



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



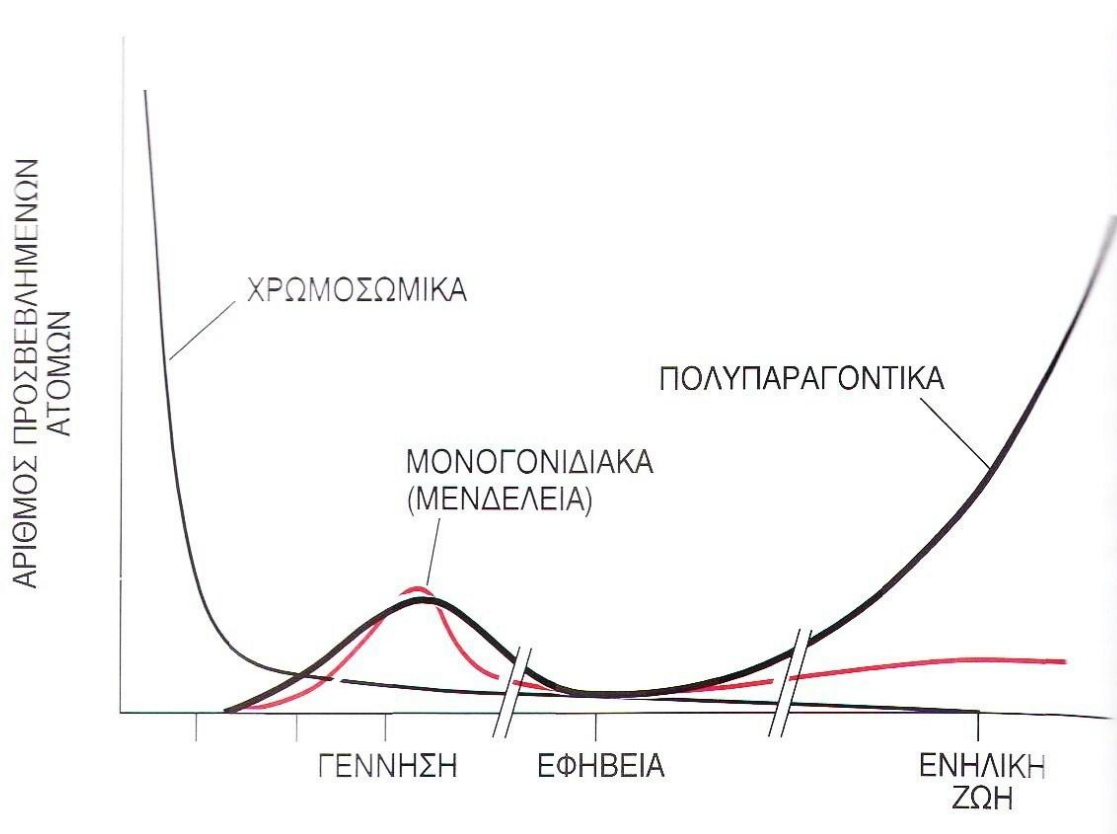
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗΣ ΑΕΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ ΓΝΩΣΕΩΝ ΑΠΟΦΟΙΤΩΝ ΑΕΙ (ΠΕΓΑ)

«Οι σύγχρονες τεχνικές βιο-ανάλυσης στην υγεία, τη γεωργία, το περιβάλλον και τη διατροφή»

Γενετικά νοσήματα του ανθρώπου

- Κατηγορίες
- μονογονιδιακά
 - χρωμοσωματικά
 - πολυπαραγοντικά



Νοσήματα κληρονομούμενα με μενδελικό τρόπο : ~4000

Από αυτά, τα ~3300 οφείλονται σε μεταλλάξεις σε ~2000 γονίδια

≥50% → αυτοσωματικά επικρατή

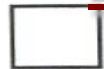
~35% → αυτοσωματικά υπολειπόμενα

≤10% → συνδεδεμένα με το χρωμόσωμα X



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

ΣΥΜΒΟΛΑ ΓΕΝΕΑΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΝΔΡΩΝ



Male



Female



Sex unspecified

Αγνώστου φύλου



4



2

Number of children of sex indicated

Αριθμός ατόμων του ίδιου φύλου



Affected

Άτομο προσβεβλημένο



Heterozygotes for autosomal trait

Άτομο ετερόζυγο για αυτοσωμική ασθένεια
(ή χαρακτηριστικό)



Carrier of X-linked recessive trait

Φορέας υπολειπόμενου χαρακτήρα συνδεδεμένου με το χρωμόσωμα X



Proband

Index case



Deceased individual

Αποβιώσαν άτομο



Κύηση



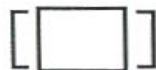
Prenatal death

Θάνατος στην προγεννητική περίοδο



Miscarriage

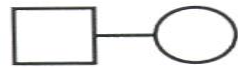
Αποβολή



Adopted into a family

Άτομο υιοθετημένο από την οικογένεια

ΣΥΜΒΟΛΑ



Marriage

Γάμος



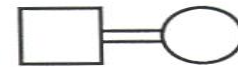
Extramartial mating

Εξώγαμη διασταύρωση



Divorce

Διαζύγιο



Consanguineous mating

Γάμος μεταξύ στενών συγγένων



Monozygotic twins

Μονοζυγωτικά δίδυμα



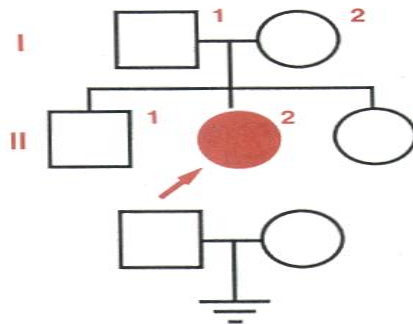
Dizygotic twins

Διζυγωτικά δίδυμα



Twins of unknown zygosity

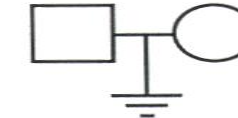
Δίδυμα άγνωστης ζυγωτίας



Numbering individuals in pedigrees

Αρίθμηση ατόμων σε γενεαλογικό δένδρο

Proband is II-2



No offspring

Χωρίς απογόνους

Ορολογία

Συγγένεια πρώτου, δεύτερου, τρίτου βαθμού - **Συγγενείς εξ αίματος**: ζευγάρια με προγόνους από κοινού

Μεμονωμένη περίπτωση: εάν υπάρχει μόνο ένα προσβεβλημένο μέλος στην οικογένεια / εάν αποδειχθεί ότι η διαταραχή οφείλεται σε νέα μετάλλαξη = **σποραδική περίπτωση**

Αρμοστικότητα: η επίδραση που έχει μία διαταραχή στην αναπαραγωγή

Ψευδοαυτοσωματικοί γενετικοί τόποι

Ετερόζυγο, ομόζυγο, ημίζυγο άτομο

Συγγενής διαταραχή (εμφανίζεται κατά τη γέννηση / **Γενετική διαταραχή** (οφείλεται σε γενετικά αίτια)

