



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΡΑΚΗΣ

DEMOCRITUS  
UNIVERSITY  
OF THRACE

**ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΕΠΙΛΕΓΟΜΕΝΟ ΜΑΘΗΜΑ**

**ΑΡΧΕΣ ΜΟΡΦΟΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ**

**ΔΙΔΑΣΚΩΝ**

**ΑΧΙΛΛΕΑΣ ΜΗΤΡΑΚΑΣ, PhD, MSc**

*Μοριακός Βιολόγος & Γενετιστής, Ειδίκευση στη Μοριακή Διαγνωστική*

*Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής*

**amitrak@med.duth.gr**



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ  
DEMOCRITUS UNIVERSITY OF THRACE

# ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ

## ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

### Μονογονιδιακά νοσήματα

# Μονογονιδιακά νοσήματα

- Νοσήματα όπου η αιτία τους είναι μετάλλαξη σε ένα ή σε μικρό αριθμό γονιδίων
- Η μετάλλαξη έχει ως αποτέλεσμα την τροποποίηση του γονιδιακού προϊόντος
- Η τροποποίηση οδηγεί, συνήθως, σε απώλεια της λειτουργίας του

# Μονογονιδιακά νοσήματα

- Τρόποι μεταβίβασης:
  - Αυτοσωμικός επικρατής
  - Αυτοσωμικός υπολειπόμενος
  - Φυλοσύνδετος επικρατής
  - Φυλοσύνδετος υπολειπόμενος

# Σύνδρομο Marfan-

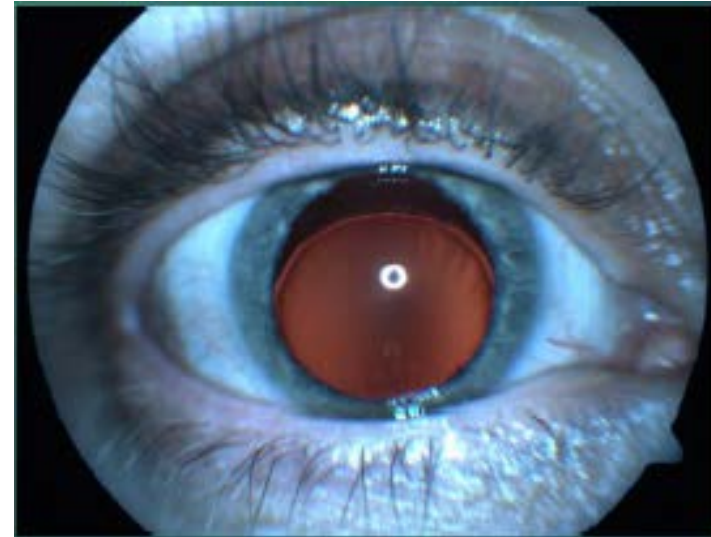
## Ένα παράδειγμα αυτοσωμικού επικρατούς χαρακτήρα

- Συχνότητα 1/3.000- 1/5.000 γεννήσεις
- Συστημική διαταραχή του συνδετικού ιστού
- Κλινική ετερογένεια
  - Υπερελαστικότητα, διαφανές δέρμα
  - Αραχνοδακτυλία
  - Μη φυσιολογικά αιμοφόρα αγγεία
  - Σκολίωση
  - Εκτοπία φακού
  - Χαλαρότητα αρθρώσεων



# Σύνδρομο Marfan- Ένα παράδειγμα αυτοσωμικού επικρατούς χαρακτήρα

- Συχνότητα 1/3.000- 1/5.000 γεννήσεις
- Συστημική διαταραχή του συνδετικού ιστού
- Κλινική ετερογένεια
  - Υπερελαστικότητα, διαφανές δέρμα
  - Αραχνοδακτυλία
  - Μη φυσιολογικά αιμοφόρα αγγεία
  - Σκολίωση
  - Εκτοπία φακού
  - Χαλαρότητα αρθρώσεων

