

“Λογικός δεν είναι αυτός που λυπάται για οτιδήποτε χάνει, αλλά αυτός που χαίρεται για οτιδήποτε έχει.”

Δημόκριτος

Γονίδια και Ασθένειες



ΣΕΛ.

Επιμέλεια: Ράνια Α. Σουλτούκη, Μικροβιολόγος - Βιοπαθολόγος

Γονίδια και Ασθένειες

Τι είναι τα γονίδια;

Τα γονίδια είναι οι ανενεργές υπομονάδες του DNA. Το DNA είναι μία απέραντη βάση χημικών πληροφοριών, που περιέχει όλες τις απαραίτητες οδηγίες για τη δημιουργία όλων των πρωτεϊνών που ένα κύτταρο μπορεί να χρειαστεί και βρίσκεται στον πυρήνα καθενός από τα τρισεκατομμύρια κύτταρα του σώματος.

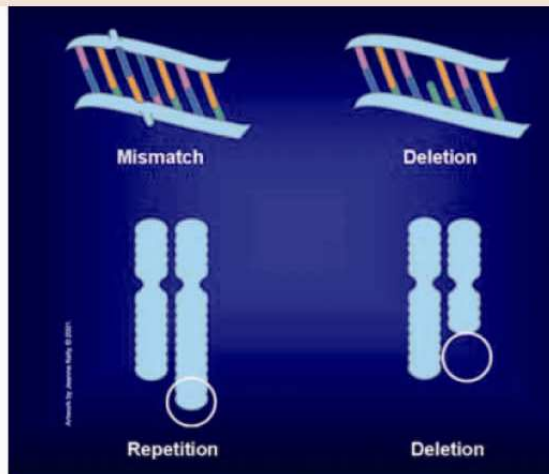
Ένα γονίδιο είναι κομμάτι κατά μήκος του DNA.

Υπάρχουν 50.000 - 100.000 περίπου γονίδια. Πολλές αν όχι οι περισσότερες ασθένειες έχουν τις ρίζες τους στα γονίδια. Περισσότερες από 4.000 νόσοι προέρχονται από μεταλλαγμένα γονίδια, κληρονομούμενα από τον πατέρα ή και τη μητέρα. Συνήθειες ασθένειες όπως η καρδιακή νόσος και οι περισσότεροι καρκίνοι έχουν την απαρχή τους στο συνδυασμό μεταλλαγμένων γονιδίων και δράσης παραγόντων του περιβάλλοντος.

Πως δουλεύουν τα γονίδια;

Ορισμένα γονίδια που επιτρέπουν στα κύτταρα να φτιάξουν πρωτεΐνες απαραίτητες για βασικές λειτουργίες είναι ενεργά σε πολλούς τύπους κυττάρων. Άλλα γονίδια όμως είναι ανενεργά τον περισσότερο καιρό. Μερικά έχουν ένα ρόλο στην αρχική ανάπτυξη του εμβρύου και μετά απενεργοποιούνται για πάντα.

Πολλά γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες που είναι μοναδικές για ένα συγκεκριμένο τύπο κυττάρων και έτσι για παράδειγμα διαφοροποιούν ένα εγκεφαλικό κύτταρο από ένα οστικό κύτταρο. Μέσω των πρωτεϊνών που κωδικοποιούν καθορίζουν όλες τις σωματικές λειτουργίες, ακόμη και το πώς θα ανταποκριθεί το σώμα σε ερεθίσματα από το περιβάλλον. Τα γονίδια μπορεί να μεταλλαχθούν ή να μετατεθούν με πολλούς τρόπους. Από τις πιο συνηθισμένες αλλαγές που μπορούν να συμβούν είναι να λείπει ή να ποστεθεί ή να αλλάξει θέση μία βάση.