Υπολειπόμενη κληρονομηση (συνήθως μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας)

Επικρατής κληρονομηση

Πλήρως επικρατές νόσημα (ομόζυγοι/ετερόζυγοι: ίδια βαρύτητα)

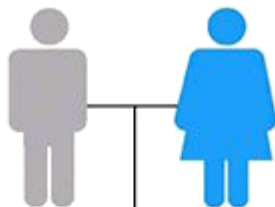
Ατελώς επικρατές νόσημα (ημιεπικρατές)

Αυτοσωματική επικρατής κληρονομηση



Μη προσβεβλημένο άτομο

Προσβεβλημένο άτομο



Ο ένας γονέας είναι προσβεβλημένος

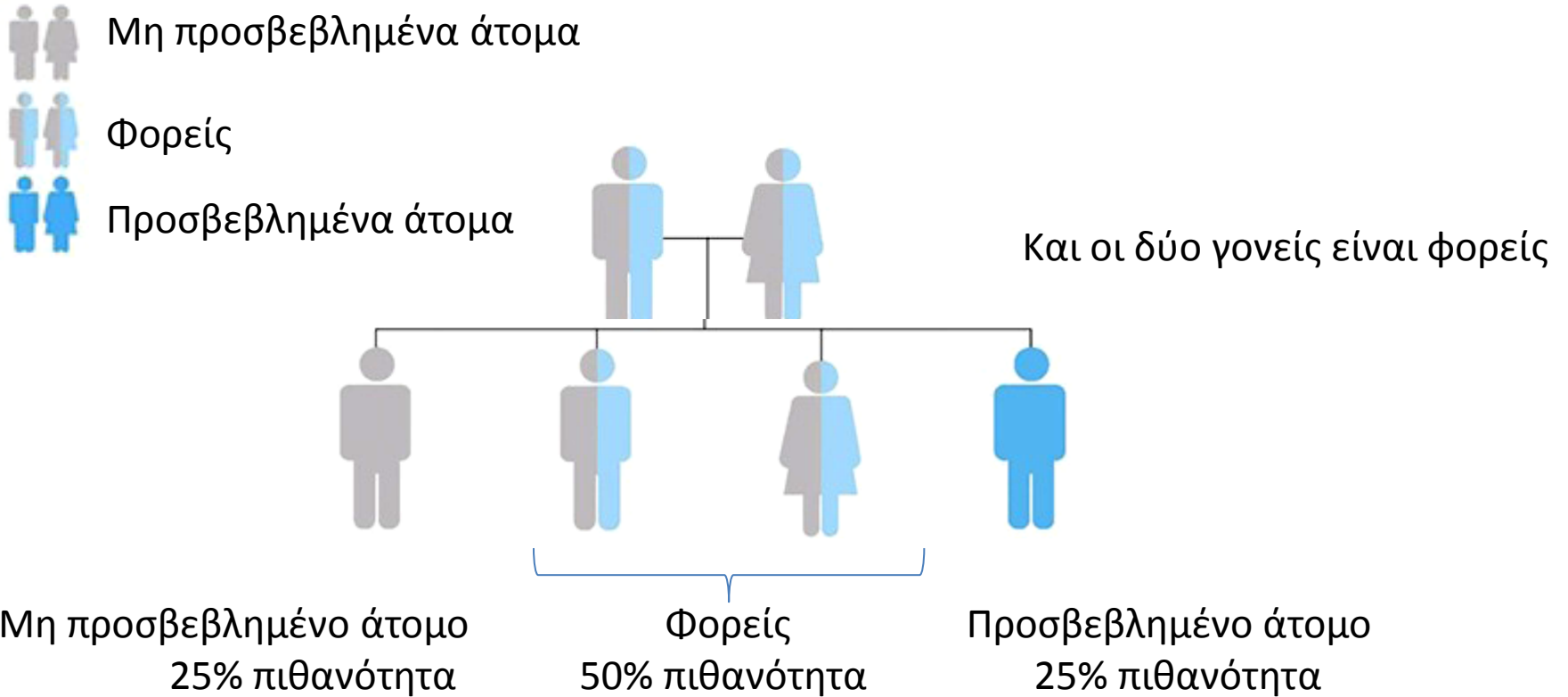
50% πιθανότητα να προκύψει
προσβεβλημένο παιδί



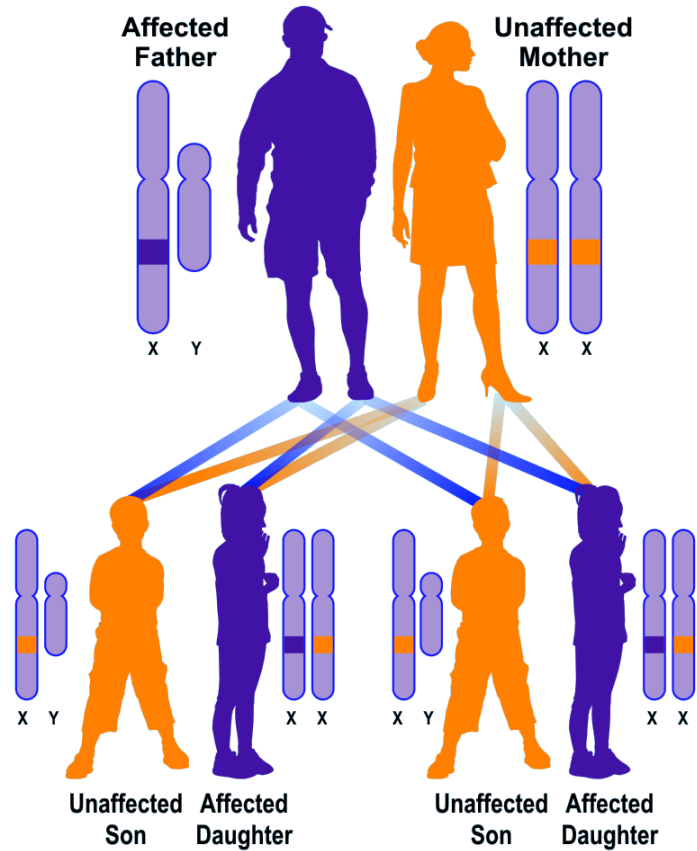
50% πιθανότητα να προκύψει
μη προσβεβλημένο παιδί



