



Κλινική Κυτταρογενετική

*Γιάννης Βασιλόπουλος
Επίκουρος Καθηγητής Γενετικής*

Κλινική Κυτταρογενετική

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ
ΑΝΘΡΩΠΟΥ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ
*Γενετική ποικιλότητα
του ανθρώπου σε σχέση
με την υγεία και τα
νοσήματα*

ΚΛΙΝΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ
*πρόγνωση,
διάγνωση,
θεραπεία γενετικών
νοσημάτων*

ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ
*Μελέτη
χρωμοσωμάτων
(αριθμός και δομή)*

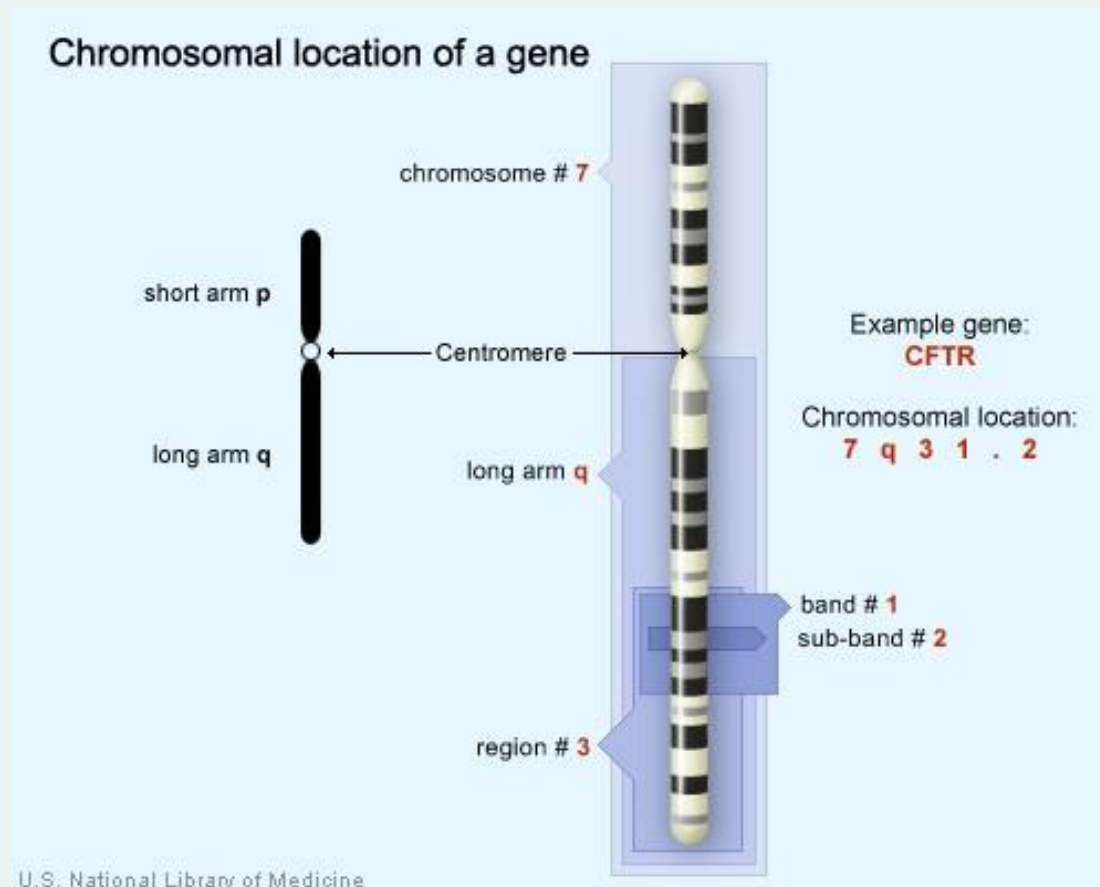
ΜΟΡΙΑΚΗ
ΓΕΝΕΤΙΚΗ
Μελέτη γονιδίων

Χρωμοσωμικές μεταλλαγές (ανωμαλίες)

- Τύποι
 - 1. Μεταβολές στη **δομή** των χρωμοσωμάτων.
 - 2. Μεταβολές στον **αριθμό** των χρωμοσωμάτων.
- Ανιχνεύονται:
 - από γενετικές αναλύσεις όπου παρατηρείται αλλαγή στη διάταξη σύνδεσης των γονιδίων.
 - μικροσκοπικά κατά την μίτωση ή την μείωση (κυτταρογενετική).
- Προκαλούνται από λάθη στη μείωση ή από χημικούς παράγοντες → σοβαρά προβλήματα γονιμότητας, αναπτυξιακές διαταραχές και καρκινογένεση (σωματικά κύτταρα).

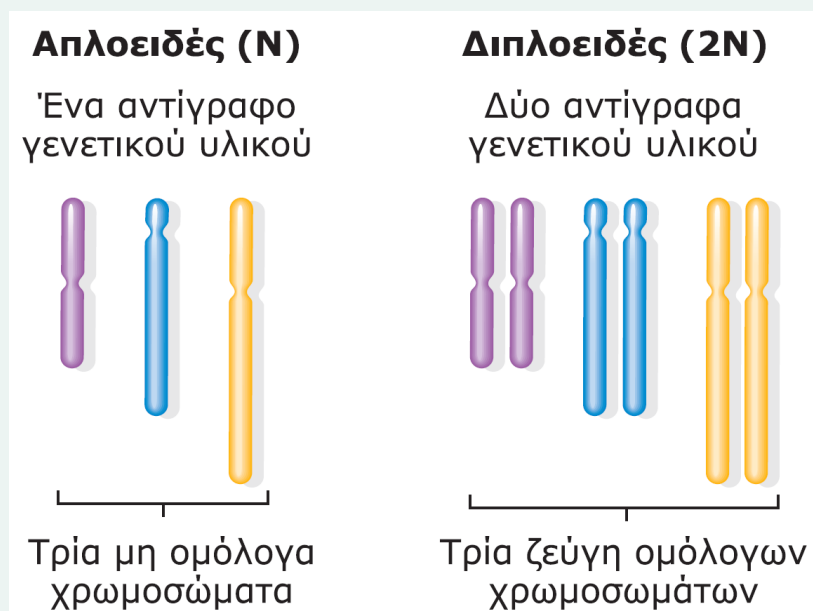
Χρωμοσώματα

- **p** μικρός βραχίονας - **q** μεγάλος βραχίονας



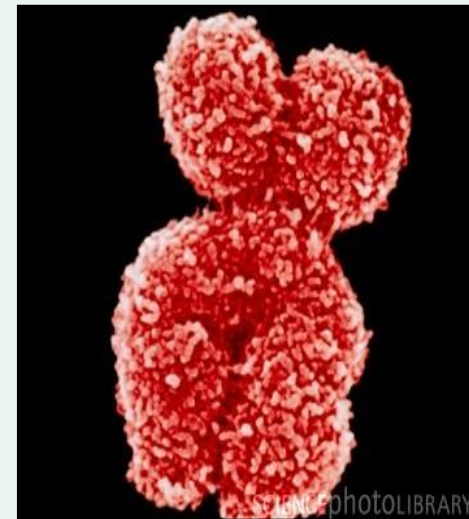
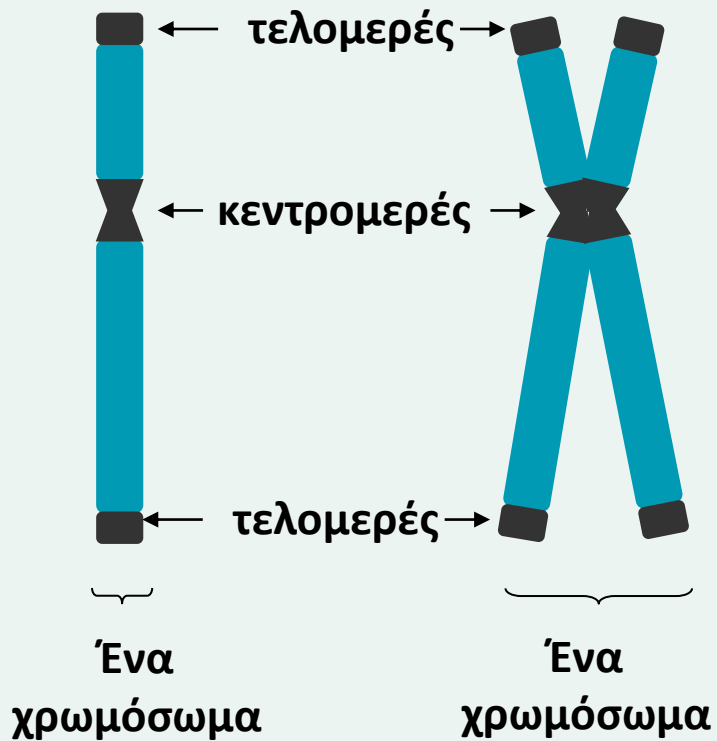
Οργάνωση των χρωμοσωμάτων

- Ομόλογα και μη ομόλογα χρωμοσώματα
- Αυτοσωμικά και φυλετικά χρωμοσώματα
- Γονιδίωμα: το σύνολο της γενετικής πληροφορίας σε μια απλοειδή χρωμοσωμική σειρά



Γαμέτης (N) και Ζυγωτό (2N)