Τι σημαίνει μετάλλαξη στο γονίδιο;

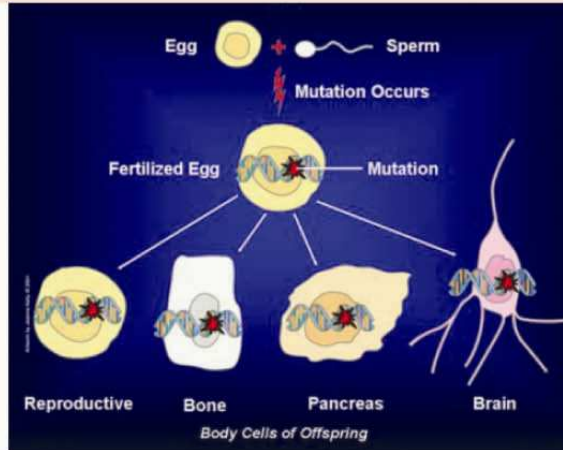
Όταν ένα γονίδιο περιέχει μία μετάλλαξη, η πρωτεΐνη κωδικοποιείται από το γονίδιο, αλλά δεν είναι φυσιολογική. Σε κάποιες περιπτώσεις η πρωτεΐνη θα λειτουργήσει ατελώς, ενώ σε άλλες θα απενεργοποιηθεί.

Οι μεταλλάξεις των γονιδίων είτε κληρονομούνται από τον ένα γονέα, είτε είναι επίκτητες.

ΣΕΛ.

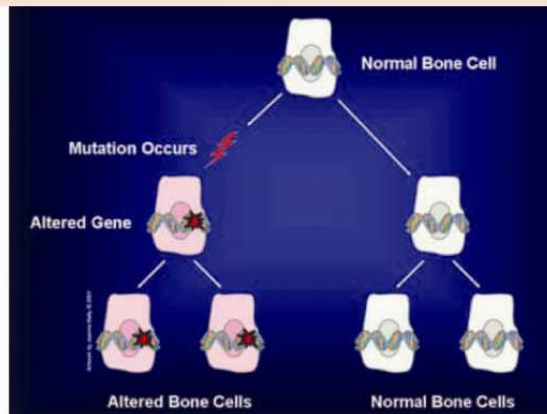
Γονίδια και Ασθένειες

Οι κληρονομικές μεταλλάξεις βρίσκονται στο DNA των αναπαραγωγικών κυττάρων. Όταν τα αναπαραγωγικά κύτταρα περιέχουν μεταλλάξεις και συνδυάζονται προκειμένου να δημιουργηθούν απόγονοι η μετάλλαξη θα υπάρχει σε όλα τα κύτταρα των απόγονων. Στο γεγονός ότι κάθε κύτταρο του σώματος φέρει τις μεταλλάξεις, στηρίζονται οι εξετάσεις αίματος για ανίχνευση γονιδίων.



Τι είναι οι επίκτητες μεταλλάξεις;

Οι επίκτητες μεταλλάξεις που είναι γνωστές και ως σωματικές μεταλλάξεις, είναι αλλαγές στο DNA που αναπτύσσεται στη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου. Είναι συχνά αποτέλεσμα σφαλμάτων που γίνονται στη διάρκεια του κυτταρικού διαχωρισμού σε δύο και μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα περιβαλλοντικών επιδράσεων, όπως η ραδιενέργεια ή οι



τοξίνες. Σε αντίθεση με τις κληρονομικές μεταλλάξεις, τα σφάλματα μεταφέρονται μόνο σε απευθείας απογόνους αυτών των κυττάρων.