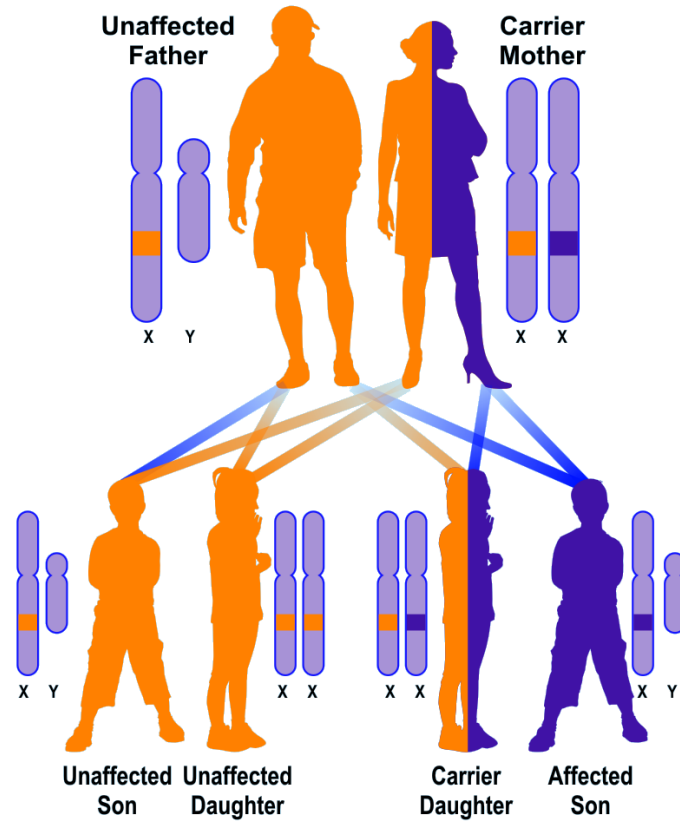
Αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονóμηση



Συνδεδεμένη με το χρωμόσωμα X επικρατής κληρονομηση



Συνδεδεμένη με το χρωμόσωμα X υπολειπόμενη κληρονομιά



Κυστική ίνωση

1/2500 γεννήσεις στους Καυκάσιους, αυτοσωμική υπολειπόμενη

$$q^2 = 1 / 2500$$

$$q = 1 / 50$$

$$p = 49 / 50$$

$$2pq = 2 \times 49/50 \times 1/50 = 0,0392 \approx 1/25$$

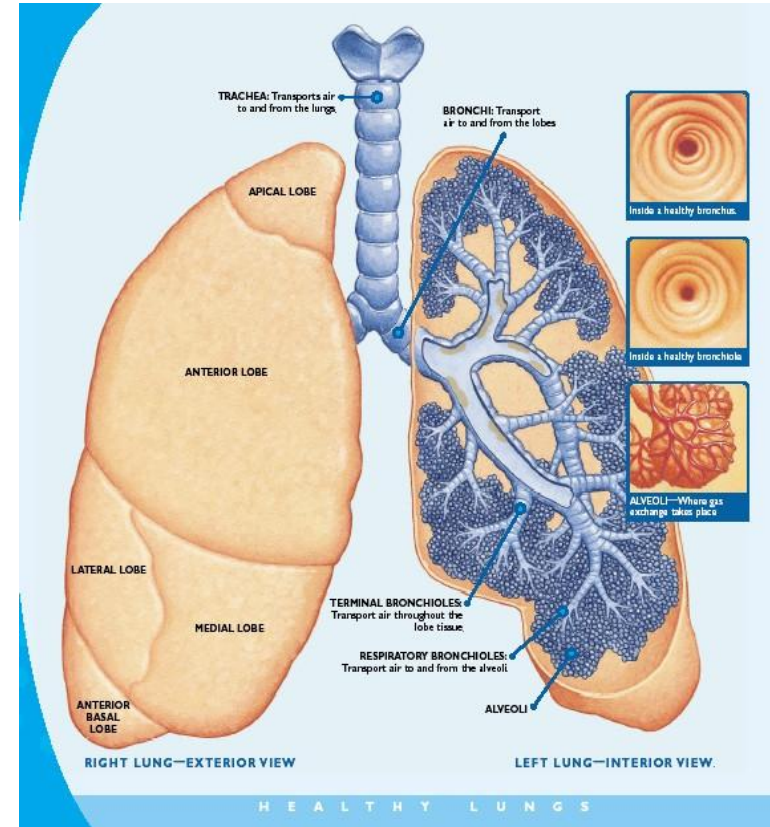
Παχύρευστες κολλώδεις εκκρίσεις πνευμόνων και παγκρέατος

Μολύνσεις

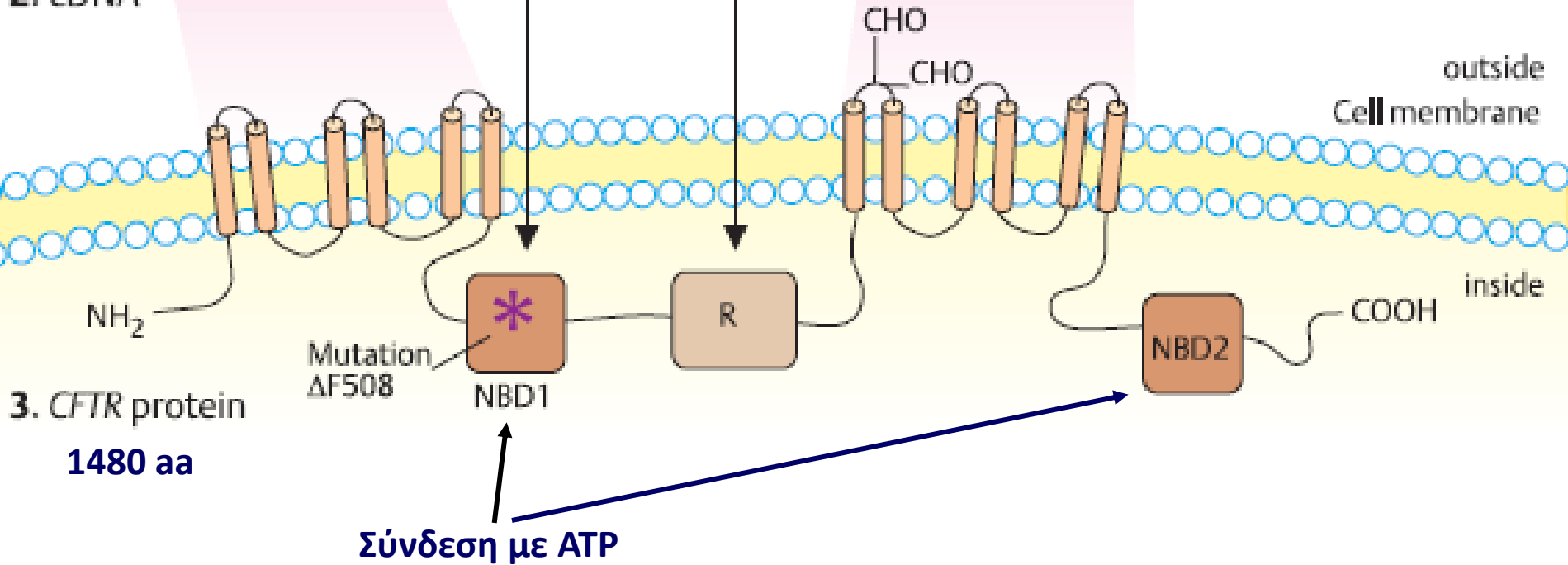
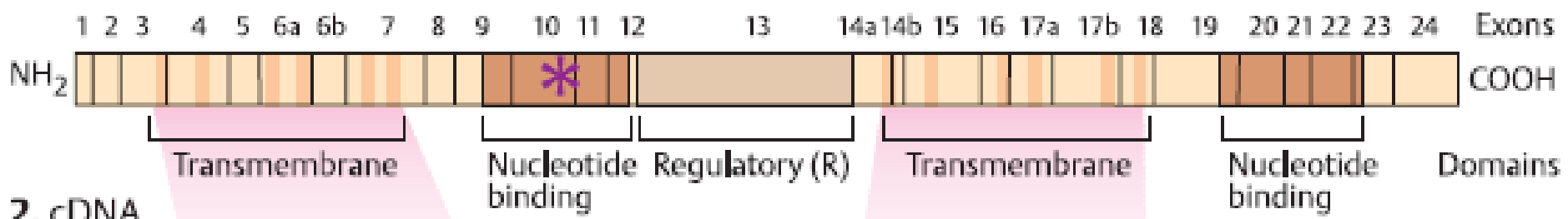
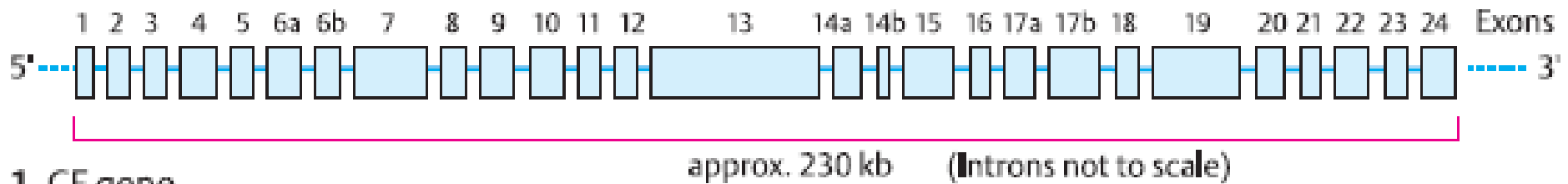
Χρόνια ανεπάρκεια οξυγόνου

