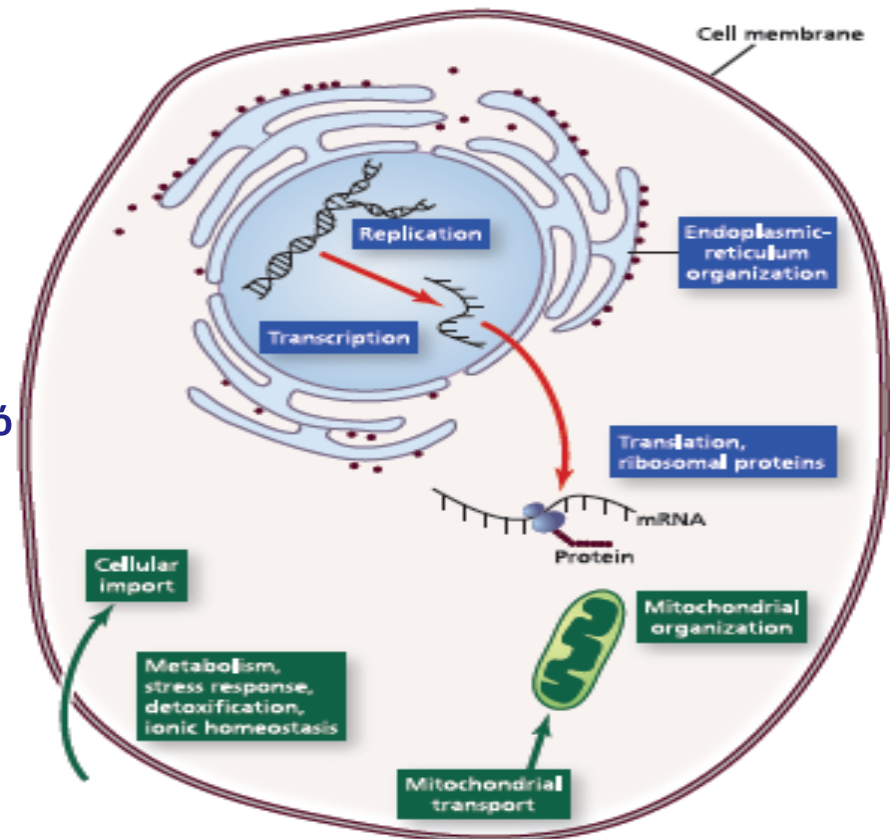
Modified cells injected back into the patient



Μη κλασικά πρότυπα μονογονιδιακής κληρονομής

Μιτοχονδριακή κληρονομικότητα

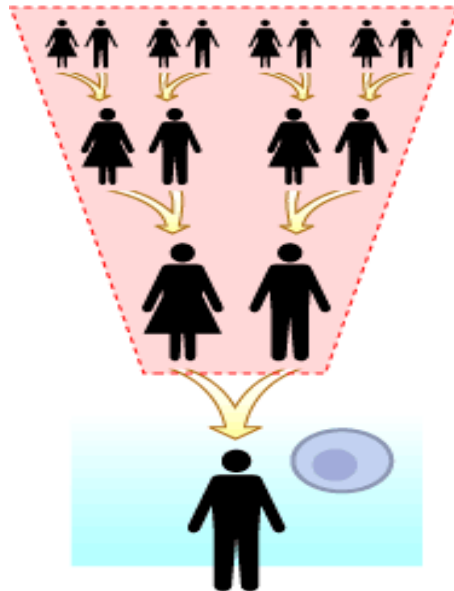
- Τα μιτοχονδριακά είναι τα επικρατέστερα από τα μεταβολικά νοσήματα. Αποτελούν μια εξαιρετικά ετερογενή ομάδα νοσημάτων.
- Τα περισσότερα ένζυμα κωδικοποιούνται από τον πυρήνα του κυττάρου και ακολουθούν τη μεντελική κληρονομικότητα, ενώ τα ένζυμα που εμπλέκονται στην οξειδωτική φωσφορυλίωση και στην αναπνευστική αλυσίδα κωδικοποιούνται (είτε εν μέρει είτε ολοκληρωτικά) από μιτοχονδριακό DNA και κληρονομούνται μόνο από τη μητέρα.
- Τα μιτοχονδριακά νοσήματα παρουσιάζουν εξαιρετική ετερογένεια κυμαινόμενη από μεμονωμένες μυοπάθειες έως εγκεφαλοπάθειες, μυοκαρδιοπάθειες ή πολύπλοκα πολυσυστημικά σύνδρομα. Τα κύρια όργανα που εμπλέκονται είναι αυτά τα οποία απαιτούν υψηλά ποσά αερόβιου μεταβολισμού, όπως ο εγκέφαλος, οι σκελετικοί μύες, ο καρδιακός μυς, τα αισθητήρια όργανα και οι νεφροί.