Κάθε κύτταρο παρόλα αυτά έχει την αξιοσημείωτη ικανότητα να αναγνωρίζει τα σφάλματα

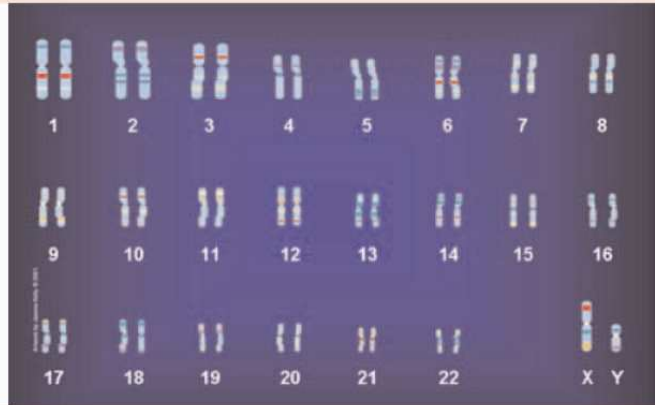
ΣΕΛ.

Γονίδια και Ασθένειες

και να διορθώνει πριν αυτά περάσουν στους απογόνους του. Όμως αυτοί οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA μπορεί να αποτύχουν ή να παρακαμφθούν ή να γίνουν λιγότερο αποτελεσματικοί με τη πάροδο των ετών.

Ανθρώπινα χρωμοσώματα

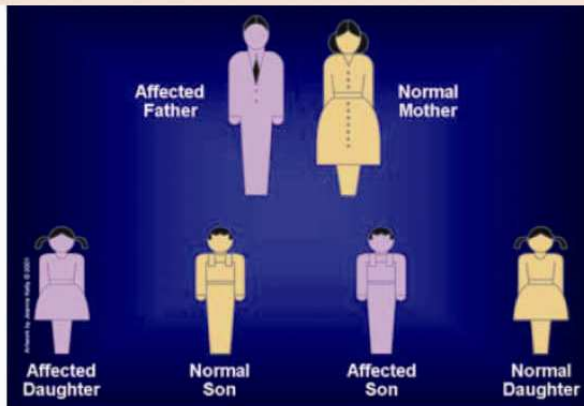
Κάθε ανθρώπινο κύτταρο περιέχει 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων, δηλαδή 46 χρωμοσώματα. Από αυτά τα 23 κληρονομούνται από τη μητέρα και τα άλλα 23 από τον πατέρα. Από τα 23



χρωμοσώματα τα 22 είναι αυτοσωματικά και 1 φυλετικό (καθορίζει το φύλο). Έτσι για τους άνδρες είναι 46 XY ενώ για τις γυναίκες 46 XX.

Πως η κληρονομικότητα επηρεάζει μία ασθένεια;

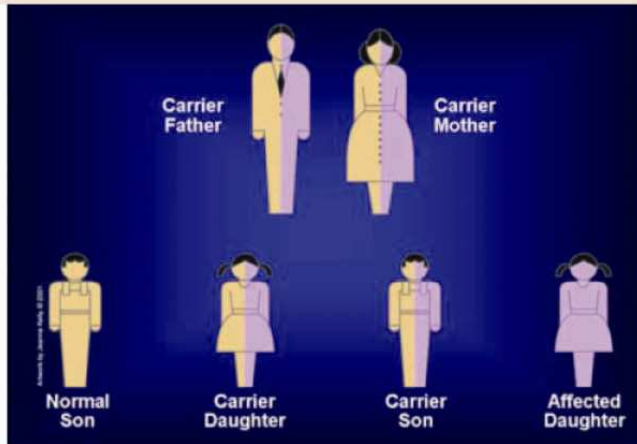
Τα γονίδια είναι σε ζευγάρια, με το κάθε αντίγραφο να κληρονομείται από τον κάθε ένα γονιό. Πολλά γονίδια υπάρχουν σε έναν αριθμό ποικίλων μορφών, γνωστά ως αλληλόμορφα. Ένα κυρίαρχο αλληλόμορφο επικρατεί έναντι ενός φυσιολογικού αλληλόμορφου. Στις κυριότερες γενετικές ανωμαλίες, ένας προσβεβλημένος γονέας έχει ένα αλληλόμορφο που προκαλεί ασθένεια και το οποίο κυριαρχεί του φυσιολογικού συμπληρωματικού. Κάθε παιδί αυτής της οικογένειας έχει 50% πιθανότητα να κληρονομήσει το ελαττωματικό



ΣΕΛ.