Η δομή του ευκαρυωτικού χρωμοσώματος



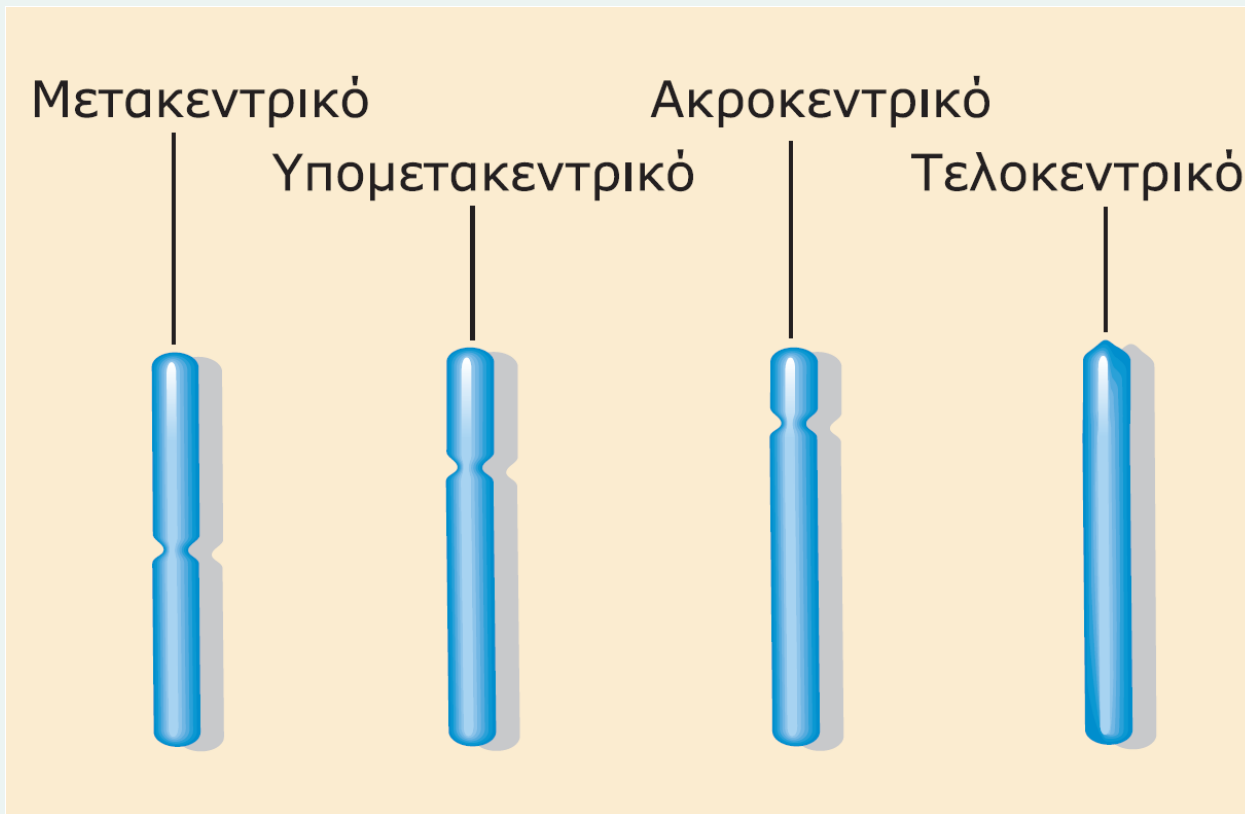
↑ ↑

Αδελφές χρωματίδες

Two black arrows point from the text 'Αδελφές χρωματίδες' (sister chromatids) to the two arms of the chromosome in the microscopic image above.

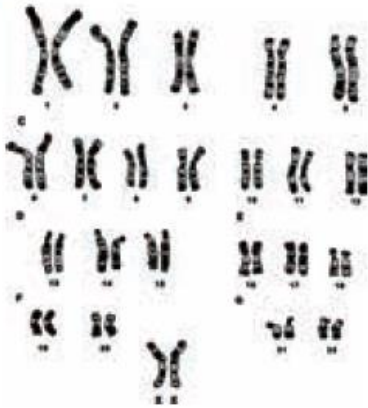
Ταξινόμηση των χρωσωμάτων

- Βάσει της περίσφησης που ονομάζεται **κεντρομερές** (παίζει ρόλο στη συμπεριφορά κατά την κυτταρική διαίρεση):

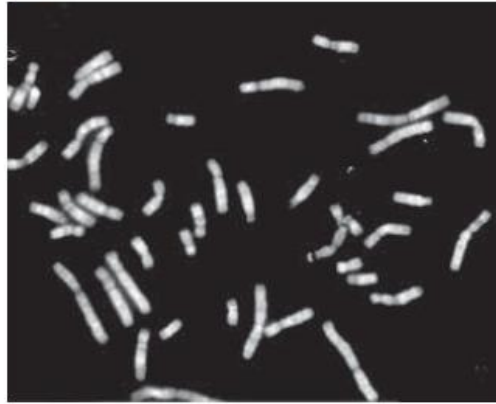


Καρυότυπος

(a)



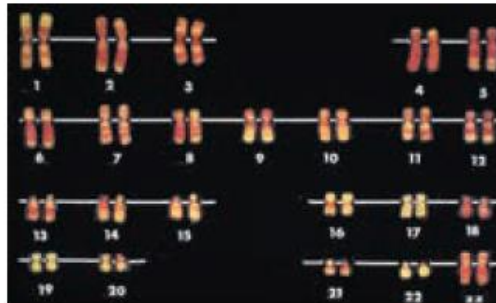
(b)



(c)



(d)



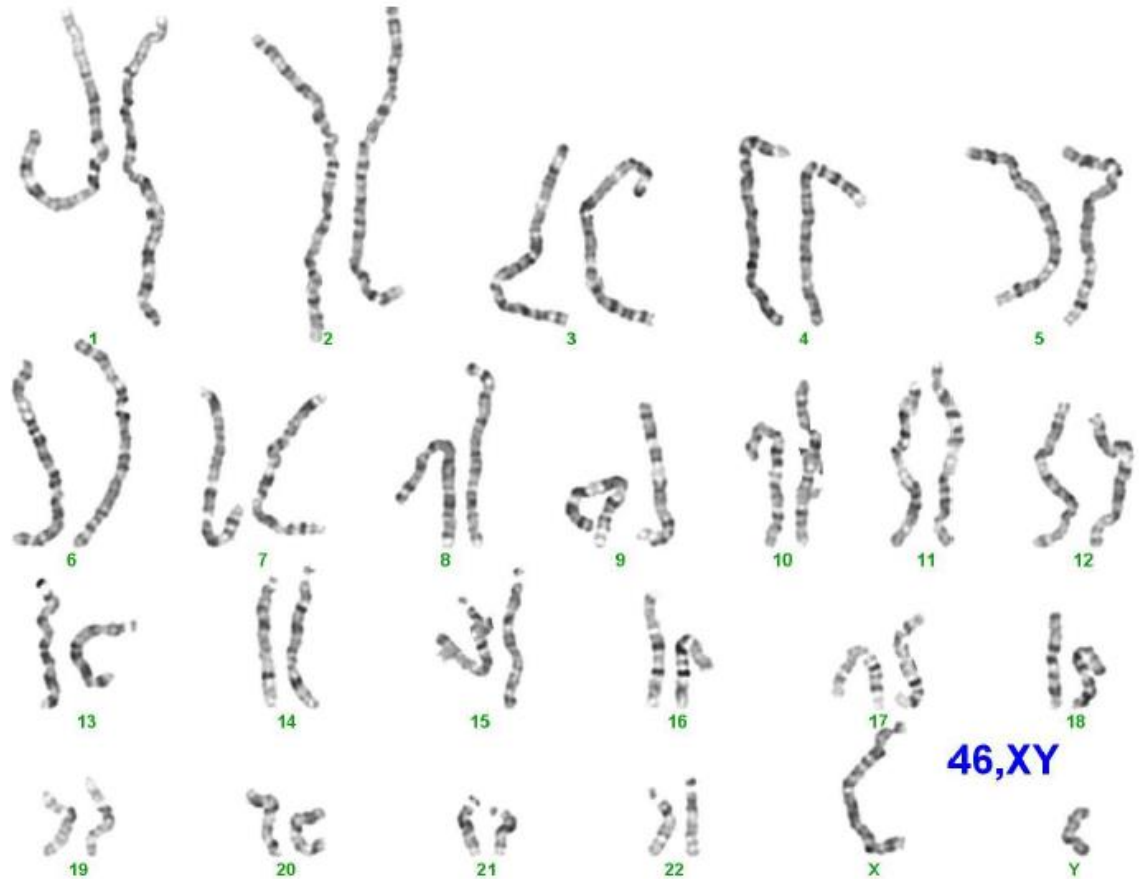
6.2 Η χρωμοσωμική ζώνωση αποκαλύπτεται με ειδικές τεχνικές χρώσης. (α) Ζώνωση G. (β) Ζώνωση Q. (γ) Ζώνωση C. (δ) Ζώνωση R.

[(α): Leonard Lessin/Science Source. (β) και (γ): University of Washington Pathology Department.

<http://pathology.washington.edu>. (δ): Dr. Ram Verma/Phototake.]

Καρυότυπος

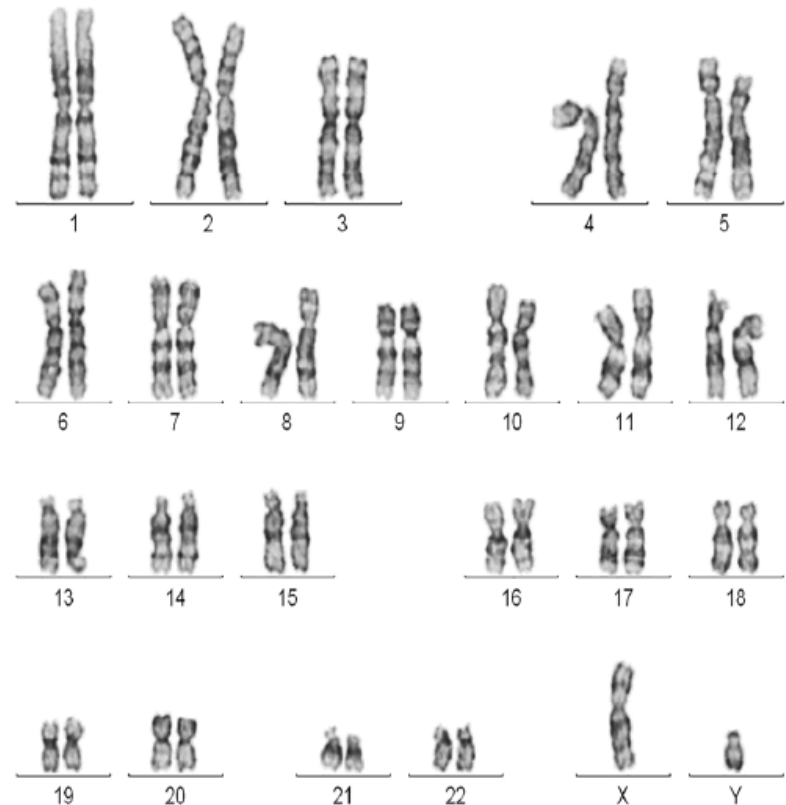
- ✓ Η ταξινόμηση των χρωμοσωμάτων σε **23 ζεύγη** κατά ελαττούμενο μέγεθος
- ✓ Απεικονίζει τον **αριθμό, το μέγεθος, τη θέση του κεντρομεριδίου** και τις ζώνες των χρωμοσωμάτων του κυττάρου
- ✓ Κάθε ζεύγος αποτελείται από **δύο ομόλογα χρωμοσώματα** – όμοια σε μέγεθος και μορφολογία
- ✓ 22 αυτοσωμικά και 2 φυλετικά χρωμοσώματα (X,Y)