Μη κλασικά πρότυπα μονογονιδιακής κληρονομιάς

Μιτοχονδριακή κληρονομικότητα

Nuclear DNA is inherited from all ancestors.



Mitochondrial DNA is inherited from a single lineage.

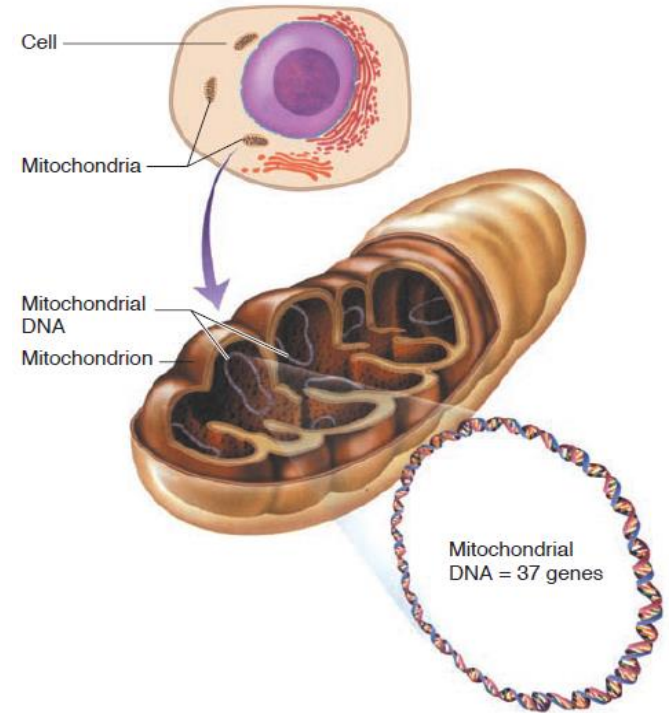
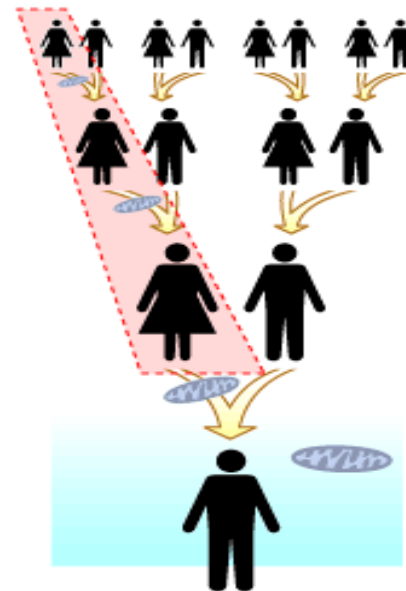