Παγκρεατική ανεπάρκεια

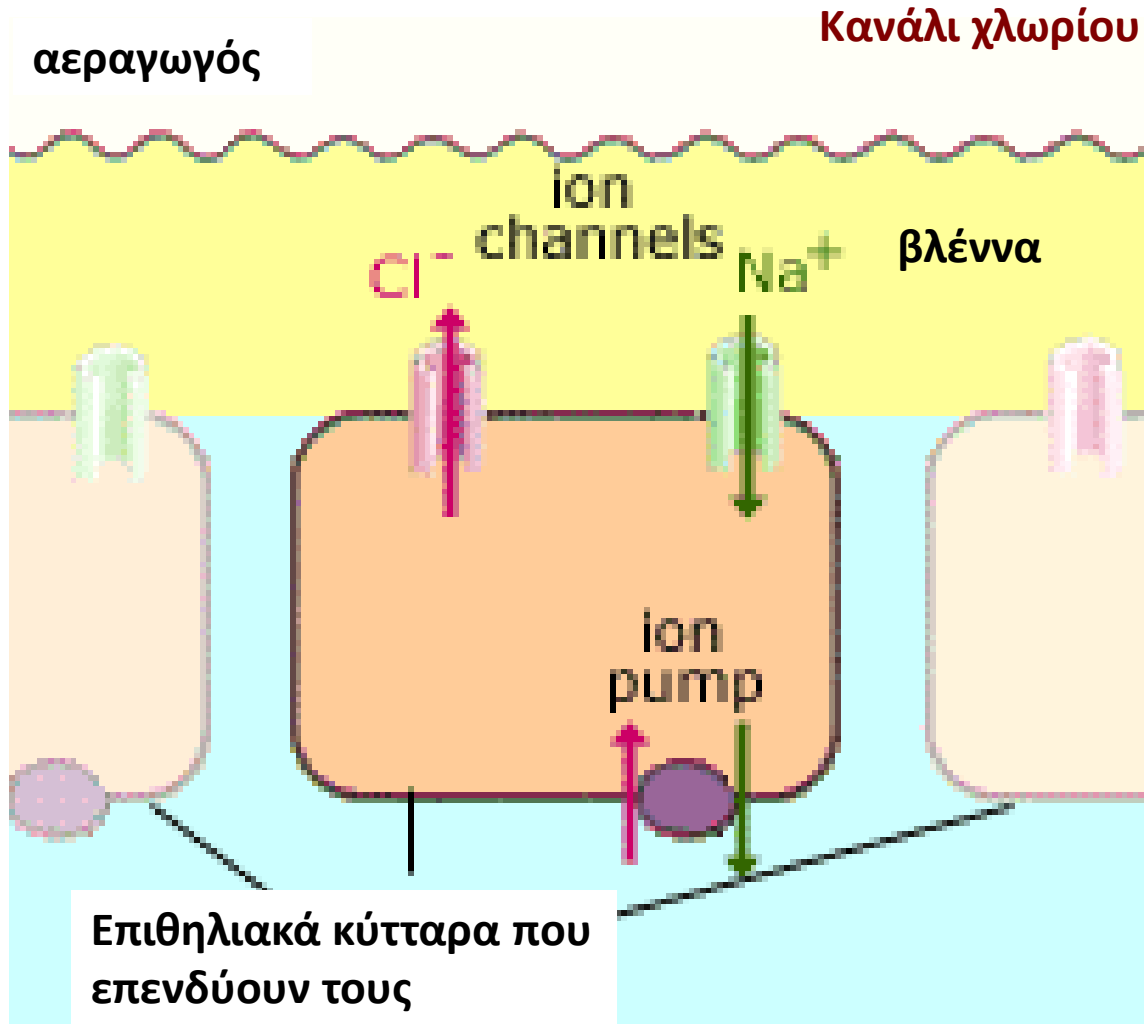
Μέση επιβίωση ~ 30 έτη



Το γονίδιο και η πρωτεΐνη CFTR



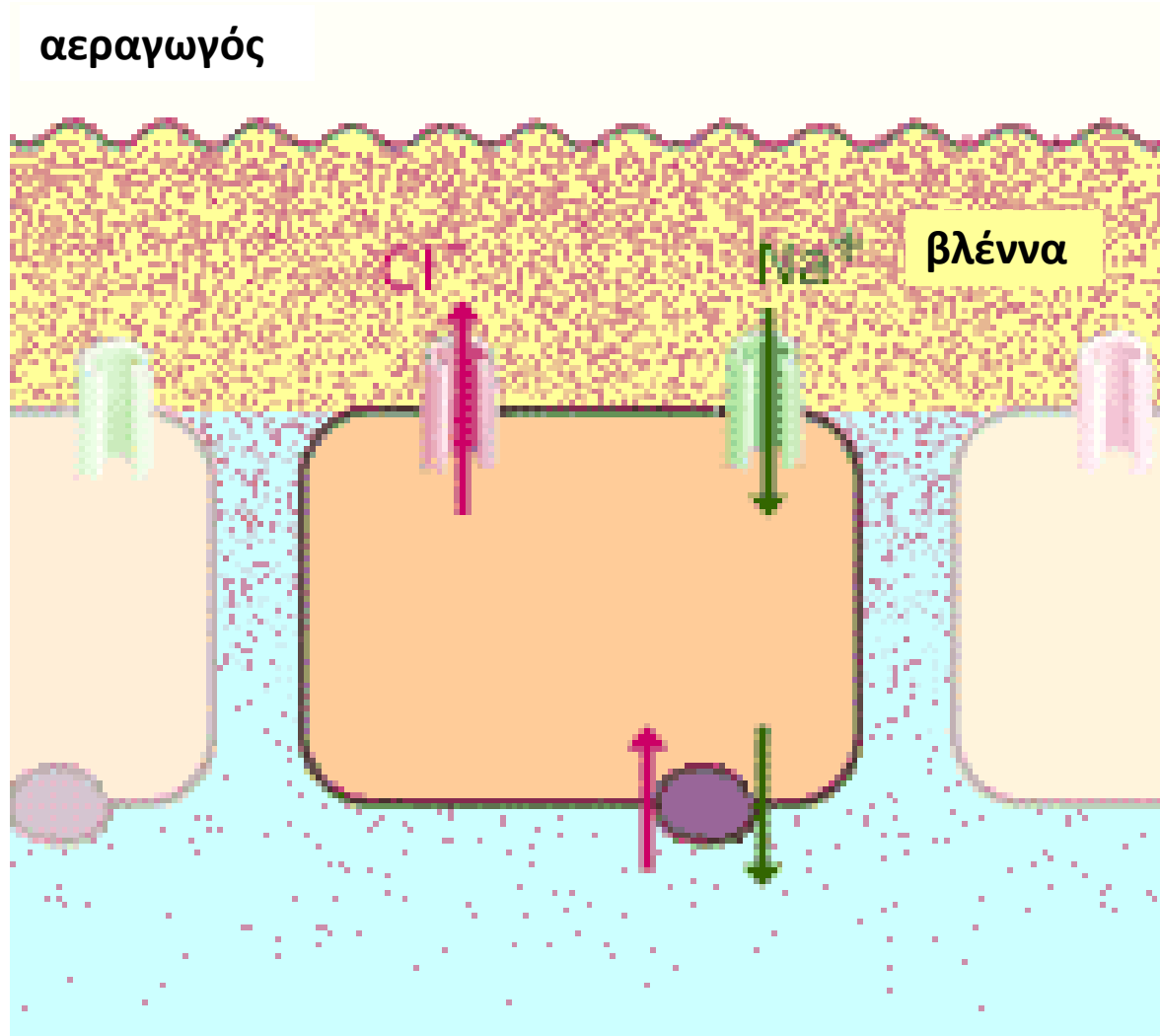
Η πρωτεΐνη CFTR



Επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τους αεραγωγούς των πνευμόνων

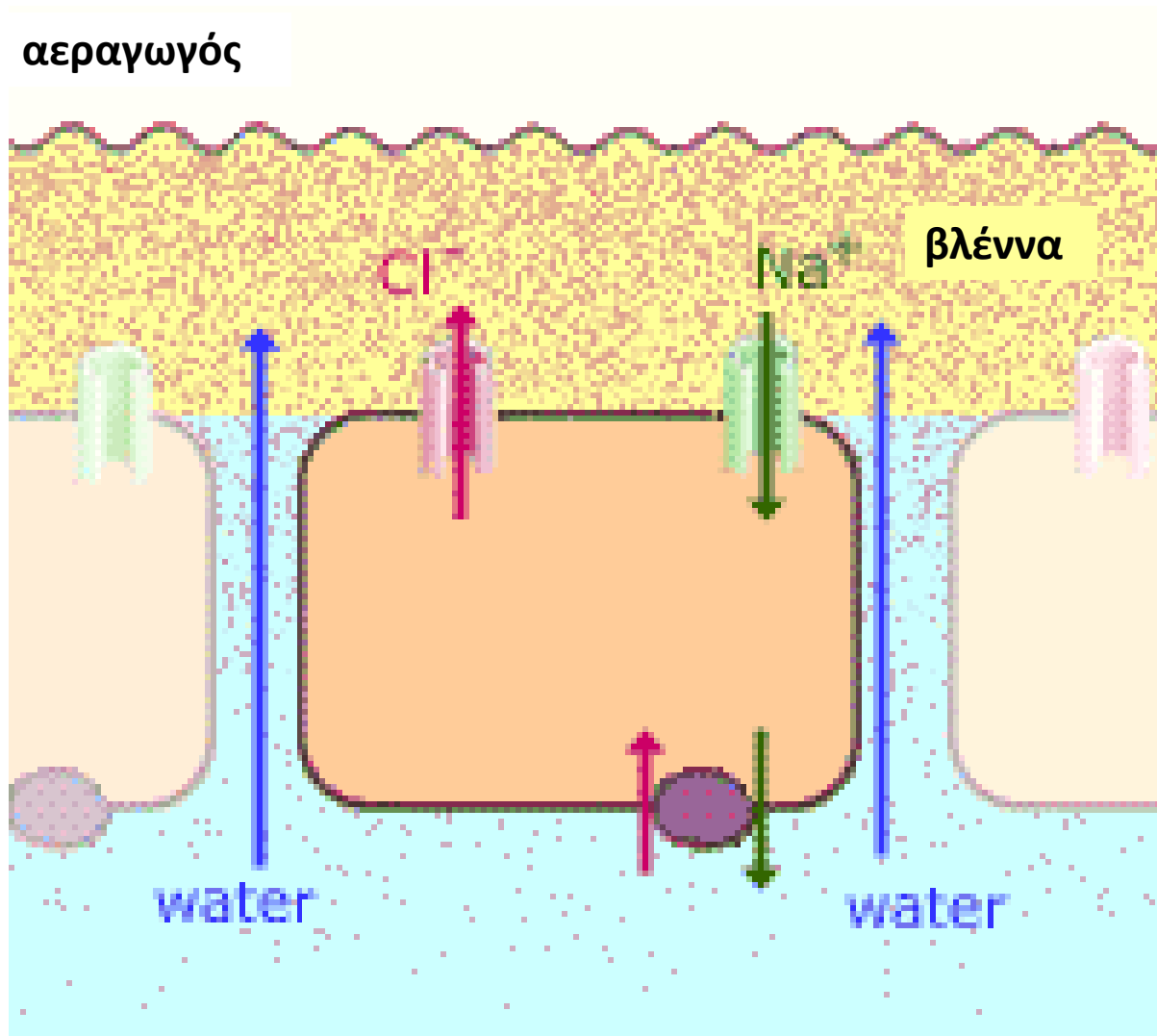
& σε επιθηλιακά κύτταρα άλλων οργάνων

Η πρωτεΐνη CFTR



Δημιουργείται κλινές ιόντων με υψηλότερη συγκέντρωση προς το εξωτερικό

Η πρωτεΐνη CFTR



Μεταφορά μορίων H₂O προς το εξωτερικό και διατήρηση υγρής βλέννας

Διάγνωση

The genetic defect underlying cystic fibrosis disrupts the functioning of several organs by causing ducts or other tubes to become clogged, usually by thick, sticky mucus or other secretions.