Καρυότυπος

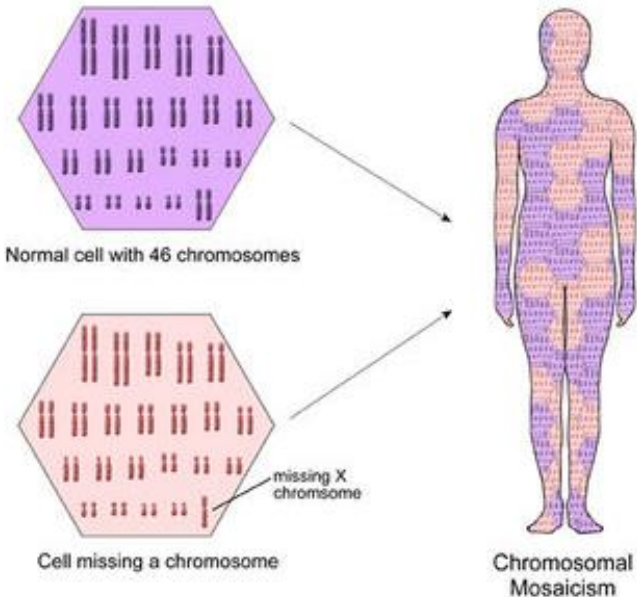
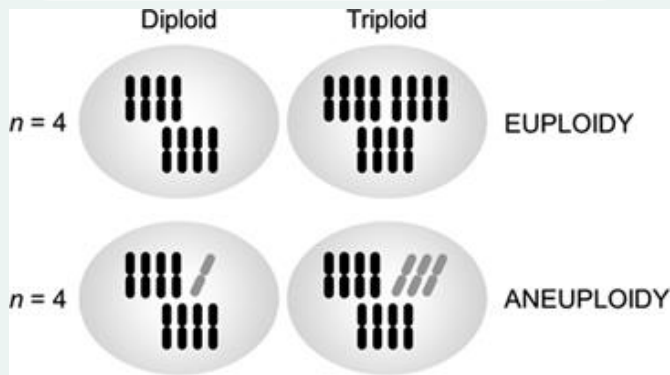
| — Απουσία χρωμοσώματος | |
|------------------------|----------------------|
| + | Υπεράριθμο χρωμόσωμα |
| del | Έλλειψη |
| der | Παράγωγο |
| dup | Διπλασιασμός |
| dic | Δίκεντρο |
| inv | Αναστροφή |
| iso | Ισοχρωμόσωμα |
| t | Μετάθεση |
| r | Δακτύλιος |
| mar | Δείκτης |
| mos | Μωσαϊκισμός |
| p | Μικρός βραχίονας |
| q | Μεγάλος βραχίονας |

Φυσιολογικός καρυότυπος άρρενος **46,XY**

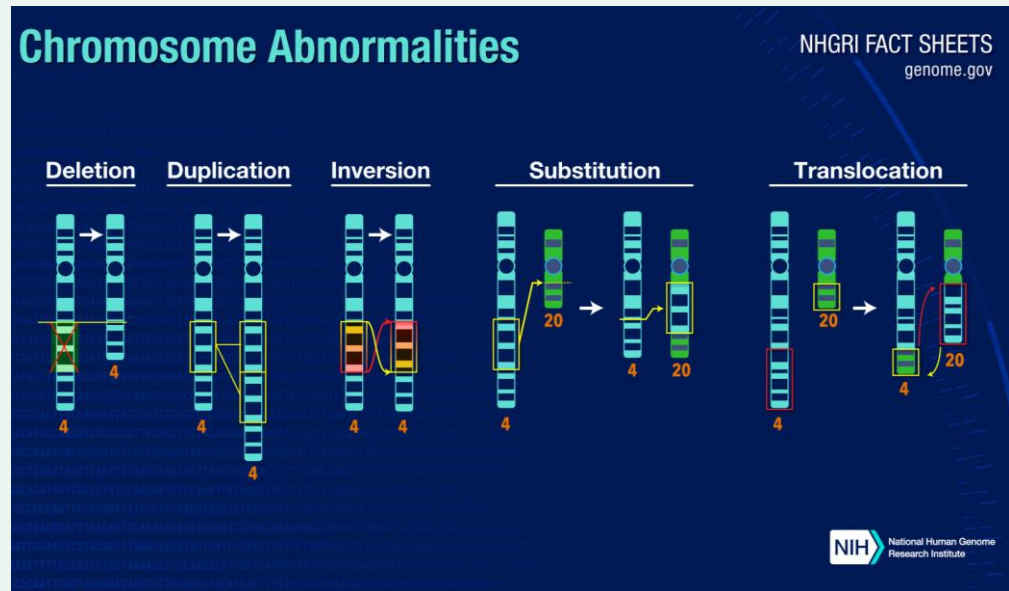


Χρωσωμική ποικιλότητα

ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ - 86%
Ανευπλοειδία (46 +/- 1,...)
Πολυπλοειδία (2N+N)

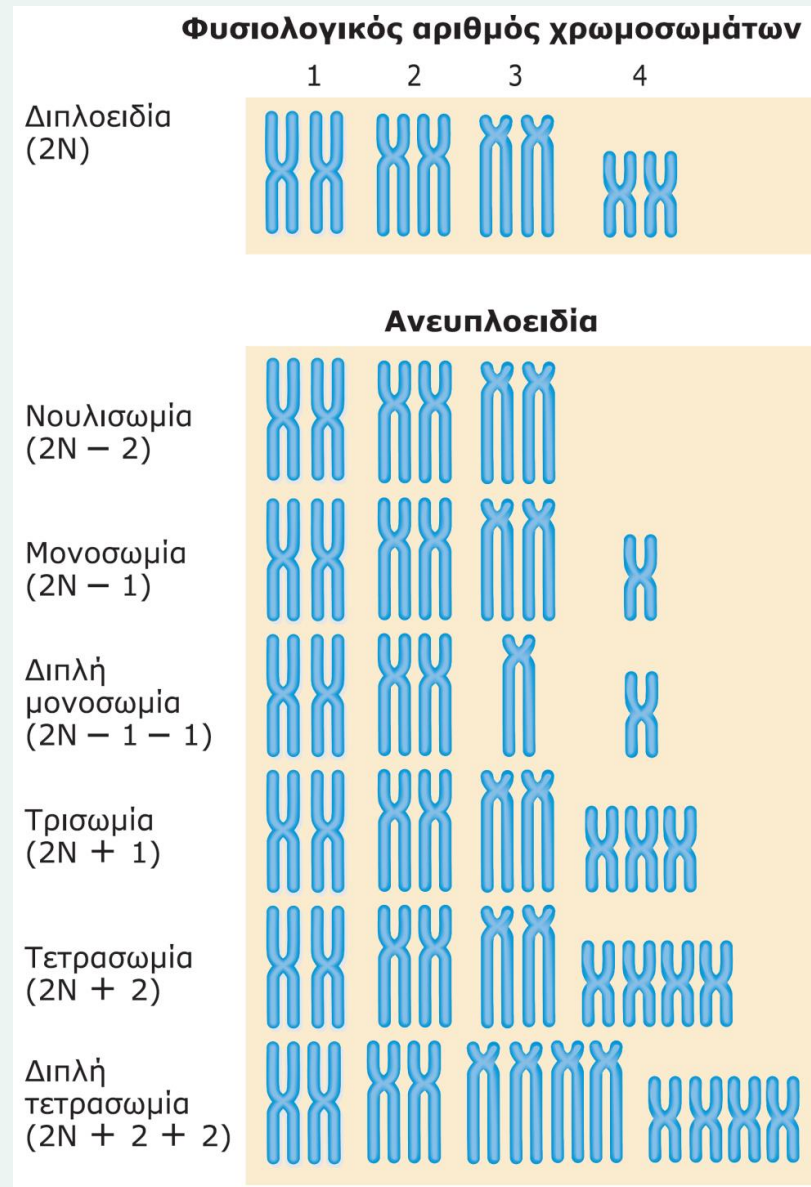


ΔΟΜΙΚΕΣ - 6%
Διαμετάθεση, Αναστροφή,
Έλλειμα, Διπλασιασμός,
Ένθεση



ΜΩΣΑΙΚΙΣΜΟΣ - 8%
Η ύπαρξη 2 ή περισσότερων
χρωσωματικά
διαφορετικών κυτταρικών
σειρών σε ένα άτομο.

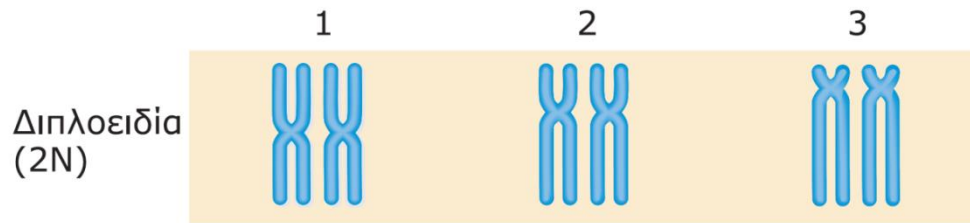
Μεταβολές στον αριθμό των χρωμοσωμάτων



Μεταβολές στον αριθμό των χρωμοσωμάτων

- Ποικιλότητα στον αριθμό αντιγράφων της πλήρους σειράς χρωμοσωμάτων.....αποτέλεσμα βλάβης της ατράκτου, τα χρωμοσώματα μένουν στο ίδιο κύτταρο....δεν λειτουργεί έτσι ο μηχανισμός του διαχωρισμού!