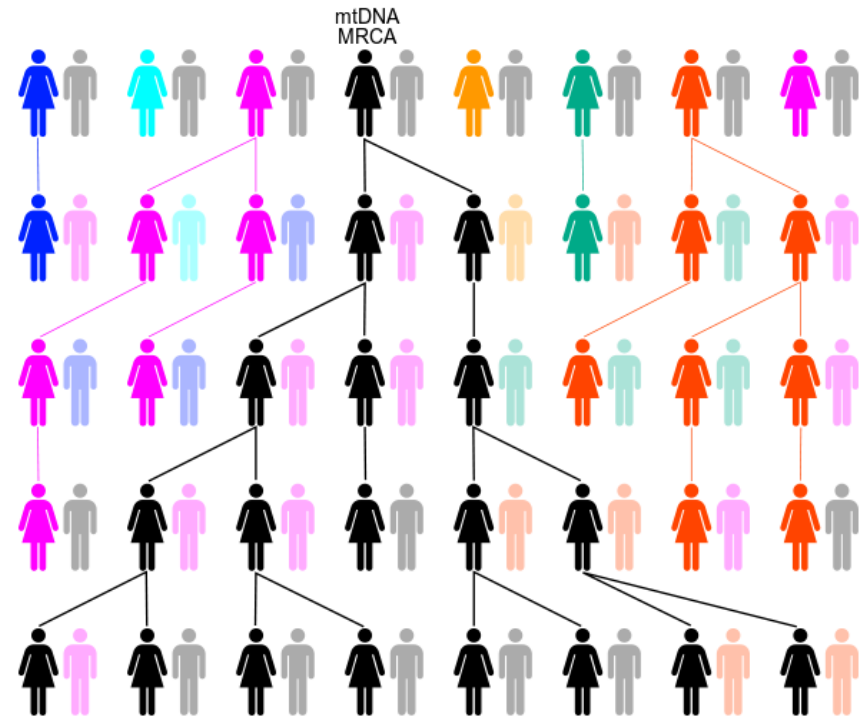
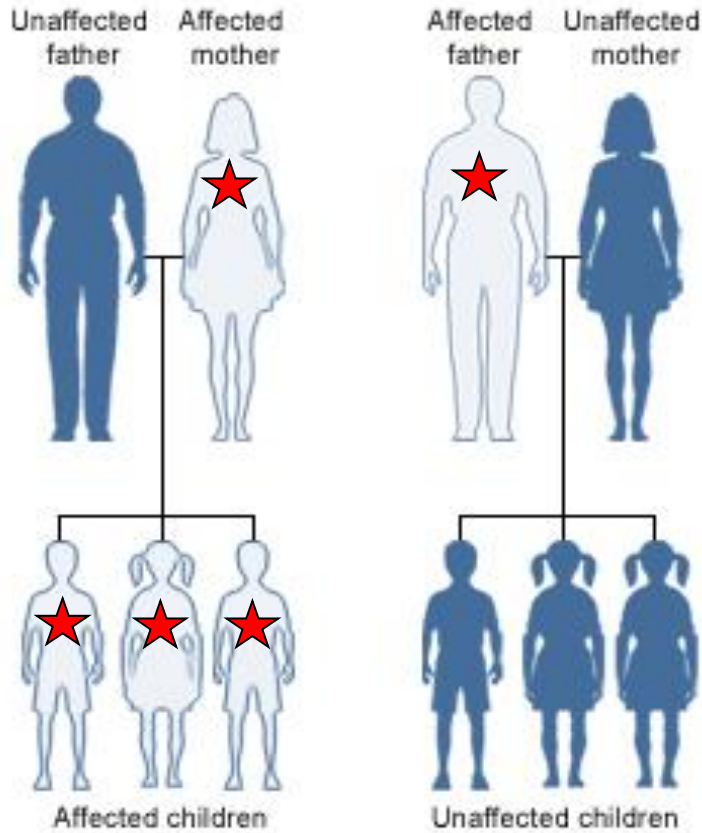
Table 5.2 Features of Mitochondrial DNA

- No crossing over
- Fewer types of DNA repair
- Inherited from the mother only
- Many copies per mitochondrion and per cell
- High exposure to oxygen free radicals
- No histones (DNA-associated proteins)
- Genes not interrupted