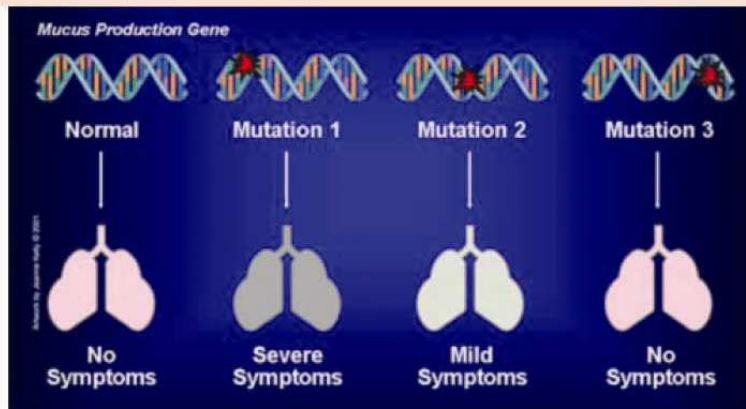
Γονίδια και Ασθένειες

αλληλόμορφο και τη δυσλειτουργία που αυτό προκαλεί. Ένα υπολειπόμενο γονίδιο εκφράζεται αν το συμπληρωματικό του αλληλόμορφο στο άλλο χρωμόσωμα απενεργοποιηθεί ή χαθεί. Στις ασθένειες που σχετίζονται με αλλαγμένα υπολειπόμενα αλληλόμορφα και οι δυο γονείς παρόλο που δεν πάσχουν από την ασθένεια, φέρουν ένα φυσιολογικό αλληλόμορφο και ένα μεταλλαγμένο. Σε αυτή την περίπτωση κάθε παιδί έχει 25% πιθανότητα να κληρονομήσει δύο αλληλόμορφα γονίδια και να νοσήσει. Έχει 25% πιθανότητα να κληρονομήσει δύο φυσιολογικά αλληλόμορφα και 50% πιθανότητα να κληρονομήσει ένα φυσιολογικό και ένα αλλαγμένο αλληλόμορφο και να είναι φορέας όπως



και οι γονείς του. Η κληρονομικότητα όμως των ασθενών δεν είναι κάτι απλό. Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την έκφραση ενός γονιδίου. Έτσι διαφορετικές μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο μπορούν να δώσουν ένα μεγάλο εύρος συμπτωμάτων της ίδιας νόσου. Παράδειγμα στην κυστική ίνωση το γονίδιο, που ελέγχει την παραγωγή βλέννας, μπορεί να έχει περισσότερες από 300 μεταλλάξεις, μερικές από τις οποίες προκαλούν καθόλου, σοβαρά ή μέτρια συμπτώματα.

Πως γίνεται ο γενετικός έλεγχος;



ΣΕΛ.

Γονίδια και Ασθένειες

Ο γονιδιακός έλεγχος γίνεται με την εξέταση του DNA ενός ατόμου, από το αίμα του ή σε ορισμένες περιπτώσεις από άλλα σωματικά υγρά ή ιστούς.

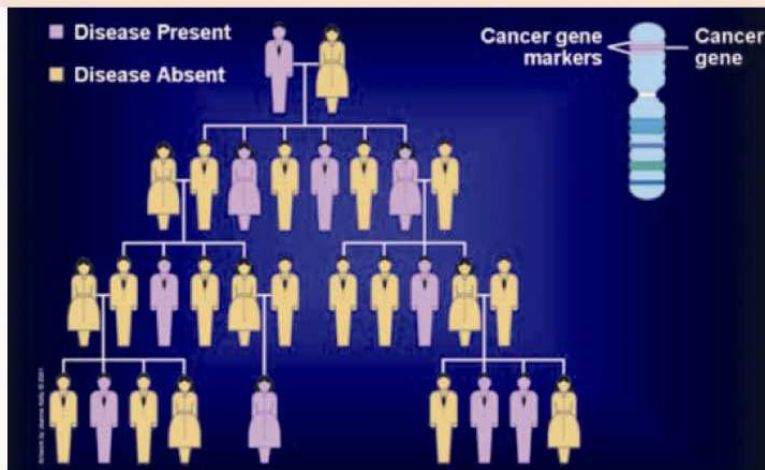
Που χρησιμεύει ο γενετικός έλεγχος;