Φυσιολογικός αριθμός χρωμοσωμάτων



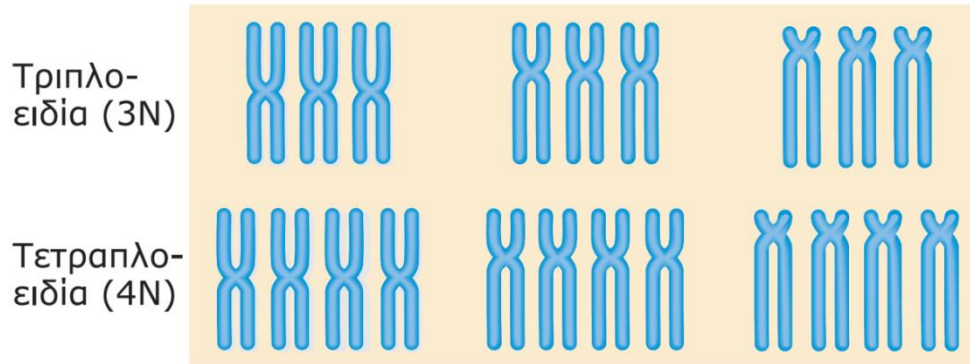
α) Μονοπλοειδία

(μόνο μία πλήρης σειρά χρωμοσωμάτων)



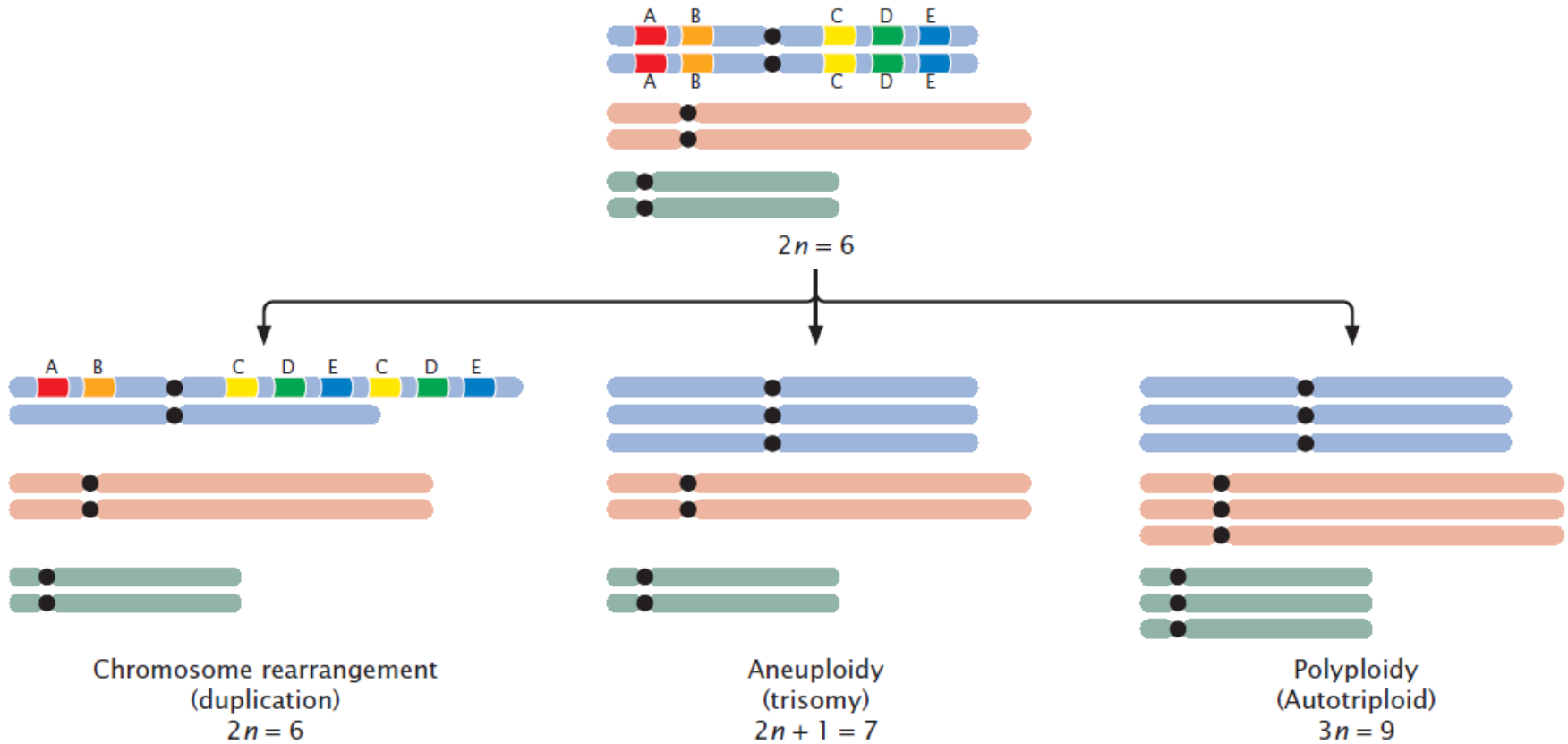
β) Πολυπλοειδία

(περισσότερες πλήρεις σειρές χρωμοσωμάτων από το φυσιολογικό)



- Γονιμοποίηση ενός ανώμαλου διπλοειδούς γαμέτη
- Διασταύρωση ενός διπλοειδούς ατόμου με ένα τετραπλοειδές άτομο

Χρωσωμική ποικιλότητα



6.3 Οι χρωσωμικές μεταλλαγές περιλαμβάνουν τις χρωσωμικές αναδιατάξεις, την ανευπλοειδία και την πολυπλοειδία. Εδώ φαίνεται ένα παράδειγμα από κάθε κατηγορία μεταλλαγής.

ΑΝΕΥΠΛΟΕΙΔΙΑ

- Κάθε επιπλέον ή λιγότερο χρωμόσωμα από το φυσιολογικό αριθμό $2N$.
- Η προσθήκη $2n+1$ (τρισωμία)
- Η απώλεια $2n-1$ (μονοσωμία)
- $2n+1+1$ διπλή τρισωμία
- $2n-2$ νουλισωμία ή ασωμία (λείπουν ομόλογα χρωμοσώματα)

ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΟΥ ΜΗ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΥ (NON DISJUNCTION)
= αποτυχία των χρωμοσωμάτων να διαχωριστούν φυσιολογικά κατά την κυτταρική διαίρεση (μείωση ή μίτωση)

ΜΙΤΩΤΙΚΟΣ ΜΗ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ → ΜΩΣΑΙΚΟ:

$2N+1$

$2N-1$

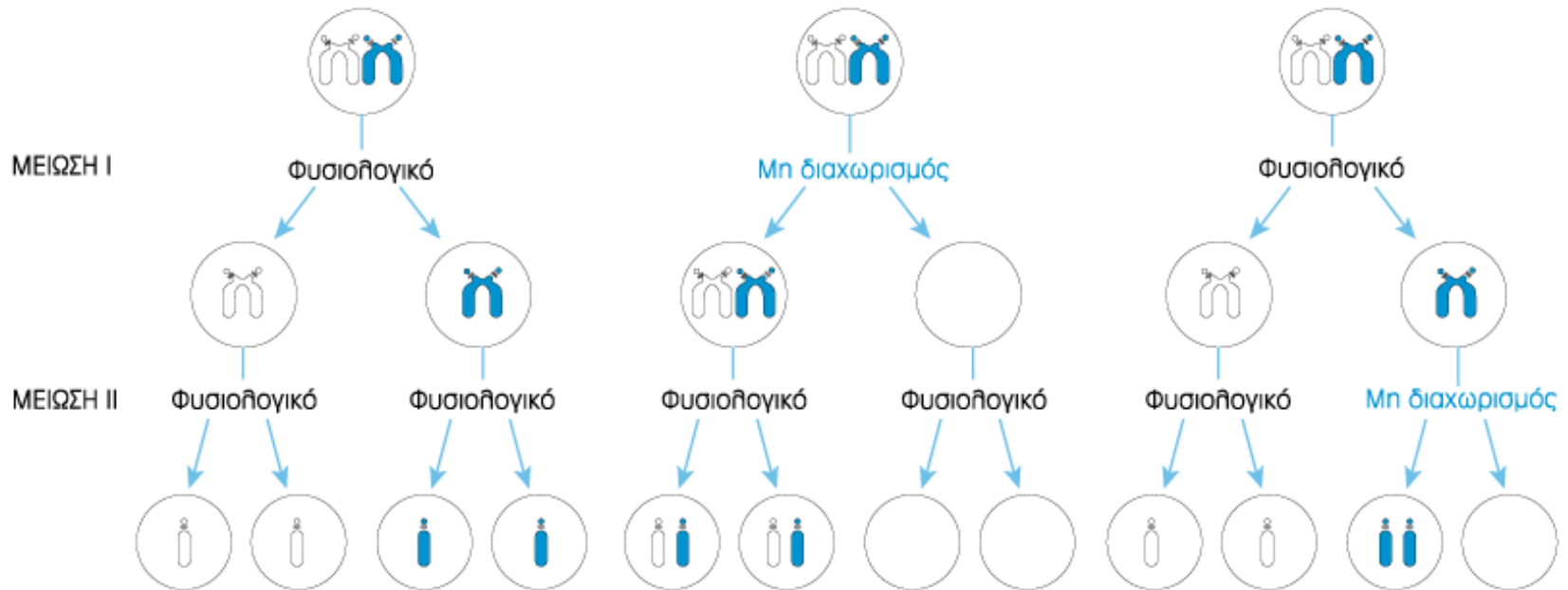
$2N$

ΜΕΙΩΤΙΚΟΣ ΜΗ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ

Στην 1η μειωτική διαίρεση: Γαμέτες $N+1$, $N-1$

Στη 2η μειωτική διαίρεση: Γαμέτες $N+1$, $N-1$, N

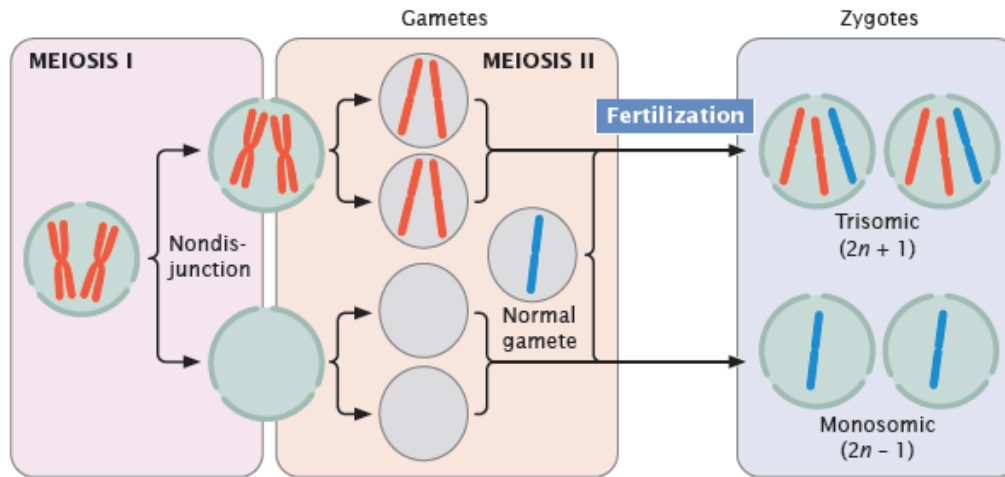
Μη διαχωρισμός στη μείωση



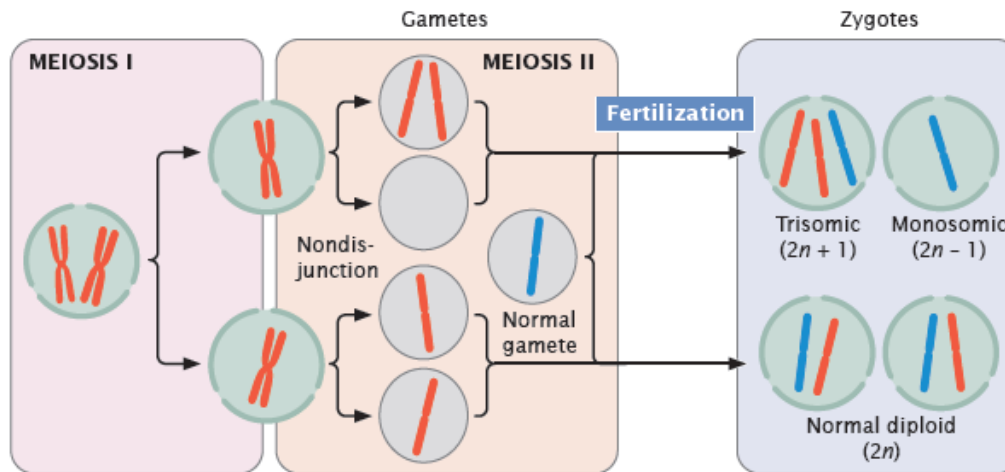
Εικόνα 5-7 ■ Οι διαφορετικές συνέπειες του μη διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση I (κέντρο) και τη μείωση II (δεξιά) σε σύγκριση με τον φυσιολογικό διαχωρισμό (αριστερά). Εάν το σφάλμα συμβεί κατά τη μείωση I, οι γαμέτες είτε διαθέτουν ένα αντίγραφο και των δύο μελών του ζεύγους των ομολόγων χρωμοσωμάτων 21 είτε δεν έχουν κανένα χρωμόσωμα 21. Εάν ο μη διαχωρισμός συμβεί κατά τη μείωση II, οι ανώμαλοι γαμέτες είτε διαθέτουν δύο ίδια αντίγραφα του ενός μόνο χρωμοσώματος 21 του ενός γονέα (και κανένα αντίγραφο του άλλου) είτε δεν έχουν κανένα χρωμόσωμα 21.

Χρωσωμική ποικιλότητα

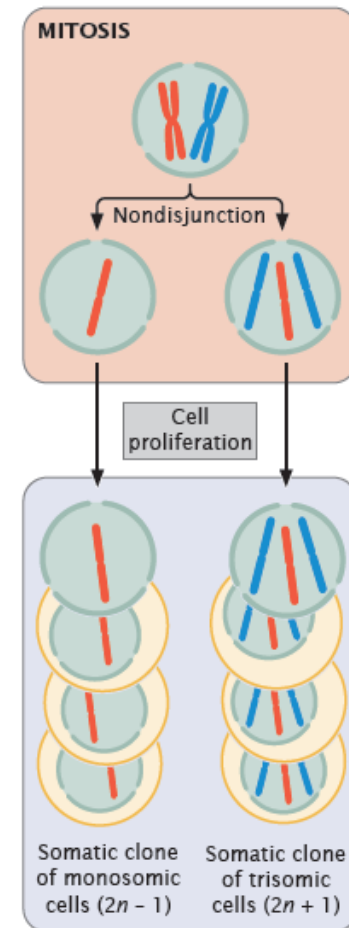
(a) Nondisjunction in meiosis I



(b) Nondisjunction in meiosis II



(c) Nondisjunction in mitosis



6.18 Ανευλοσιδή μπορούν να παραχθούν μέσω του μη διαχωρισμού κατά τη μείωση I, τη μείωση II ή τη μίτωση. Οι γαμέτες που προκύπτουν από μειώσεις με μη διαχωρισμό συνδυάζονται με έναν γαμέτη (με μπλε χρωμόσωμα) ο οποίος προκύπτει από φυσιολογική μείωση, προκειμένου να παραχθούν οι ζυγώτες που φαίνονται εδώ.

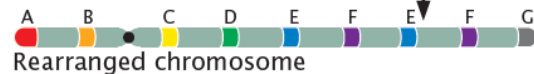
Μεταλλάξεις/Μεταλλαγές

- Χρωμοσωμικές μεταλλαγές – δομή χρωμοσωμάτων, σπάνιες.

(a) Duplication



In a chromosome duplication, a segment of the chromosome is duplicated.



(b) Deletion



In a chromosome deletion, a segment of the chromosome is deleted.



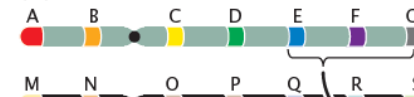
(c) Inversion



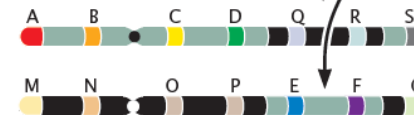
In a chromosome inversion, a segment of the chromosome is turned 180°.



(d) Translocation

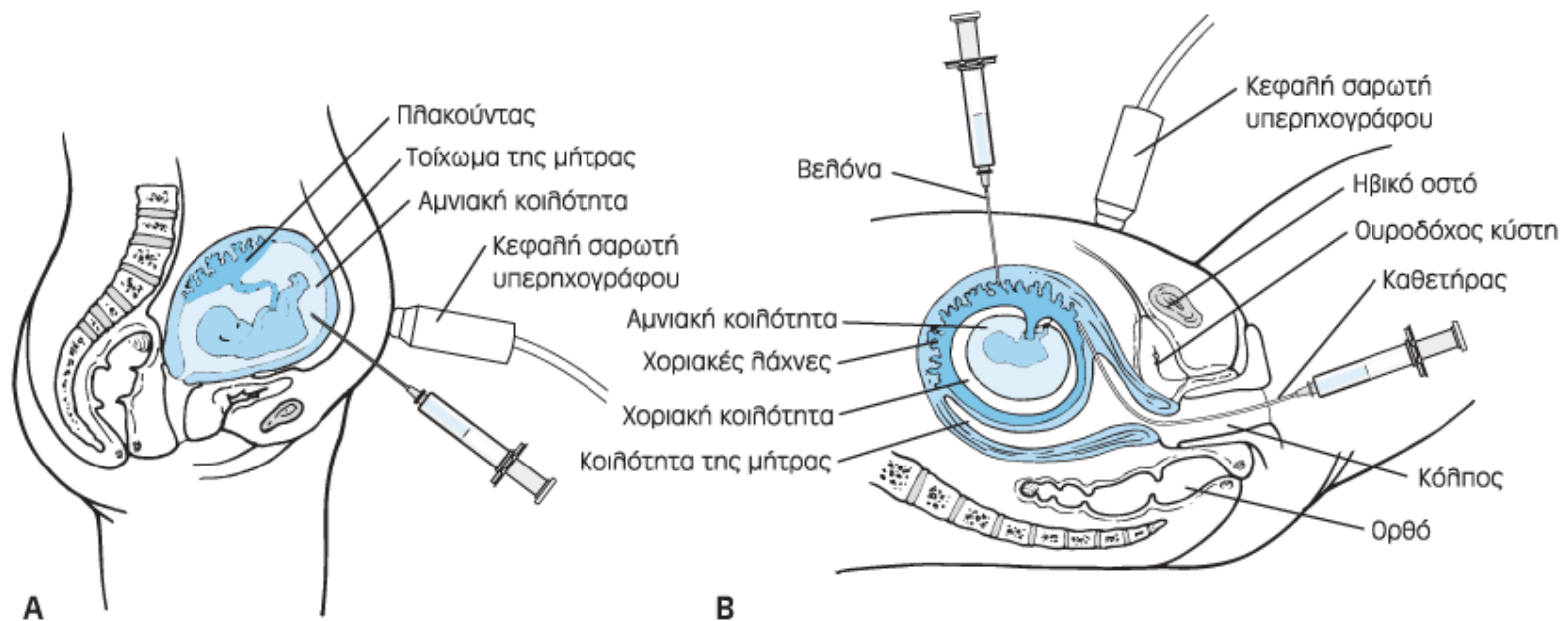


In a translocation, a segment of a chromosome moves from one chromosome to a nonhomologous chromosome (shown here) or to another place on the same chromosome (not shown).



6.4 Οι τέσσερις βασικοί τύποι χρωμοσωμικών αναδιατάξεων είναι οι διπλασιασμοί, οι ελλείψεις, οι αναστροφές και οι μετατοπίσεις.