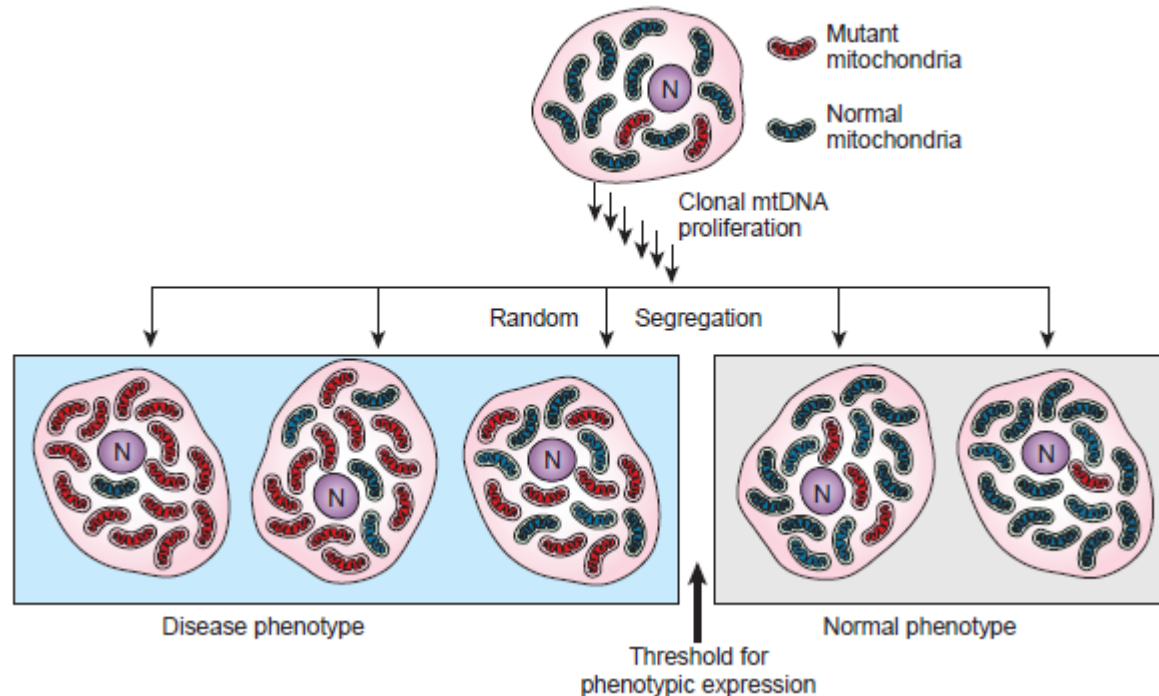
Figure 5.8 Mitochondrial DNA. A mitochondrion contains several rings of DNA. Different alleles can reside on different copies of the mitochondrial chromosome. A cell typically has thousands of mitochondria, each of which has many copies of its “mini-chromosome.”

Μιτοχονδριακή κληρονομικότητα

Mitochondrial



Ετερογένεια έκφρασης και μιτοχονδριακή κληρονομικότητα



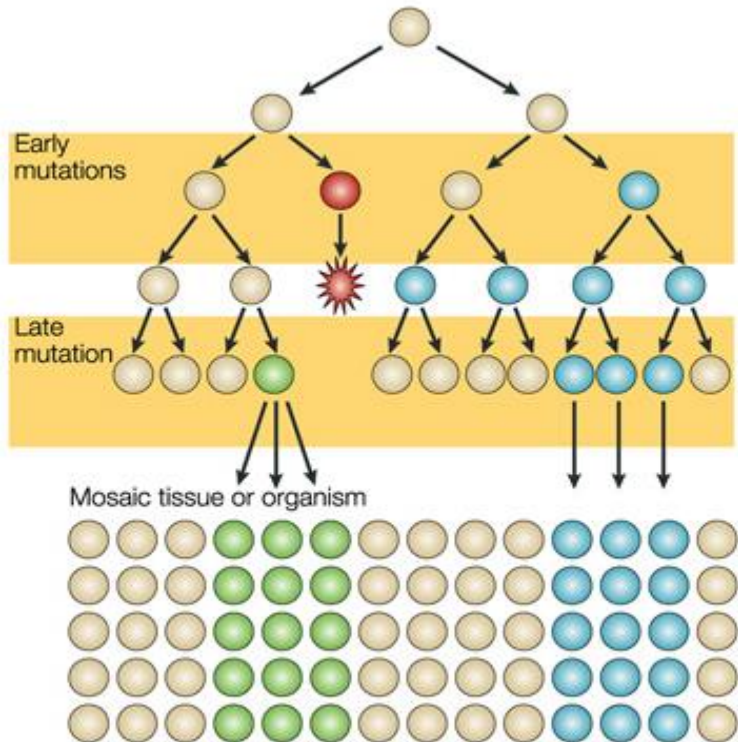
Τυχαία κατανομή μεταλλαγμένων και άγριου τύπου μιτοχονδρίων μέσω πολλαπλών γύρων μίτωσης παράγει θυγατρικά κύτταρα με μεγάλη ποικιλία στην αναλογία μεταλλαγμένων και άγριου τύπου μιτοχονδρίων σε κάθε κύτταρο. Η δυσλειτουργία των κυττάρων και των ιστών προκύπτει όταν το κλάσμα των μιτοχονδρίων που φέρουν μετάλλαξη υπερβαίνει ένα κατώφλι

Μιτοχονδριακή κληρονομικότητα

Προέρχεται από μεταλλάξεις:

- (A) Στο μιτοχονδριακό DNA, οι οποίες κληρονομούνται μόνο από τη μητέρα
- (B) Στο πυρηνικό DNA, σε γονίδια που εκφράζουν μιτοχονδριακές πρωτεΐνες και η κληρονόμησή τους γίνεται είτε με τον αυτοσωματικό είτε τον φυλλοσύνδετο τρόπο (επικρατή ή υπολειπόμενο)
- Οι πιθανότητες κληρονόμησης μιας μιτοχονδριακής “βλάβης” εξαρτάται από τα (A) και (B)

Μη κλασικά πρότυπα μονογονιδιακής κληρονομής (Μωσαϊκισμός)

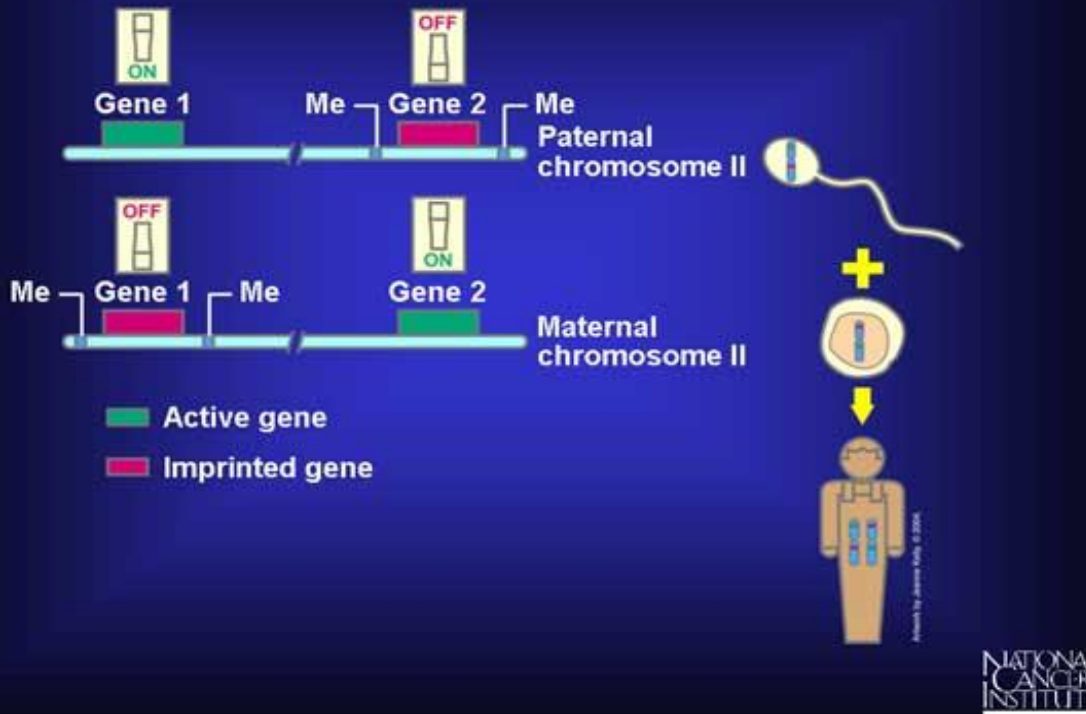


Nature Reviews | Genetics

- **Μωσαϊκισμός:** Η παρουσία στο ίδιο άτομο ή στον ίδιο ιστό δύο τουλάχιστον κυτταρικών σειρών, που διαφέρουν γενετικά αλλά προέρχονται από το ίδιο ζυγώτο
- **Σωματικός μωσαϊκισμός:** Η μετάλλαξη συμβαίνει μετά το διαχωρισμό των κυττάρων της γαμετικής από εκείνα της σωματικής σειράς. Εκφράζεται στα σωματικά κύτταρα αλλά δεν μεταβιβάζεται στους απογόνους
- **Μωσαϊκισμός της γαμετικής σειράς:** Η ίδια μετάλλαξη μεταβιβάζεται κατά σύμπτωση και ανεξάρτητα περισσότερες από μία φορές σε ένα σύνολο αδελφών της ίδιας οικογένειας.