Οι γενετικοί έλεγχοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να δούμε πιθανή προδιάθεση σε μία ασθένεια, όπως επίσης και για να επιβεβαιώσουμε μία ύποπτη μετάλλαξη σε ένα άτομο ή σε μία οικογένεια.

Ο πιο διαδεδομένος τύπος γενετικού ελέγχου είναι ο έλεγχος στο νεογέννητο. Ο έλεγχος φορέα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθηθούν ζευγάρια να μάθουν αν φέρουν και επομένως αν ρισκάρουν να μεταφέρουν στα παιδιά τους, ένα υπολειπόμενο αλληλόμορφο για κληρονομικές ασθένειες όπως η κυστική ίνωση, ή δρεπανοκυτταρική αναιμία κ.ά. Γενετικοί έλεγχοι, βιοχημικοί, χρωμοσωμικοί και με βάση το DNA, είναι επίσης ευρέως διαθέσιμοι για τον προγεννητικό έλεγχο νόσων, όπως το σύνδρομο Down. Σε ερευνητικά προγράμματα οι γιατροί χρησιμοποιούν τους γενετικούς ελέγχους για να εντοπίσουν αλλαγές στο DNA καρκινικών και προκαρκινικών κυττάρων. Τέτοιοι έλεγχοι μπορεί να είναι χρήσιμοι στη διάγνωση, πρόγνωση, αλλά και στη θεραπεία ενός όγκου.

Τι τύποι ασθενών μπορούν να προβλεφθούν με τους γενετικούς ελέγχους;

Οι προληπτικοί γενετικοί έλεγχοι ψάχνουν για δυσλειουργίες, που υπάρχουν από γενιά σε γενιά, ως αποτέλεσμα ενός ελαττωματικού γονιδίου το οποίο κληρονομείται. Χρειάζονται δείγματα αίματος από πολλά άτομα της οικογένειας.



Οι προληπτικοί γενετικοί έλεγχοι είναι σήμερα διαθέσιμοι για ασθένειες όπως:

- Κυστική ίνωση
- Νόσος Tay Sachs
- ALS (ετερόπλευρη αμυοτροφική σκλήρυνση)

ΣΕΛ.

Γονίδια και Ασθένειες

- Νόσος Huntington's (δυσλειτουργία της μέσης ηλικίας που προκαλεί ακόμα και θάνατο)
- Μορφές νόσου Alzheimer
- Υπερχοληστεριναιμία (καταστροφική)
- Καρκίνος μαστού, εντέρου, θυρεοειδούς

Γονίδια επίσης έχουν βρεθεί για πολλούς τύπους καρκίνου, που μεταφέρονται από γενιά σε γενιά. Αρκετές από αυτές τις περιπτώσεις είναι σπάνιες και επηρεάζουν ελάχιστους ανθρώπους, όπως είναι το ρετινοβλάστωμα (καρκίνος του ματιού στην παιδική ηλικία), ο όγκος Wilm (πριν την ηλικία των 5 ετών), το σύνδρομο Li Fraumeni (παιδιά και νεαροί ενήλικες μιας οικογένειας εμφανίζουν σάρκωμα στα οστά και στο μαλακό ιστό βραχίονα και ποδιών, όγκο στον εγκέφαλο, λευχαιμία και καρκίνο του μαστού).