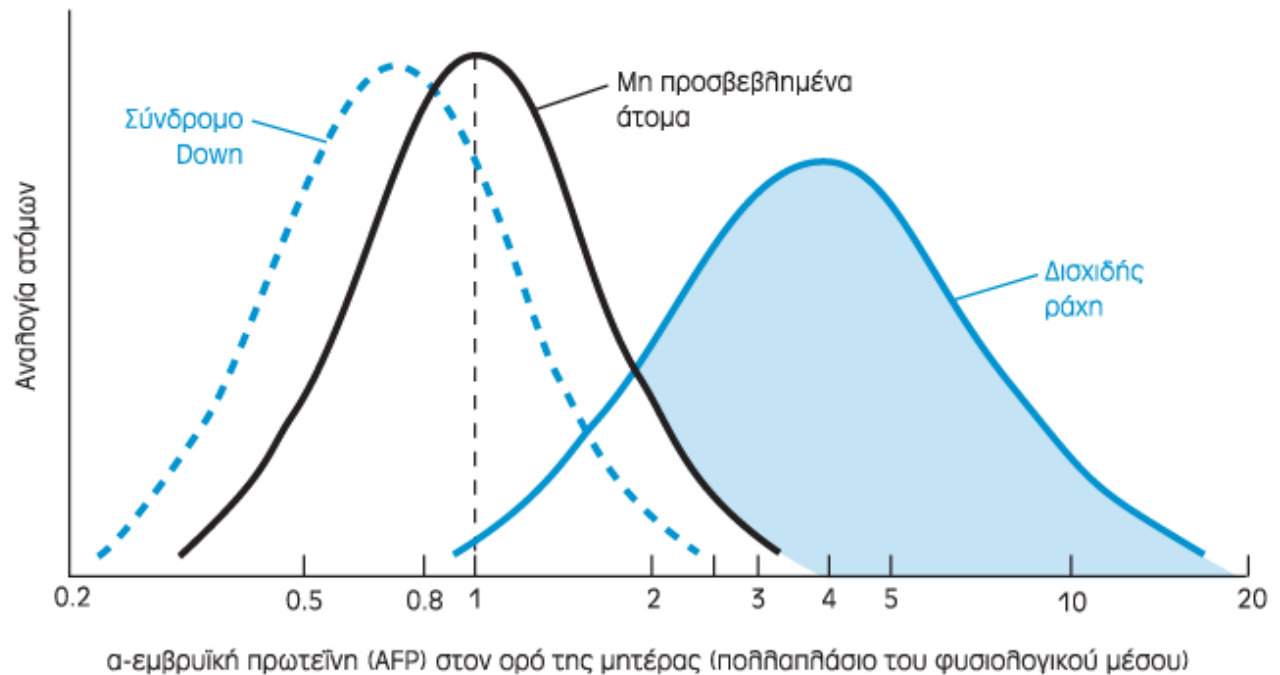
Μέθοδοι Προγεννητικής Διάγνωσης



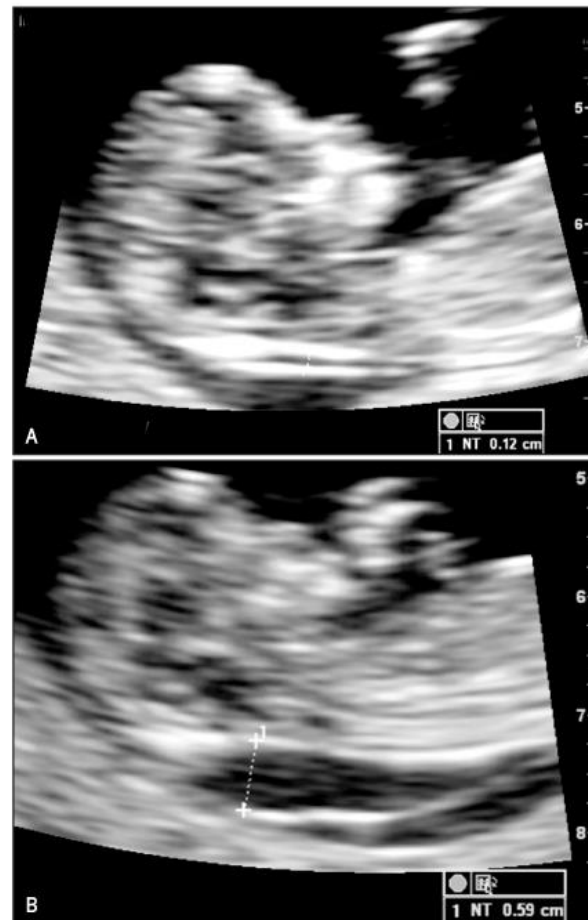
Εικόνα 15-1 ■ A. Αμνιοπαρακέντηση. Μία βελόνα εισέρχεται διακοιλιακά στην αμνιακή κοιλότητα και ένα δείγμα αμνιακού υγρού (συνήθως γύρω στα 20 mL) λαμβάνεται με τη σύριγγα για διαγνωστικές αναλύσεις (π.χ. χρωμοσωματική ανάλυση, ενζυμικοί προσδιορισμοί, ανάλυση DNA). Κατά κανόνα, πριν ή κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, γίνεται υπερηχογράφημα. **B.** Δειγματοληψία χοριακών θάλασσων. Στην εικόνα παρουσιάζονται δύο εναλλακτικές προσεγγίσεις: διακοιλιακά (με τη χρήση ενός εύκαμπτου καθετήρα) και διακοιλιακά (με τη χρήση βελόνας). Και στις δύο περιπτώσεις, η επιτυχία και η ασφάλεια της μεθόδου εξαρτάται από τη χρήση της υπερηχογραφικής απεικόνισης (σάρωσης). (Από: Moore KL, Persaud TVN: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998).

Μέθοδοι Προγεννητικής Διάγνωσης

Εικόνα 15-3 ■ Συγκέντρωση της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης στον ορό της μητέρας, ως πολλαπλάσιο του μέσου σε φυσιολογικά έμβρυα, σε έμβρυα με ανωμαλίες σύγκλισης του νευρικού σωλήνα και σε έμβρυα με σύνδρομο Down. (Από: Wald NJ, Cuckle HS: Recent advances in screening for neural tube defects and Down syndrome. In Rodeck C (ed): Prenatal diagnosis. London, Baillere Tindall, 1987, pp 649-676.)



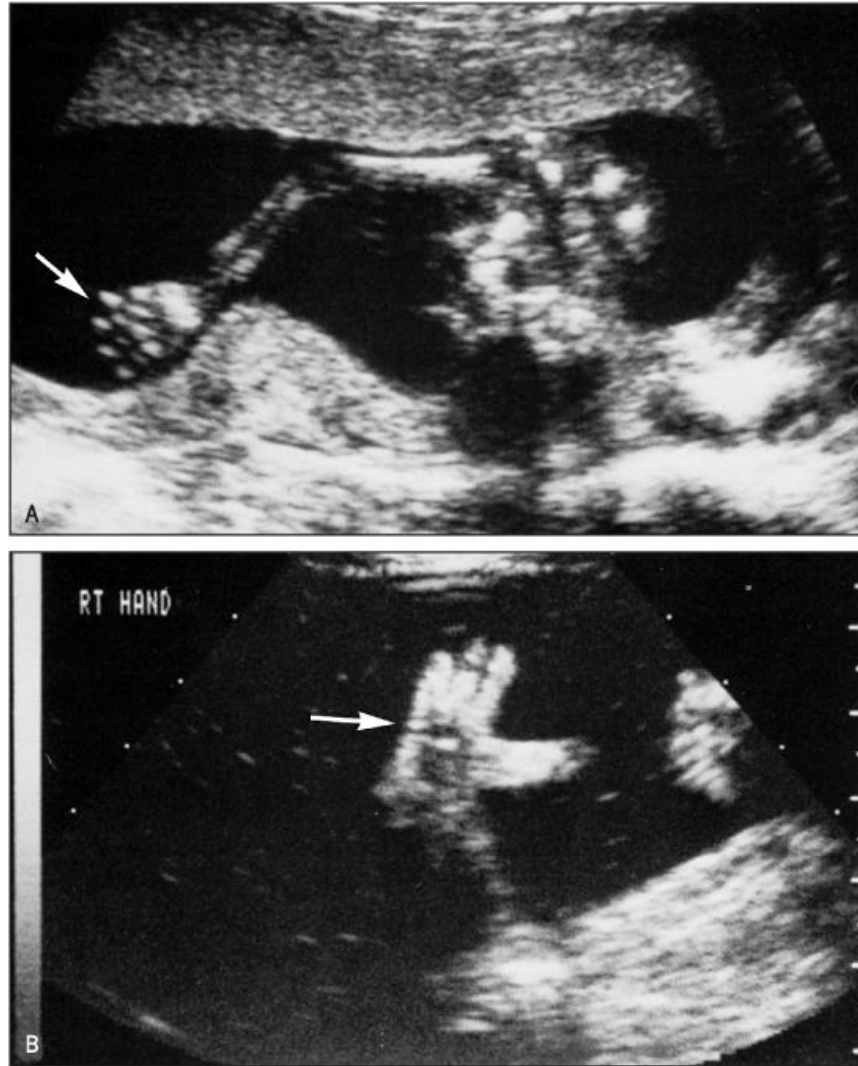
Μέθοδοι Προγεννητικής Διάγνωσης



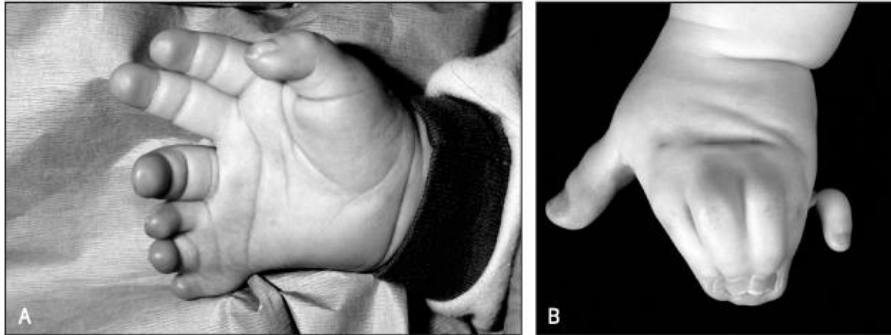
Εικόνα 15-4 ■ Μετρήσεις αυχενικής διαφάνειας σε ηλικία κύησης 11 εβδομάδων. Η αυχενική διαφάνεια είναι η σκούρα, υποηχογενής ζώνη κάτω από το δέρμα που παρατηρείται σε μία υπερηχογραφική "οβελιαία τομή" του εμβρύου· στο σχήμα σημειώνεται με τη διακεκομμένη γραμμή μεταξύ των δύο σημαδιών +. **A.** Αυχενική διαφάνεια 0,12 cm, σε ένα φυσιολογικό έμβρυο 11 εβδομάδων, τιμή ίση με τη μέση τιμή για ένα φυσιολογικό έμβρυο αυτής της ηλικίας. **B.** Αυξημένη αυχενική διαφάνεια 0,59 cm, περίπου 20 τυπικές αποκλίσεις πάνω από τη μέση τιμή, εύρημα που συμφωνεί με μία διάγνωση για σύνδρομο Down. (Με την άδεια: Evelyn M. Karson, Bethesda, Maryland).

Μέθοδοι Προγεννητικής Διάγνωσης

Εικόνα 15-6 ■ Υπερηχογράφημα χεριών (βέηη).
A. Φυσιολογικό έμβρυο. **B.** Έμβρυο με σύνδρομο Holt-Oram, μία αυτοσωματική επικρατής διαταραχή που εκδηλώνεται με συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς (συχνά με μεσοκοιλιακή και μεσοκοιλιακή επικοινωνία) και ποικίλες ανωμαλίες των άκρων λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο του μεταγραφικού παράγοντα TBX5. Παρατηρείστε ότι υπάρχουν τρία μόνο δάκτυλα και ο αντίχειρας, ο οποίος έχει ανώμαλο σχήμα (μεγάθος και παχύς) και θέση. (Με την άδεια: A. Τοί, Toronto General Hospital, Toronto, Canada).



Μέθοδοι Προγεννητικής Διάγνωσης...αν όχι τότε....