Μη κλασσικά πρότυπα μονογονιδιακής κληρονομησης

Imprinting Alters Gene Expression

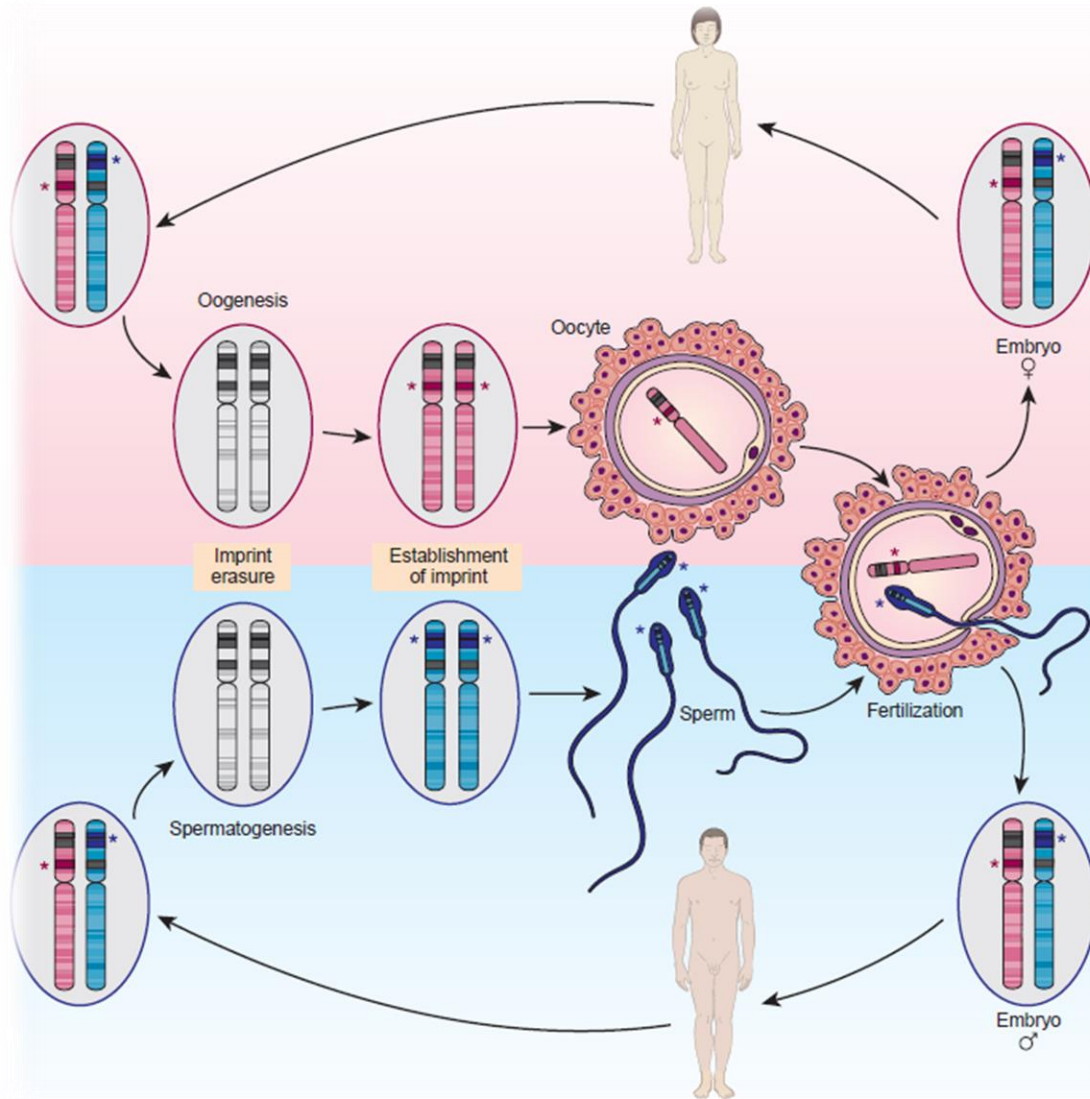


- Γονιδιωματική αποτύπωση είναι η επιλεκτική ή αποκλειστική έκφραση γονιδίου που προέρχεται μόνο από το ένα γονεϊκό αλληλόμορφο
- Η ειδική έκφραση του ενός αλληλομόρφου των γονιδίων που υπόκεινται σε γονιδιωματική αποτύπωση βασίζεται σε επιγενετικές τροποποιήσεις που λέγονται «επιγενετικά σήματα»