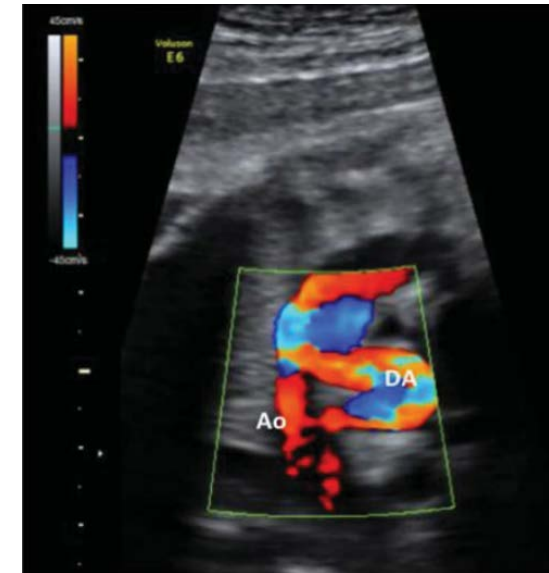


# Σύνδρομο Marfan- Ένα παράδειγμα αυτοσωμικού επικρατούς χαρακτήρα

- Συχνότητα 1/3.000- 1/5.000 γεννήσεις
- Συστημική διαταραχή του συνδετικού ιστού
- Κλινική ετερογένεια
- Κυριότερη αιτία η μετάλλαξη (25-35%) στο γονίδιο *FBN1* (extracellular matrix glycoprotein)
  - Μη φυσιολογική πρωτεΐνη
  - Μικρότερη πρωτεΐνη

# Σύνδρομο Marfan- Ένα παράδειγμα αυτοσωμικού επικρατούς χαρακτήρα

- Συχνότητα 1/3.000- 1/5.000 γεννήσεις
- Συστημική διαταραχή του συνδετικού ιστού
- Υπερηχογραφική ευρήματα:
  - Επιμηκυμένη αορτή
  - Διασταλμένος αρτηριακός πόρος

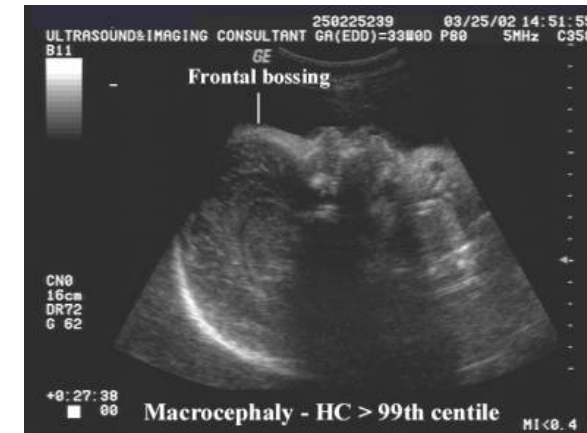




# Αχονδροπλασία-

## Ένα παράδειγμα αυτοσωμικού επικρατούς & θνησιγνόου χαρακτήρα

- Συχνότητα 1/10.000- 1/50.000 γεννήσεις
- Διαταραχή της ανάπτυξης
- Οδηγεί σε νανισμό
- Κυριότερη αιτία η μετάλλαξη (97%) στο γονίδιο *FGFR3* (chr 4) (p.Gly380Arg)
- Υπερηχογραφική διάγνωση:
  - Κοντά άνω και κάτω άκρα
  - Μεγάλο κεφάλι
  - Προεξοχή του μετώπου
  - Πιεσμένη ρινική κοιλότητα



# Αχονδροπλασία-

## Ένα παράδειγμα αυτοσωμικού επικρατούς & θνησιγνόου χαρακτήρα

- Κλινικά χαρακτηριστικά:
  - Κοντά άνω και κάτω άκρα
  - Βράχυνση των μακρών οστών
  - Λόρδωση...κ.α.
- Συσχέτιση με την ηλικία του πατέρα
- Σε ομόζυγη κατάσταση είναι θανατηφόρα