Το 1993 οι επιστήμονες εντόπισαν το γονίδιο που προκαλεί οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση του εντέρου, η οποία ευθύνεται για το 1% των καρκίνων του παχέος εντέρου. Πιο πρόσφατα οι επιστήμονες ανακάλυψαν γονδιακές μεταλλάξεις που συνδέονται με κληρονομικές τάσεις για καρκίνους, όπως ο καρκίνος του μαστού. Έτσι γυναίκες με ένα μεταλλαγμένο αντίγραφο του υπεύθυνου για καρκίνο του μαστού γονίδιο BRC A1, έχουν αυξημένο κίνδυνο και για καρκίνο των ωοθηκών.

Ποια είναι η σχέση μεταξύ γονιδίων και καρκίνου;

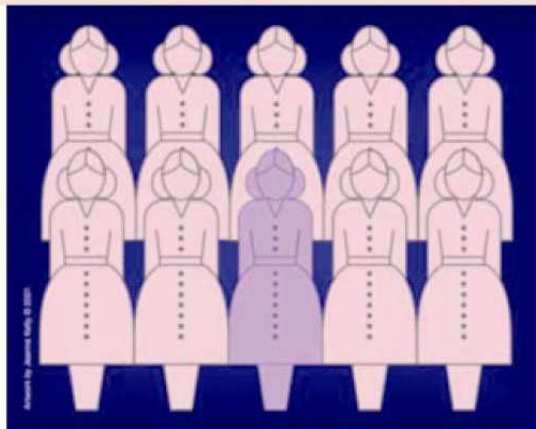
Ο καρκίνος είναι ασθένεια γονιδίων που είναι ελαττωματικά, τα οποία επιτρέπουν στα κύτταρα να πολλαπλασιάζονται εκτός ελέγχου, να εξαπλώνονται σε γειτονικούς ιστούς και να δημιουργούνται όγκοι σε όλο το σώμα.

Οι περισσότεροι καρκίνοι προέρχονται από τυχαίες μεταλλάξεις, οι οποίες αναπτύσσονται είτε σαν σφάλμα κατά τον κυτταρικό διαχωρισμό, είτε σε απάντηση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η ραδιενέργεια και τα χημικά.

Ο καρκίνος συνήθως αναπτύσσεται σε ένα μόνο κύτταρο. Η πορεία του κυττάρου αυτού από φυσιολογικό σε κακόηθες και μεταστατικό, φαίνεται να ακολουθεί μία σειρά από ξεχωριστά βήματα, καθένα από τα οποία ελέγχεται από διαφορετικό γονίδιο ή από ομάδα γονιδίων.

Είναι όλοι οι καρκίνοι κληρονομικοί;

Οι κληρονομήσιμες μορφές των καρκίνων αντιπροσωπεύουν περίπου το 5-10% όλων των καρκίνων. Οι περισσότεροι καρκίνοι προέρχονται από ξαφνικές μεταλλάξεις των κυττάρων



ΣΕΛ.

Γονίδια και Ασθένειες

στη διάρκεια ζωής του ατόμου.

Τι μας δείχνει ένα προληπτικό γονιδιακό τεστ;

Ένας σωστός γονιδιακός έλεγχος θα μας δείξει αν έχουμε ή όχι μία γονιδιακή μετάλλαξη, που σχετίζεται με ασθένεια. Αν την έχουμε μία ποικιλία παραγόντων μπορούν να επηρεάσουν τη διεισδυτικότητα του γονιδίου και να αυξήσουν την πιθανότητά μας να νοσήσουμε.

Για παράδειγμα γυναίκες που φέρουν το γονίδιο BRCA1 υπεύθυνο για τον καρκίνο του μαστού, έχουν 80% πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού από την ηλικία των 65 ετών. Ο κίνδυνός τους είναι υψηλός, αλλά όχι απόλυτος. Από την άλλη πλευρά ακόμη και μέλη της οικογένειας τα οποία δεν έχουν το κληρονομήσιμο ευπαθές γονίδιο δεν εξαιρούνται από τον κίνδυνο, με πιθανότητες όσες και ο υπόλοιπος πληθυσμός.