- Η μεθυλίωση των CG δινουκλεοτιδίων είναι ένα «επιγενετικό σήμα»
- Τα CG των περιοχών με διαφορετικό «επιγενετικό σήμα» είναι μεθυλιωμένα στο ένα γονεϊκό αλληλόμορφο και μη μεθυλιωμένα στο άλλο
- Μερικά γενετικά νοσήματα συσχετίζονται με λανθασμένη/ελλιπή γονιδιωματική αποτύπωση (π.χ. PWS, AS)

Μη κλασσικά πρότυπα μονογονιδιακής κληρονομής

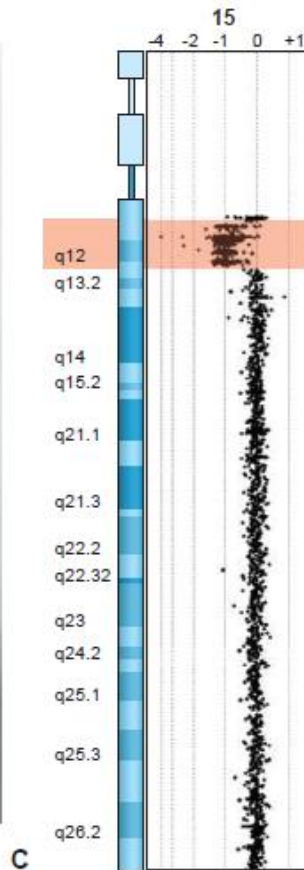
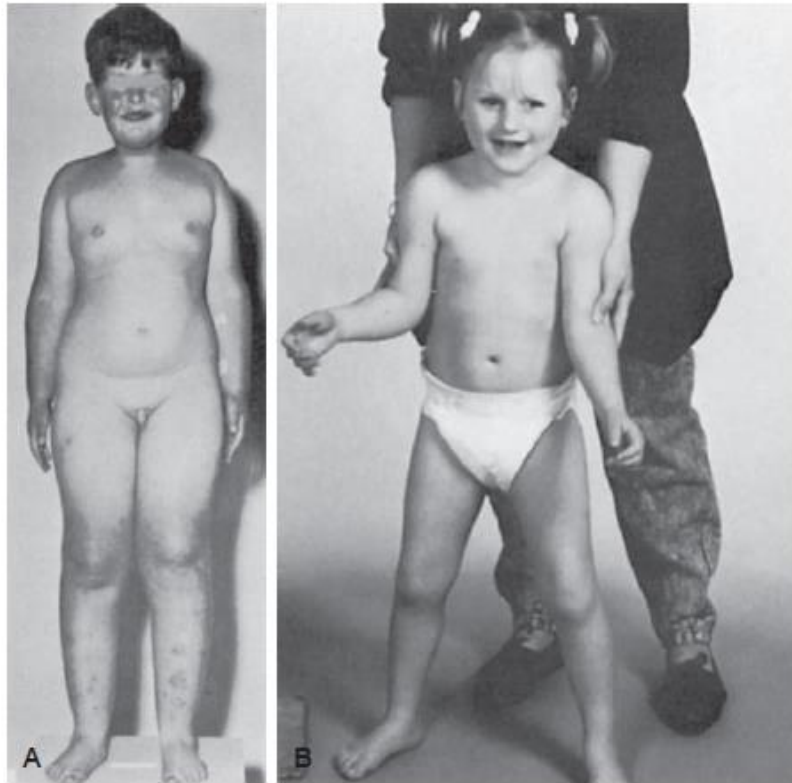
Γονιδωματική αποτύπωση κατά τη γαμετογένεση



- Η μητρική και πατρική γονιδωματική αποτύπωση σβήνονται κατά την ωογένεση και την σπερματογένεση και εγκαθίσταται νέο πρότυπο γονιδωματικής αποτύπωσης που καθορίζεται από το φύλο του γονέα. Οι γαμέτες φέρουν έτσι ένα μονοαλληλικό αποτύπωμα από τον κάθε γονέα.
- Μετά τη γονιμοποίηση, το γονιδίωμα περνά ένα νέο κύκλο απομεθυλίωσης και τελικά το ζυγωτό φέρει από ένα αντίγραφο κάθε χρωμοσώματος με πατρικό και ένα με μητρικό αποτύπωμα.