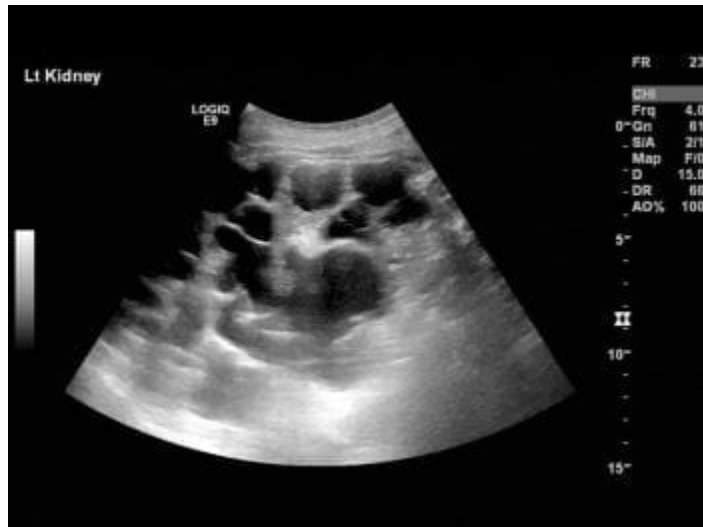
ΠΗΓΗ: Horton *et al.* (2007), *The lancet*

# Πολυκυστική νόσος των νεφρών- Ένα (τελευταίο) παράδειγμα αυτοσωμικού επικρατούς χαρακτήρα

- Συχνότητα 1/400-1.000
- Πολυσυστημική πάθηση των νεφρών
- Μεταλλάξεις στα *PKD1* και *PKD2* (77% & 15%, αντίστοιχα)
- Στο 8% των περιπτώσεων δεν έχει βρεθεί μετάλλαξη σε αυτά τα γονίδια
- Κλινική εικόνα
  - Κύστεις σε νεφρούς, ήπαρ, πάγκρεας
  - Φλεγμονή στα ουροφόρα σωληνάκια
  - Αιματουρία
  - Αιμορραγία στη νεφρική κύστη κ.α.

# Πολυκυστική νόσος των νεφρών- Ένα (τελευταίο) παράδειγμα αυτοσωμικού επικρατούς χαρακτήρα

- Υπερηχογραφική διάγνωση:
  - Διογκωμένοι νεφροί με πολλαπλές μικρές κύστες
  - Βλάβη στο ήπαρ



ΠΗΓΗ: Cnri Science Library

# Ερώτηση....

Αναφέρετε ασθένειες που συσχετίζονται με την ηλικία του πατέρα;

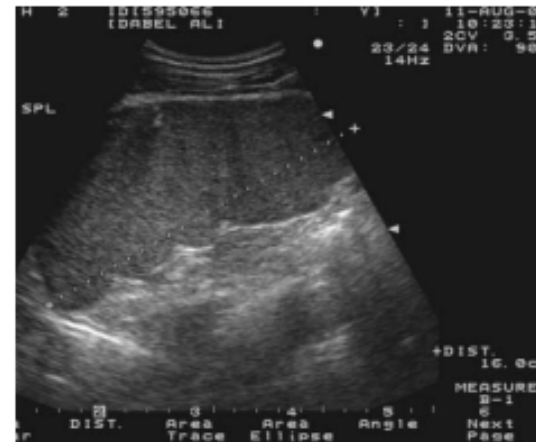
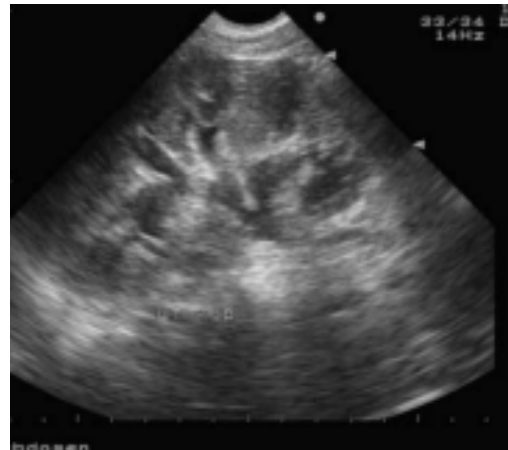


# Δρεπανοκυτταρική αναιμία- Παράδειγμα αυτοσωμικού υπολειπόμενου χαρακτήρα

- Εξαιρετικά υψηλή συχνότητα στην ισημερινή ζώνη της Αφρικής, Μεσογείου και Ινδία
- Αλλαγή του β Glu Val (A T)
- Αιμοσφαιρίνη HbS
- Κλινική εικόνα (ασθενείς)
  - Τα ερυθροκύτταρα αποκτούν σχήμα δρεπάνου
  - Καθυστέρηση στην ανάπτυξη (τα 2 πρώτα χρόνια)
  - Σπληνομεγαλία
  - Επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις
  - Αγγειακές αποφράξεις και επώδυνα εμφράγματα
  - Η λοίμωξη είναι η κύρια αιτία θανάτου