Τα γενετικά τεστ λοιπόν, εντοπίζουν μεταλλαγμένα γονίδια και όχι ασθένειες.

Τι ισχύει σήμερα για τον προληπτικό γονιδιακό έλεγχο στον καρκίνο;

Έλεγχοι για μερικούς σπάνιους καρκίνους υπάρχουν ήδη στην κλινική χρήση. Προληπτικοί έλεγχοι για πιο συνηθισμένες μορφές καρκίνου είναι ακόμα ένα ερευνητικό εργαλείο, διαθέσιμο για μικρό αριθμό ατόμων που έχουν ισχυρό οικογενειακό ιστορικό της ασθένειας.

Όμως το πεδίο του γονιδιακού ελέγχου αναπτύσσεται ραγδαία με νέα γονίδια να ανακαλύπτονται σχεδόν καθημερινά. Για παράδειγμα:

- Προληπτικοί έλεγχοι γίνονται σε επιλεγμένες οικογένειες με ρετινοβλάστωμα και όγκο Wilms.
- Σε άτομα με προδιάθεση για τον σπάνιο καρκίνο Li-Fraumeni.
- Υπάρχει γονιδιακός έλεγχος για την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση, όπου υπάρχει η τάση να σχηματίζονται εκατοντάδες πολύποδες στο παχύ έντερο, μερικοί από τους οποίους αν δεν αφαιρεθούν, εξελίσσονται σε καρκίνο, (αυτή η νόσος μπορεί να διαγνωστεί και χωρίς γονιδιακό έλεγχο).
- Μια ομάδα γονιδίων για μια πολύ συχνή μορφή καρκίνου από τον καρκίνο του παχέος εντέρου (κληρονομικός μη πολυποδιακός, HNPCC) έχουν ανιχνευθεί σε οικογένειες υψηλού κινδύνου. Προκαλούν το 90% όλων των κληρονομήσιμων καρκίνων του παχέος εντέρου και έχουν συνδεθεί με καρκίνους της μήτρας, των ωοθηκών, του στομάχου, του λεπτού εντέρου, της χοληδόχου κύστης, του ήπατος και του ουρητήρα.
- Η μετάλλαξη του BRCA1 γονιδίου προδιαθέτει ένα άτομο με περισσότερες πιθανότητες για κληρονομικό καρκίνο του μαστού και ωοθηκών. Ένα μεταλλαγμένο BRCA1 γονίδιο βρίσκεται σε περίπου μισές από τις οικογένειες με υψηλή πιθανότητα καρκίνου του μαστού και σε τουλάχιστον 80% των οικογενειών με ιστορικό ταυτόχρονης πρόωρης ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών. Επίσης ένα δεύτερο γονίδιο το BRCA2 ενοχοποιείται για τον καρκίνο του μαστού.
- Έχουν αναφερθεί γονίδια για το μελάνωμα, τη λευχαιμία, τον καρκίνο του θυρεοειδούς και οι επιστήμονες είναι κοντά σε γονίδια για πολλές άλλες μορφές καρκίνου.

Ποια είναι τα πλεονεκτήματα του γονιδιακού ελέγχου;

- Τα μέλη οικογενειών υψηλού κινδύνου ζουν με ανασφάλειες για το μέλλον τους και για αυτό των παιδιών τους. Έτσι ένας αρνητικός έλεγχος προκαλεί αίσθημα τεράστιας ανακούφισης. Αρνητικός έλεγχος σημαίνει ότι η πιθανότητα καρκίνου είναι ίδια με τον υπόλοιπο πληθυσμό.
- Και ο θετικός έλεγχος μπορεί επίσης να έχει πλεονεκτήματα. Θετικός έλεγχος δεν σημαίνει καρκίνος, αλλά αυξημένες πιθανότητες κινδύνου. Συχνά μια τέτοια πληροφορία μας ευαισθητοποιεί να κάνουμε προληπτικούς συχνούς ελέγχους που σε άλλη περίπτωση θα αμελούσαμε και υιοθετήσουμε έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής.