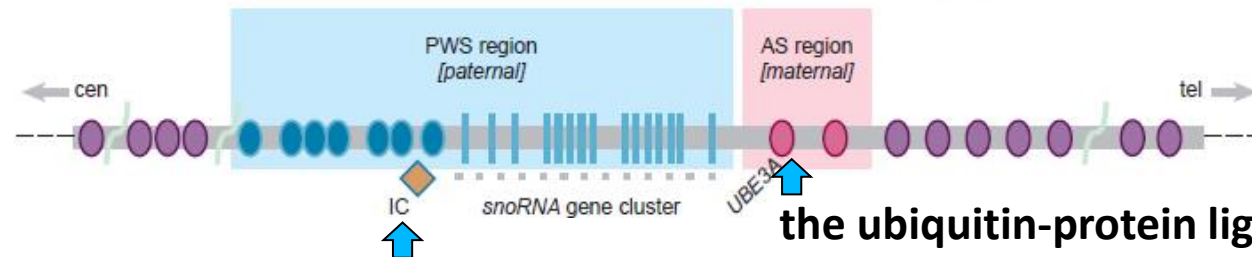
Γονιδιωματική αποτύπωση

Σύνδρομο Prader Willi (PW) & Angelman



Σχετίζονται με τη γονική προέλευση του αλληλομόρφου (που φέρει διαφορετικό πρότυπο γονιδιωματικής αποτύπωσης) στο χρωμ. 15 **Prader Willi (PW)**:

- Κυρίως ελλείμματα της περιοχής 15q11-13 στο πατρικής προέλευσης χρωμόσωμα 15
- ~25% των ασθενών φέρουν 2 χρωμοσώματα μητρικής προέλευσης (μητρική μονογονεϊκή δισωμία)
- ~1-3% των ασθενών φέρει βλάβη που αφορά σε διαταραχές στο πρότυπο μεθυλίωσης των αλληλομόρφων



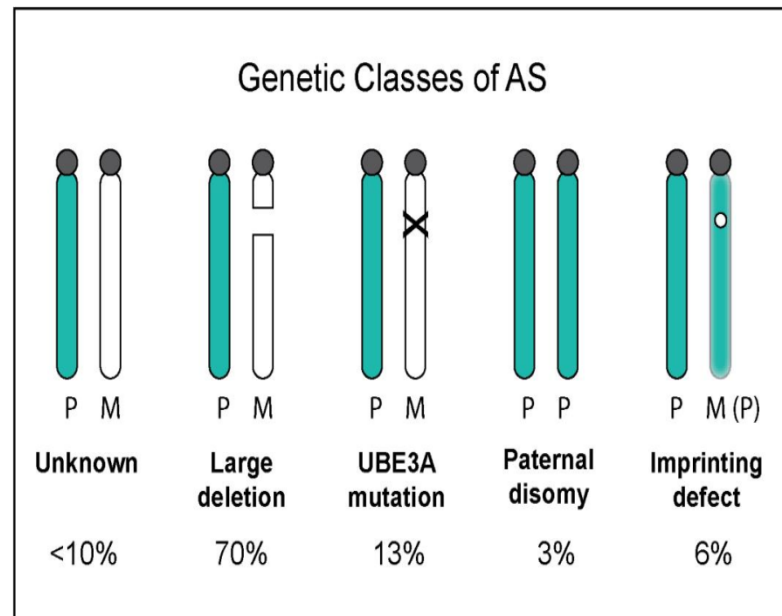
the ubiquitin-protein ligase E3A gene

imprinting center: κέντρο γονιδιακής αποτύπωσης

Σύνδρομο Angelman

Σύνδρομο Angelman (AS): νευρολογική γενετική διαταραχή

- Σοβαρή αναπτυξιακή και νοητική καθυστέρηση, διαταραχές λόγου, κινητικά προβλήματα ή προβλήματα ισορροπίας (κυρίως αταξικό βάδισμα), μικροκεφαλία και σπασμούς. Τυπικό προφίλ συμπεριφοράς (συχνά και αναίτια ξεσπάσματα γέλιου και χαρακτηριστικές αταξικές κινήσεις χεριών, «happy puppet» syndrome).



- ~65-70% με ελλείμματα της περιοχής 15q11-13 στο μητρικής (AS) προέλευσης χρωμόσωμα 15
- Πατρική δισωμία στο 2-3% των ασθενών με AS
- ~3-5% των ασθενών φέρουν μεταλλάξεις στο κέντρο γονιδιακής αποτύπωσης
- Επιπλέον, παρατηρούνται σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο *UBE3A*