# Δρεπανοκυτταρική αναιμία- Παράδειγμα αυτοσωμικού υπολειπόμενου χαρακτήρα

- Κλινική εικόνα (ετεροζυγώτες)
  - Κλινικά φυσιολογικοί
  - Δρεπάνωση *in vitro* και *in vivo* σε υψόμετρο ή σε αεροπλάνο που ελαττώνεται η πίεση
  - Συχνότητα στους Αφροαμερικανούς 8%
  - Συχνότητα έως 25% στην κεντροδυτική Αφρική
- Υπεροχογραφική διάγνωση (μετά τη γέννηση):
  - Ανηχογενής περιοχή στους νεφρούς
  - Σπληνομεγαλία



ΠΗΓΗ: Attalia BI, (2010), *Journal of Diagnostic Medical Sonography*

# Ερώτηση....

Γιατί η δρεπανοκυτταρική αναιμία εμφανίζεται στη συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή; Γνωρίζετε άλλη ασθένεια με την ίδια κατανομή;



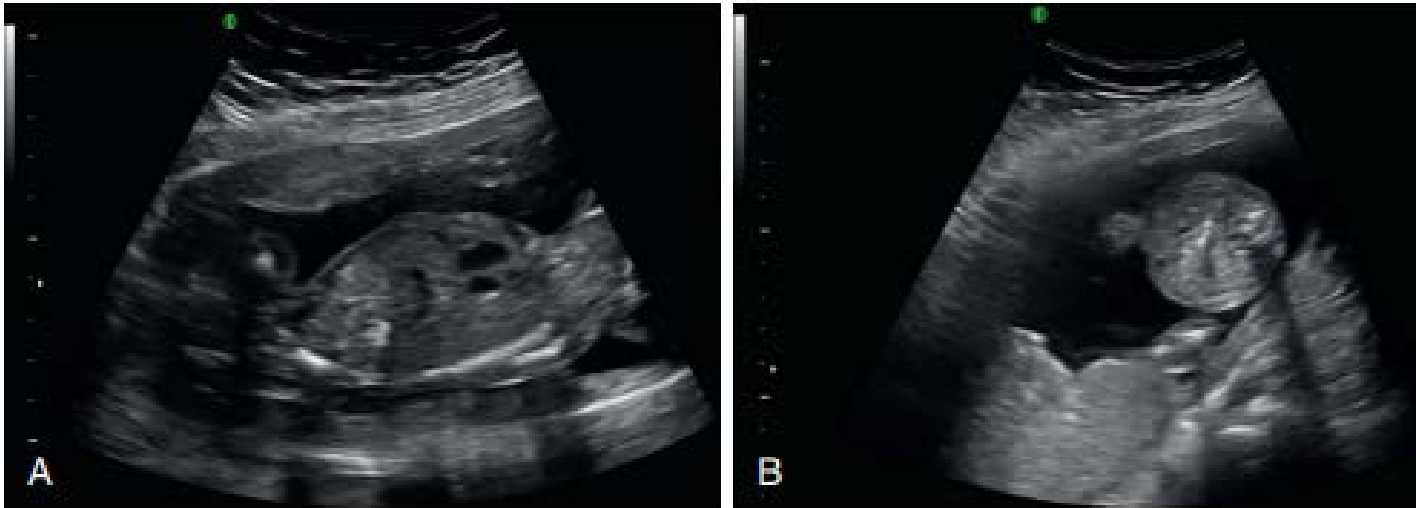


# Κυστική ίνωση- Ένα άλλο παράδειγμα αυτοσωμικού υπολειπόμενου χαρακτήρα

- Συχνότητα 1/3.200 στη λευκή φυλή (1/313 Hutterites in Alberta, 1/90.000 in Asian population of Hawaii)
- Μεγάλη ετερογένεια εξαιτίας πολλών αλληλομόρφων (CFTR)- Συχνότερη μετάλλαξη η ΔF508
- Κλινική εικόνα:
  - Προσβάλλονται οι πνεύμονες & η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος
  - Συσσώρευση παχύρευστων απεκκρίσεων (απουσία λιπάσης, θρυψίνης, χυμοθρυψίνης)
  - Θάνατος από πνευμονική ανεπάρκεια και λοιμώξεις
  - 15% των πασχόντων χαρακτηρίζονται πάσχοντες με παγκρεατική επάρκεια
  - Διάγνωση μετά από ευρήματα στους πνεύμονες και υψηλή συγκέντρωση Cl στον ιδρώτα

# Κυστική ίνωση- Ένα άλλο παράδειγμα αυτοσωμικού υπολειπόμενου χαρακτήρα

- Υπερηχογραφικά ευρήματα:
  - Φωτεινή απεικόνιση του εντέρου, όμοιο με το οστό (2<sup>ο</sup> τρίμηνο)
  - Ηχογενές μη διευρυμένο έντερο



ΠΗΓΗ: Goetzinger K. (2018), *Cystic Fibrosi*.

# Ερώτηση....

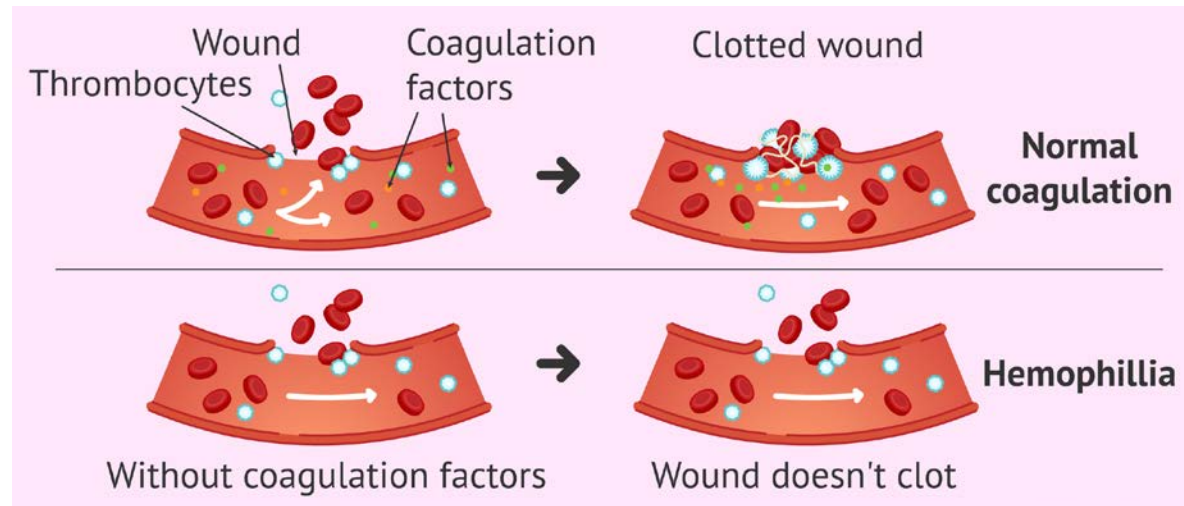
Γιατί η παρατηρείται τέτοια διαφορά στη συχνότητα σε διαφορετικούς πληθυσμούς;



# Αιμορροφιλία Α & Β- Παραδείγματα φυλοσύνδετου υπολειπόμενου χαρακτήρα

## Αιμορροφιλία Α

- Συχνότητα 1/5.000-10.000 (σε αγόρια που γεννιούνται)
- Απουσία του παράγοντα πήξης VIII
- Μετάλλαξη στο 22<sup>ο</sup> εξώνιο του γονιδίου (συνήθως αναστροφή 45%)



# Αιμορροφιλία A & B- Παραδείγματα φυλοσύνδετου υπολειπόμενου χαρακτήρα

## Αιμορροφιλία B

- Συχνότητα Αιμορροφιλία B 1/30.000 (σε αγόρια που γεννιούνται)
- Συνήθως σημειακές μεταλλάξεις