ΣΕΛ.

Γονίδια και Ασθένειες

Ποια είναι τα μειονεκτήματα του γονιδιακού ελέγχου;

- Ένας γονιδιακός έλεγχος που επιβεβαιώνει τον κίνδυνο για μία σοβαρή ασθένεια, μπορεί να έχει βαριές ψυχολογικές επιπτώσεις. Πολλοί άνθρωποι έχοντας ήδη συγγενείς που υπέφεραν από την ασθένεια, μαθαίνοντας για ένα θετικό αποτέλεσμα πέφτουν σε κατάθλιψη ακόμα και απόγνωση. Ας θυμόμαστε ότι οι γονιδιακοί έλεγχοι δεν διαγιγνώσκουν ασθένεια, αλλά πιθανότητες κινδύνου. Έτσι ένα άτομο με ένα γνωστό γονίδιο, όπως το κληρονομήσιμο του καρκίνου του μαστού, μπορεί να αναπτύξει την ασθένεια, την ίδια ώρα που ένα άλλο άτομο παραμένει υγιές και κανείς δεν ξέρει ακόμη το γιατί.
 - Παρά τη μεγάλη ανάπτυξη στην τεχνολογία του DNA ο προσδιορισμός των μεταλλάξεων παραμένει μια πολύ μεγάλη πρόκληση. Πολλά από τα γονίδια μεγάλου ενδιαφέροντος για τους ερευνητές είναι τεράστια, περιέχοντας πολλές χιλιάδες βάσεις. Οι μεταλλάξεις μπορεί να υπάρχουν οπουδήποτε και το ψάξιμο κατά μήκος μεγάλων αλυσίδων DNA είναι δύσκολο. Επίσης ένα μόνο γονίδιο μπορεί να έχει πολυάριθμες μεταλλάξεις, όχι όμως εξίσου σημαντικές όλες μεταξύ τους. Παράδειγμα το γονίδιο της κυστικής ίνωσης μπορεί να εμφανίσει οποιαδήποτε από τις 300 και παραπάνω μεταλλάξεις, οι οποίες προκαλούν διαφορετικής έντασης συμπτώματα. Έτσι ένας θετικός έλεγχος δεν εγγυάται ότι αυτή η ασθένεια θα εμφανιστεί, την ίδια στιγμή που ένας αρνητικός έλεγχος δεν την αποκλείει, όταν αξιολογεί μόνο τις πιο κοινές μεταλλάξεις.
 - Αντίθετα με άλλους ιατρικούς ελέγχους οι γονιδιακοί έλεγχοι δίνουν πληροφορία όχι μόνο για τους εαυτούς μας, αλλά και για τους συγγενείς μας. Έτσι τα αποτελέσματα του ελέγχου μπορεί να έχουν αντίκτυπο σε όλη την οικογένεια.
 - Δεν υπάρχουν ακόμη κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας για τα άτομα που έχουν θετικό γονιδιακό έλεγχο. Επειδή μιλάμε για πιθανότητες κινδύνου και όχι διάγνωση ασθένειας, οι ενέργειες μέχρι στιγμής μετά από ένα θετικό αποτέλεσμα, στρέφονται ακόμη στην πρόληψη. Ελπίζουμε ότι δεν είναι μακριά ο καιρός, που θα έχουμε γονιδιακές θεραπείες.
- Η απόφαση για γονιδιακό έλεγχο πρέπει να είναι προσωπική. Ο ασθενής θα πάρει την απόφαση αφού πρώτα πάρει απάντηση στις ερωτήσεις: "Αν τα αποτελέσματα είναι θετικά υπάρχουν τρόποι για πρόληψη, διάγνωση, προφύλαξη ή θεραπεία?".



ΣΕΛ.