AIRWAYS

Clogging and infection of bronchial passages impede breathing. The infections progressively destroy the lungs. Lung disease accounts for most deaths from cystic fibrosis.

LIVER

Plugging of small bile ducts impedes digestion and disrupts liver function in perhaps 5% of patients.

PANCREAS

Occlusion of ducts prevents the pancreas from delivering critical digestive enzymes to the bowel in 65% of patients. Diabetes can result as well.

SMALL INTESTINE

Obstruction of the gut by thick stool necessitates surgery in about 10% of newborns.

REPRODUCTIVE TRACT

Absence of fine ducts, such as the vas deferens, renders 95% of males infertile. Occasionally, women are made infertile by a dense plug of mucus that blocks sperm from entering the uterus.



SWEAT GLAND

SKIN

Malfunctioning of sweat glands causes perspiration to contain excessive salt (NaCl). Measurement of chloride in sweat is a mainstay of diagnosis.

Ευρήματα σε πνεύμονα και πάγκρεας

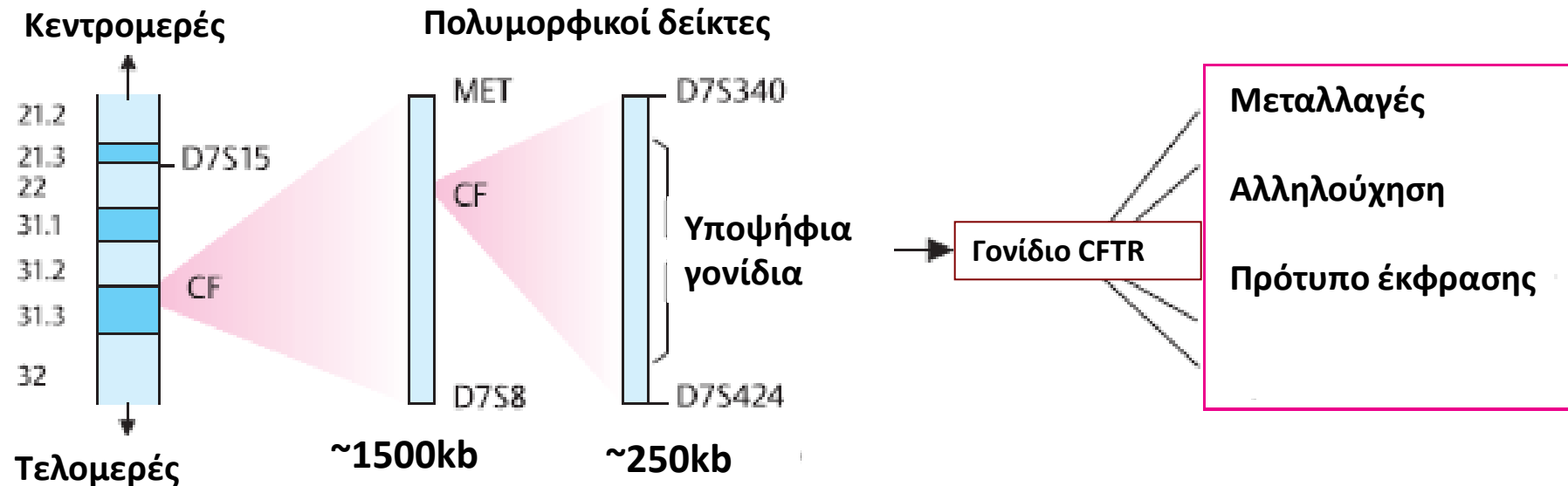


Υψηλή συγκέντρωση χλωρίου στον ιδρώτα

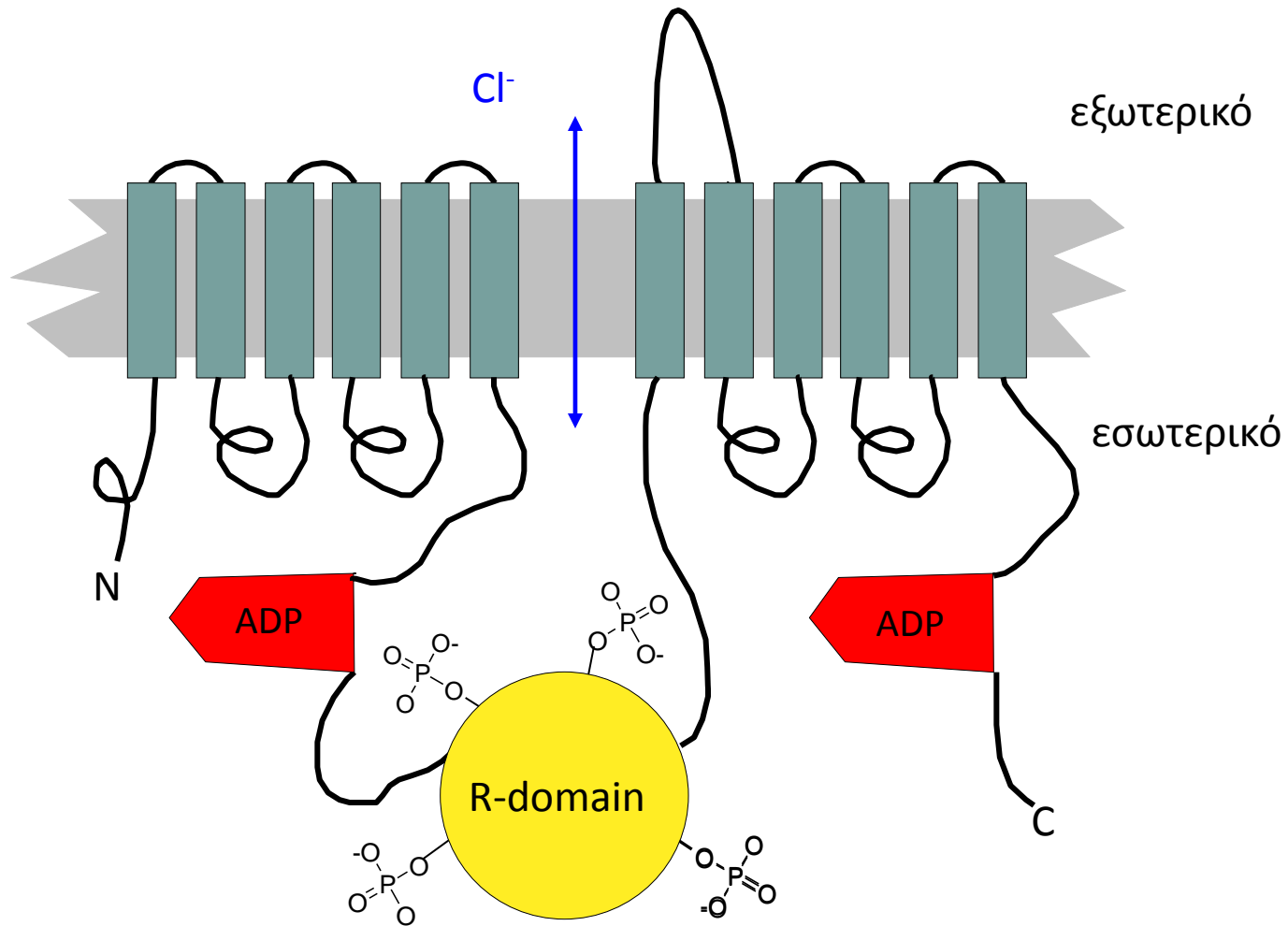
Welsh, MJ and Smith, AE. Cystic Fibrosis. *Scientific American*. 273 (6): 52, 1995.