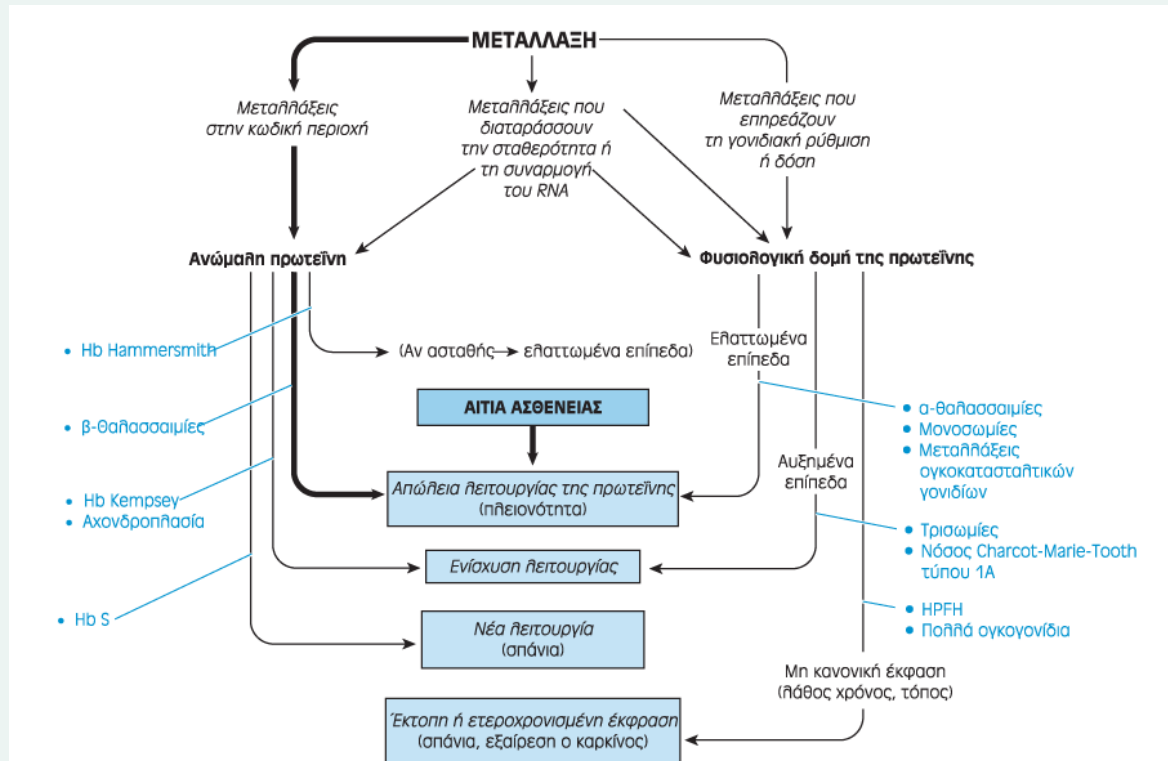
Εικόνα 14-1 ■ Πολυδακτυλία και συνδακτυλία. **A.** Πολυδακτυλία με ένθεση δακτύλου. Αυτός ο ασθενής έχει επταδακτυλία με ένθεση ενός δακτύλου στην κεντρική ακτίνα του χεριού και ένα υπεράρθρο μεταξονικό δάκτυλο. Κατά κανόνα, αυτή η δυσπλασία σχετίζεται με μετακάρπια συγχώνευση του τρίτου και τέταρτου δακτύλου. Η πολυδακτυλία με ένθεση δακτύλου είναι συχνή σε ασθενείς με σύνδρομο Pallister-Hall. **B.** Μεταξονική πολυδακτυλία με σοβαρή συνδακτυλία από το δεύτερο έως το πέμπτο δάκτυλο. Αυτός ο τύπος δυσπλασίας παρατηρείται σε ασθενείς με σύνδρομο κεφαλοπολυσυνδακτυλίας Greig. (Ευγενική προσφορά των εικόνων από την Dr. Leslie Biesecker, Bethesda, Maryland).



Εικόνα 14-2 ■ Παραμόρφωση γνωστή ως συγγενής αρθρογύπωση, η οποία παρατηρείται μαζί με μία κατάσταση γνωστή ως αμμοπλάσια. Υπάρχουν πολλαπλές, συμμετρικές μόνιμες συσπάσεις των αρθρώσεων λόγω ανώμαλης ανάπτυξης των μυών, η οποία οφείλεται σε σοβαρό περιορισμό του χώρου του εμβρύου σε μία εγκυμοσύνη με επιληκές λόγω ολιγοϋδράμιου. Η νοσηρότητα του ατόμου είναι συνήθως φυσιολογική και η ορθοπεδική αποκατάσταση των διαταραχών επιτυχής. (Ευγενική προσφορά της Judith Hall, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada).

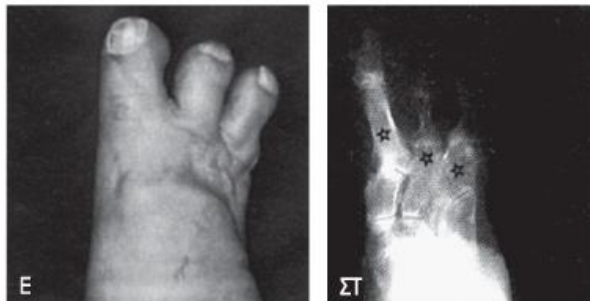
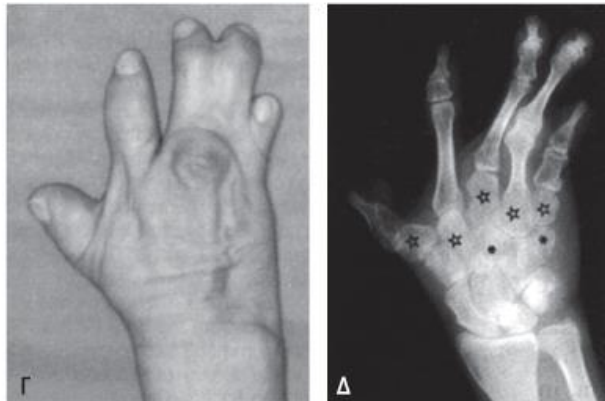
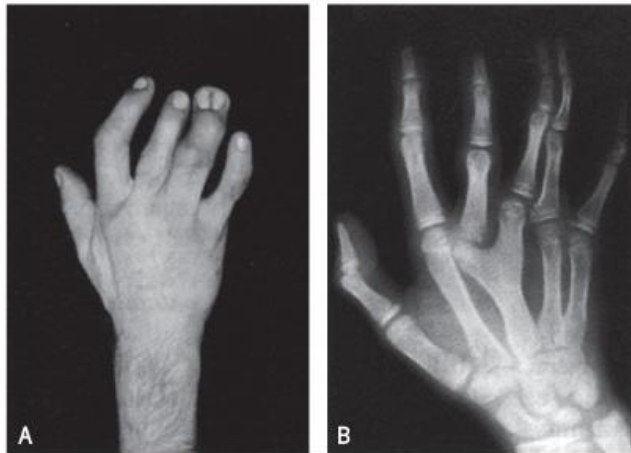
Μεταλλάξεις/Μεταλλαγές

- Κληρονομήσιμες μεταβολές (τυχαία) στο DNA που εντοπίζονται σε ένα γενετικό τόπο → η πηγή όλης της γενετικής ποικιλότητας



Εικόνα 11-1 ■ Γενική περιγραφή των μηχανισμών με τους οποίους οι μεταλλάξεις μπορούν να προκαλέσουν ένα νόσημα. Οι μεταλλάξεις στην κωδική περιοχή ενός γονιδίου οδηγούν σε δομικά ανώμαλες πρωτεΐνες που χαρακτηρίζονται από απώλεια ή ενίσχυση λειτουργίας ή έχουν αποκτήσει μια νέα ιδιότητα που προκαλεί νόσημα. Οι μεταλλάξεις σε μη κωδικές περιοχές ενός γονιδίου διακρίνονται σε δύο γενικές κατηγορίες: σε αυτές που αλλοιώνουν τη σταθερότητα ή τη συναρμογή του mRNA και σε αυτές που διαταράσσουν τα ρυθμιστικά στοιχεία ή τροποποιούν τη γονιδιακή δόση. Οι μεταλλάξεις στις ρυθμιστικές αλληλουχίες τροποποιούν τα επίπεδα έκφρασης του mRNA ή τη χρονική περίοδο ή τον κυτταρικό τύπο στον οποίο εκφράζεται το γονίδιο. Οι μεταλλάξεις εντός της κωδικής ή των ρυθμιστικών περιοχών, μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της ποσότητας της παραγόμενης πρωτεΐνης. *HPFH*: Κληρονομική διατήρηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης.

Μέθοδοι Προγεννητικής Διάγνωσης ...αν όχι τότε....



Εικόνα 14-17 ■ Μία ασυνήθιστη μετάλλαξη που οδηγεί σε ενίσχυση λειτουργίας του γονιδίου *HOXD13* οδηγεί σε παραγωγή μιας ανώμαλης πρωτεΐνης με αρνητικώς επικρατή επίδραση. Στις φωτογραφίες και ακτινογραφίες φαίνεται ο φαινότυπος της συνπολυδακτυλίας. **A** και **B**. Χέρι και ακτινογραφία ενός ατόμου ετερόζυγου για μια μετάλλαξη στο *HOXD13*. Παρατηρήστε τη διακλάδωση του μετακάρπιου III και το επιπλέον δάκτυλο IIIa. Η συνδακτυλία μεταξύ των δακτύλων έχει αποκατασταθεί εν μέρει με χειρουργικό διαχωρισμό των III και IIIa-IV. **Γ** και **Δ**. Χέρι και ακτινογραφία ενός ατόμου ομόζυγου για τη μετάλλαξη στο *HOXD13*. Παρατηρήστε τη συνδακτυλία μεταξύ των δακτύλων III, IV και V, την μετατροπή των μετακάρπιων I, II, III και V σε βραχεία οστά τύπου καρπιαίων (αστερίσκοι), τα δύο επιπρόσθετα καρπιαία οστά (κύκλοι) και τις μικρού μήκους δεύτερες φάλαγγες. Η κερκίδα, η ωλένη και τα εγγύς καρπιαία οστά φαίνονται φυσιολογικά. **Ε** και **ΣΤ**. Πόδι και ακτινογραφία του ίδιου ομόζυγου ατόμου. Παρατηρήστε το σχετικά φυσιολογικό μέγεθος του μεταταρσίου I, το μικρό μέγεθος του μεταταρσίου II και την αντικατάσταση των μεταταρσίων III, IV και V από ένα οστό που μοιάζει με ταρσισαίο (αστερίσκοι). (Ανατύπωση κατόπιν άδειας από: Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen B: Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in *HOXD13*. *Science* 272: 548-551, 1996. Copyright 1996, American Association for the Advancement of Science).

Μέθοδοι Προγεννητικής Διάγνωσης ...αν όχι τότε....