# Αιμορροφιλία A & B- Παραδείγματα φυλοσύνδετου υπολειπόμενου χαρακτήρα

## Αιμορροφιλία A & B

- Κλινική εικόνα:
  - Αιμορραγία των μαλακών ιστών
  - Αιμορραγία στον ομφάλιο λώρο
  - Εκτεταμένη αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση ή τραύμα



# Σύνδρομο Rett

## Παραδείγματα φυλοσύνδετου επικρατούς χαρακτήρα

- Συχνότητα 1/10.000-23.000 (σε κορίτσια)
- Απώλεια λειτουργίας του γονιδίου *MECP2*
- Κλινική εικόνα:
  - Μικρότερο εγκέφαλο με φυσιολογική δομή
  - Δεν υπάρχει απώλεια νευρώνων (δε θεωρείται νευροεκφυλιστική νόσος)
  - Οι νευρώνες είναι μικρότερη και πιο στενά «πακεταρισμένοι»
  - Επιβράδυνση της ανάπτυξης
  - Απώλεια κινητικότητας ή λειτουργικότητας στα χέρια, Ξεχωριστές κινήσεις των χεριών
  - Επιληπτικές κρίσεις
  - Μαθησιακά προβλήματα

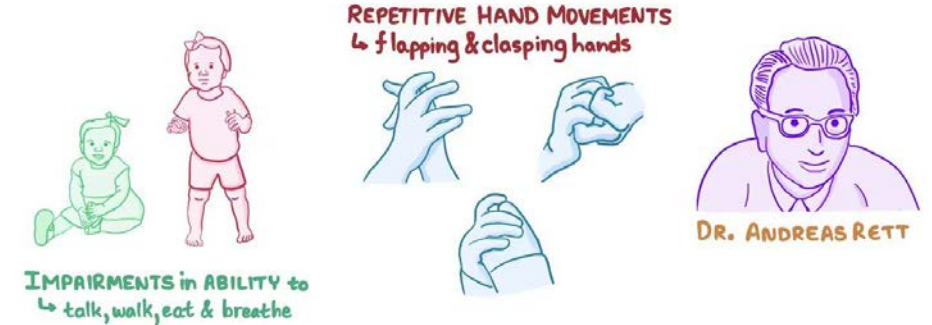
# Σύνδρομο Rett

## Παραδείγματα φυλοσύνδετου επικρατούς χαρακτήρα

- Συχνότητα 1/10.000-23.000 (σε κορίτσια) (εξαιρετικά σπάνια σε αγόρια)
- Απώλεια λειτουργίας του γονιδίου *MECP2*
- Κλινική εικόνα:
  - Μικρότερο εγκέφαλο με φυσιολογική δομή
  - Δεν υπάρχει απώλεια νευρώνων (δε θεωρείται νευροεκφυλιστική νόσος)
  - Οι νευρώνες είναι μικρότερη και πιο στενά «πακεταρισμένοι»
  - Επιβράδυνση της ανάπτυξης
  - Απώλεια κινητικότητας ή λειτουργικότητας στα χέρια, Ξεχωριστές κινήσεις των χεριών
  - Επιληπτικές κρίσεις
  - Μαθησιακά προβλήματα

### RETT SYNDROME

↳ RARE NEUROLOGICAL DISORDER - YOUNG GIRLS





# Σύνδρομο Rett

## Παραδείγματα φυλοσύνδετου επικρατούς χαρακτήρα

- Συχνότητα 1/10.000-23.000 (σε κορίτσια) (εξαιρετικά σπάνια σε αγόρια)
- Απώλεια λειτουργίας του γονιδίου *MECP2*
- Διάγνωση:
  - Υπερχογραφικά → μόνο ενδείξεις
  - Γενετικός έλεγχος
  - Συνήθως η διάγνωση γίνεται 6-8 μήνες μετά τη γέννηση



# Ερώτηση....

Τι είναι αυτό που προσδιορίζει μία ασθένεια: η μοριακή βάση ή η κλινική εικόνα;



Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας!!!



**29 FEBRUARY**  
**IS RARE DISEASE DAY**

Raising awareness and generating change for the 300 million people worldwide living with a rare disease, their families and carers.

**84** DAYS TO GO