Κλωνοποίηση του γονιδίου που σχετίζεται με την κυστική ίνωση βάσει της χρωμοσωμικής του θέσης

Χρωμόσωμα 7



Ενεργοποιείται από φωσφωρυλίωση και από τη διάσπαση του ATP



Στην κυστική ίνωση

CFTR Sequence:

Nucleotide	ATC	AT	C T T	T	GGT	GTT
Amino Acid	Ile	Ile	Phe		Gly	Val
	506		508			510

Deleted in ΔF508

ΔF508 CFTR Sequence:

Nucleotide	ATC	ATT	GGT	GTT
Amino Acid	Ile	Ile	Gly	Val
	506			

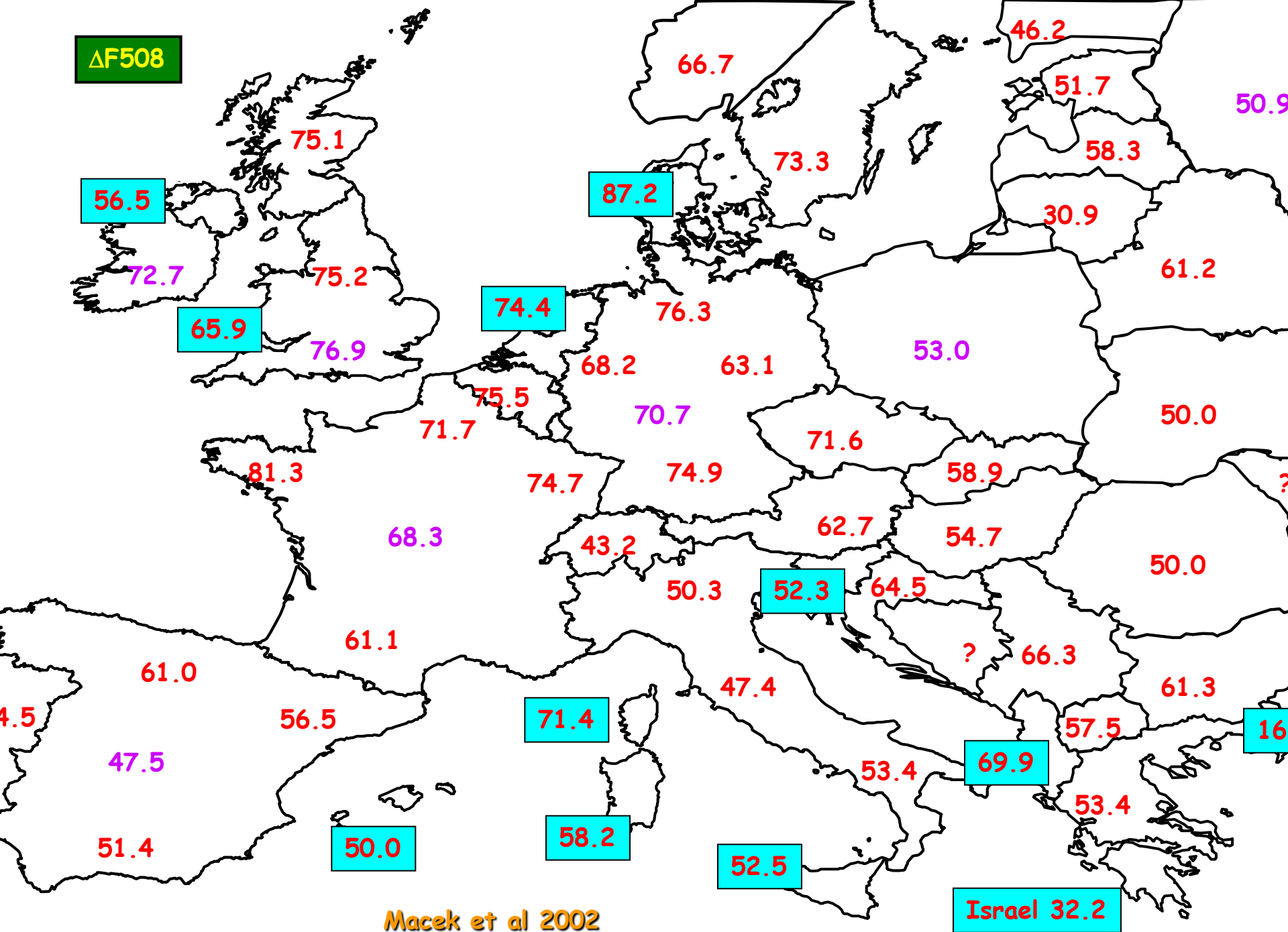
Έλλειψη 3bp

Η πιο συχνή μεταλλαγή
70% στους Ευρωπαίους

Cystic Fibrosis

Mutation Database

1966 μεταλλαγές στην βάση δεδομένων

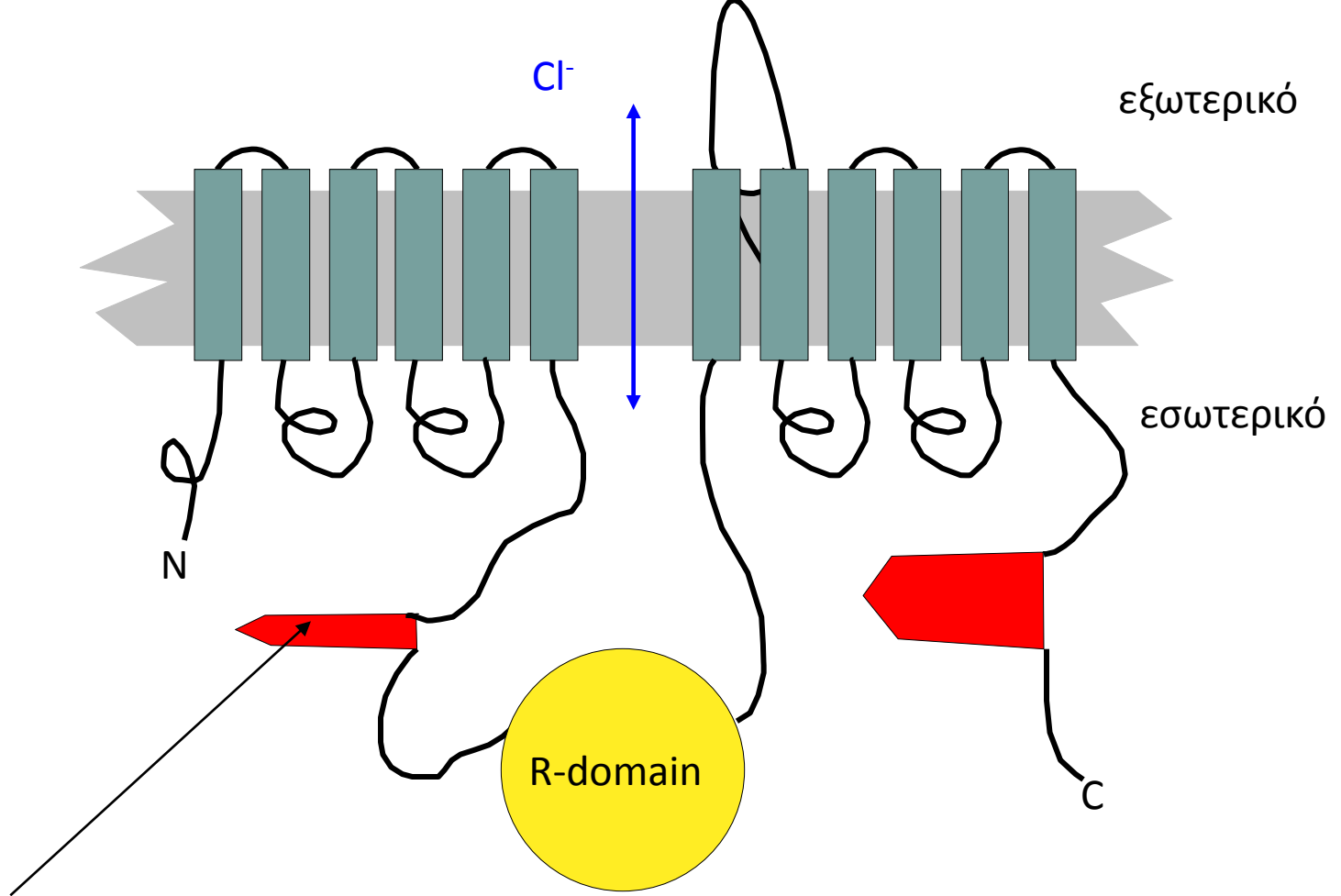


Macek et al 2002

Statistics by mutation type:

Mutation Type	Count	Frequency %
Missense	786	39.98
Frameshift	311	15.82
Splicing	228	11.60
Nonsense	162	8.24
In frame in/del	39	1.98
Large in/del	51	2.59
Promoter	15	0.76
Sequence variation	269	13.68
Unknown	105	5.34

ΔF508



Στην περιοχή σύνδεσης με το ATP

Η CFTR $\Delta F508$ καταστρέφεται στο ER και δεν μεταφέρεται στην κυτταρική μεμβράνη

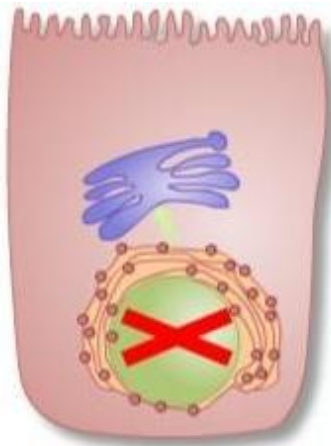
Cystic Fibrosis

Mutation Database

Panel 2: **Functional classification of CFTR alleles**

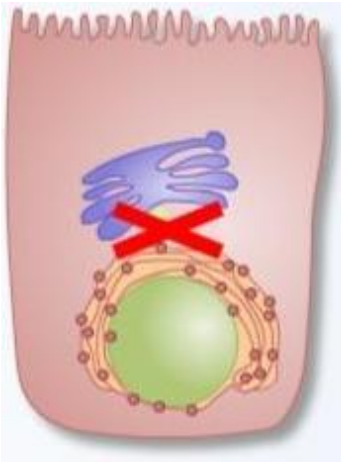