Εικόνα 14-19 ■ Ποικίλη εκφραστικότητα μίας μετάλλαξης στο γονίδιο Sonic hedgehog (*SHH*). Η μητέρα και η κόρη της φέρουν την ίδια παρερμνεύσιμη μετάλλαξη στο γονίδιο *SHH*. Η κόρη είναι σοβαρά προσβεβλημένη και εμφανίζει μικροκεφαλία, ανώμαλη ανάπτυξη του εγκεφάλου, υπερτελορισμό και υπερωϊοσχιστία, ενώ η μόνη εκδήλωση στη μητέρα είναι ο μοναδικός κεντρικός άνω κοπήρας. (Από: Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, et al.: Mutations in human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 14: 357-360, 1996. Copyright 1996, Macmillian Ltd).

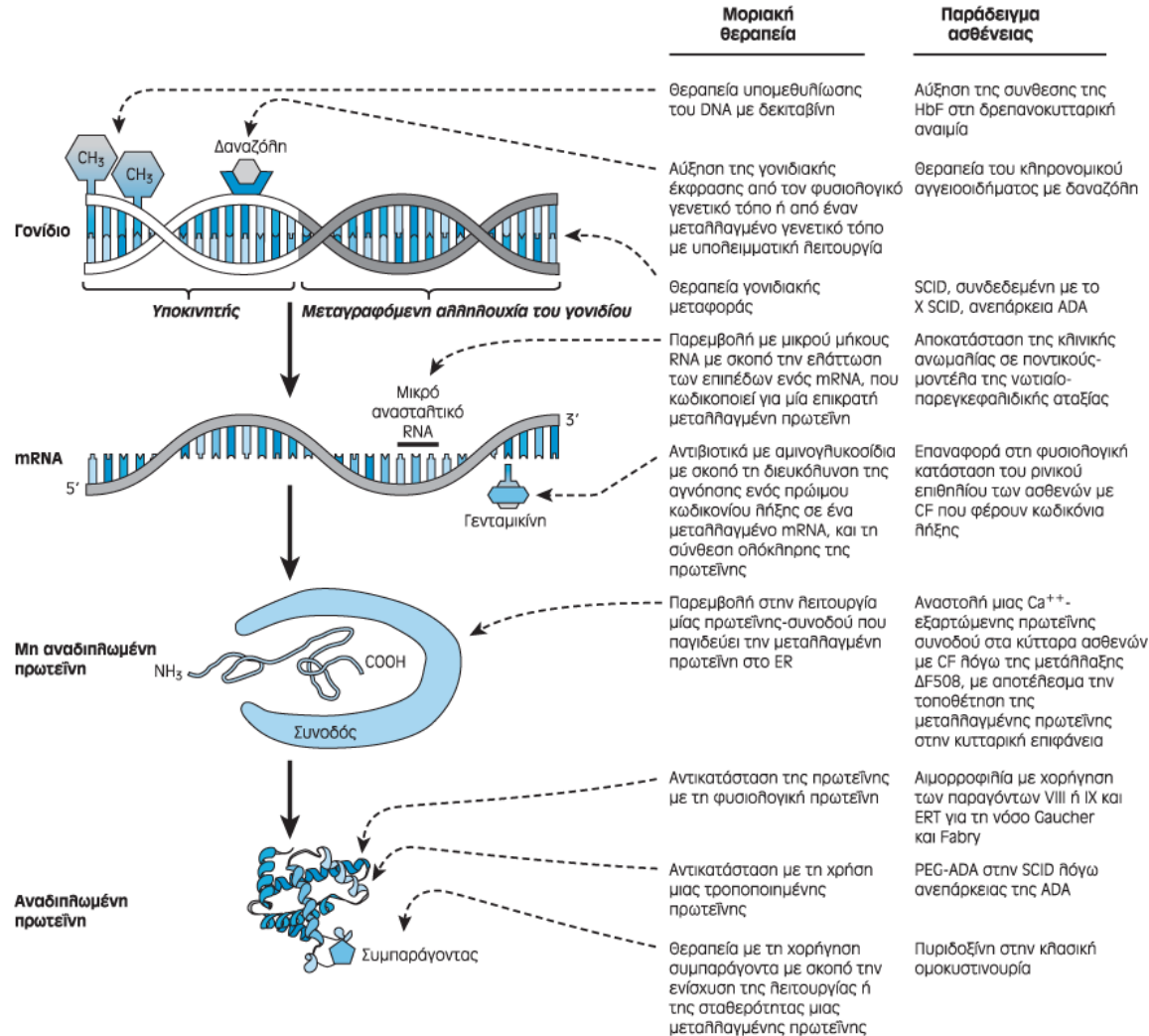
Μέθοδοι Προγεννητικής Διάγνωσης ...αν όχι τότε....



Εικόνα 14-22 ■ Ασθενείς με σύνδρομο Waardenburg τύπου I. **A.** Μητέρα και κόρη με τη χαρακτηριστική τούφα άσπρων τριχών στο πρόσθιο μέρος του κεφαλιού (Από: Partington MW: Arch Dis Child 34: 1542, 1959). **B.** Ένα δεκάχρονο αγόρι με συγγενή κώφωση και τη χαρακτηριστική τούφα άσπρων τριχών στο πρόσθιο μέρος του κεφαλιού (Από: DiGeorge AM, et al.: J Pediatr 57: 649, 1960.) **Γ.** Αδέλφια, ένα εκ των οποίων είναι κωφό. Δεν υπάρχει η χαρακτηριστική τούφα άσπρων τριχών στο πρόσθιο μέρος του κεφαλιού, αλλά το αγόρι (δεξιά) έχει ετεροχρωματικές ίριδες. Το σύνδρομο Waardenburg τύπου I προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο *PAX3*, που κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα που συμμετέχει στην ανάπτυξη της νευρικής ακροσφίας (Από: Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Philadelphia, WB Saunders, 1998).

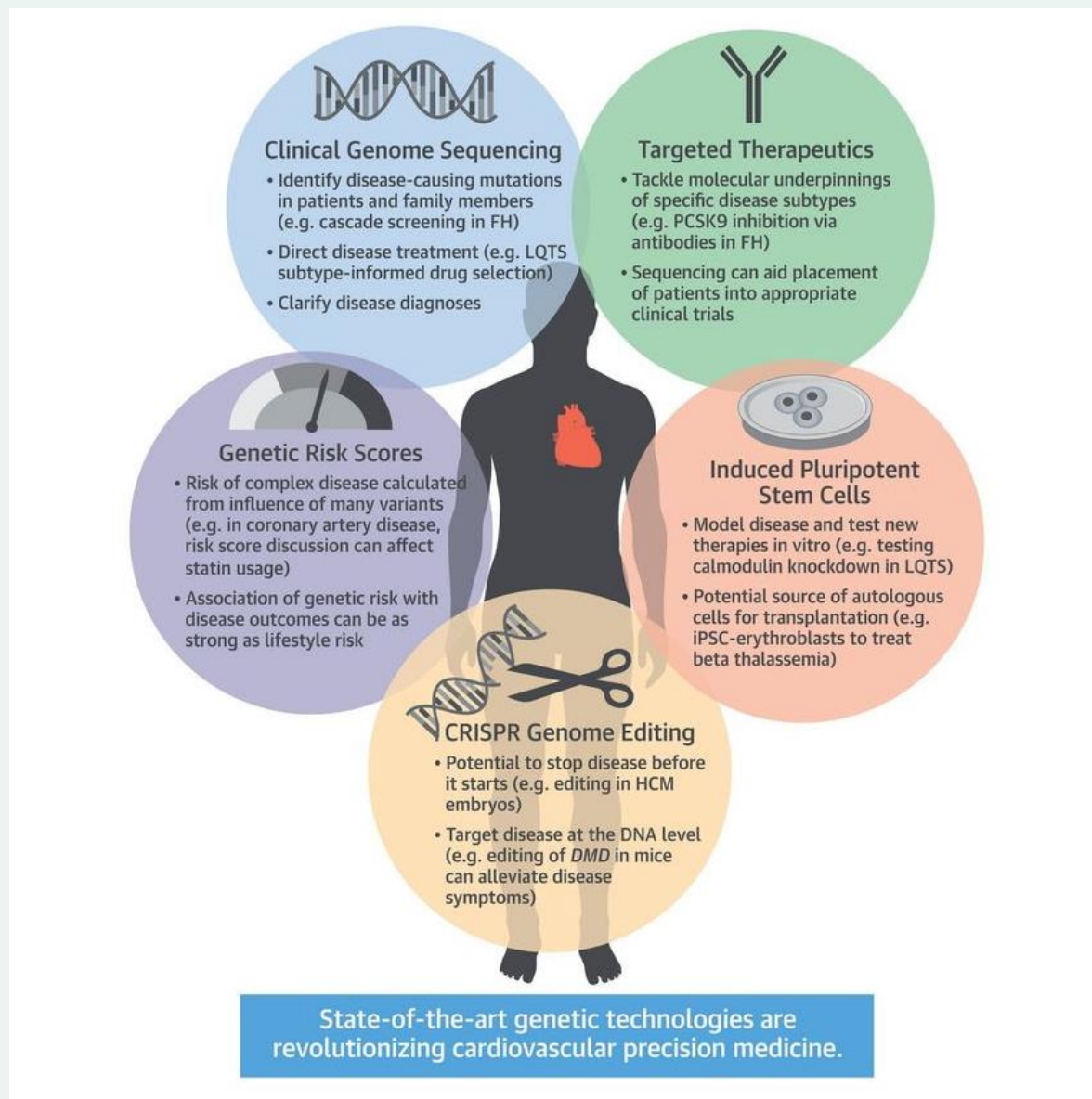
Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Η ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ



Εικόνα 13-6 ■ Η μοριακή αντιμετώπιση των κληρονομικών νοσημάτων. Κάθε μία από τις μοριακές θεραπείες περιγράφεται στο κείμενο. ADA: απαμίνωση της αδενοσίνης, CF: ινοκυστική νόσος, ER: ενδοπλασματικό δίκτυο, ERT: θεραπεία ενζυμικής αντικατάστασης, PEG: πολυαιθυλέν-γλυκόλη, SCID: βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια.

Εξατομικευμένη Γενετική Ιατρική – εύρος εφαρμογών





READ MORE

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Nussbaum RL, McInnes RR & Willard F.: Ιατρική Γενετική (7th ed., Εκδόσεις Πασχαλίδη)
- Korf BR.: Γενετική και Γονιδιωματική του Ανθρώπου (3th ed., Εκδόσεις Παρισιάνου).