Class	Functional effect of mutation	Allele
I	Defective protein production	G542X, R553X, W1282X, R1162X, 621-1G→T, 1717-1G→A, 1078ΔT, 3659ΔC
II	Defective protein processing	ΔF508, ΔI507, N1303K, S549N
III	Defective protein regulation	G551D, R560T
IV	Defective protein conductance	R117H, R334W, G85E, R347P
V	Reduced amounts of functioning CFTR protein	3849+10KbC→T, 2789+5G→A, A455E
Unknown		711+1G→T, 2184DA, 1898+1G→A

✓ 6 μεταλλάξεις κοινές σε όλες τις πληθυσμιακές ομάδες



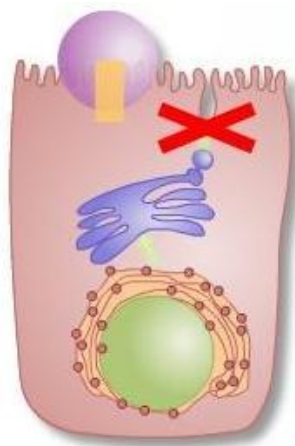
I

**Διαταραχές
στην
παραγωγή**



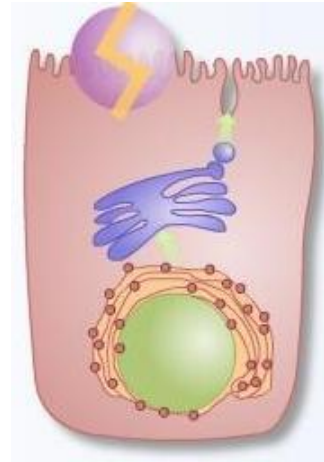
II

**Διαταραχές
στην
επεξεργασία**



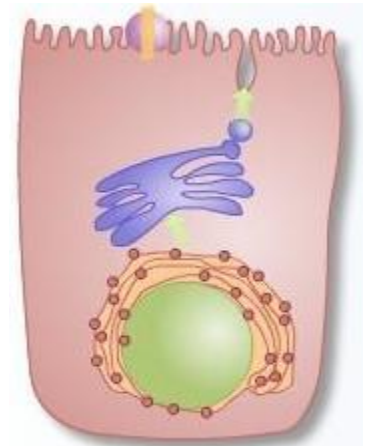
III

**Διαταραχές
στη ρύθμιση**



IV

**Διαταραχές
στην
αγωγιμότητα**



V

**Διαταραχές
στην ποσότητα**

Στην Ελλάδα έχουν ταυτοποιηθεί 83 μεταλλάξεις

- Οκτώ μεταλλάξεις αντιστοιχούν σε ποσοστό 74% των συνολικών μεταλλαγών**

ΔF508del	53.4%
621+1G>T	5.7%
G524X	3,9%
N1303K	2,6%
2183AA>G	1,4%
E822X	1.4%
2789+5G>A	1.7%
R1158X	1.0%

Διάγνωση

Με ανάλυση αίματος και ταυτοποίηση αυξημένων επιπέδων τρυψινογόνου

Γενετικό τεστ

Είδος μεταλλαγής μπορεί να επηρεάσει βαρύτητα φαινοτύπου