



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

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

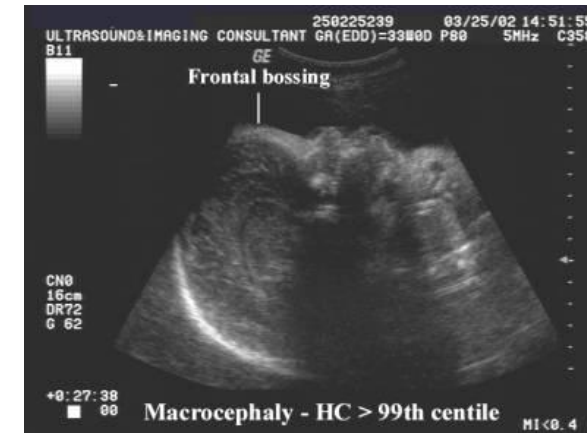
Σύνδρομο Marfan- Ένα παράδειγμα αυτοσωμικού επικρατούς χαρακτήρα

- 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 & θνησιγόνου 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 & θνησιγόνου 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 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 χαρακτήρα

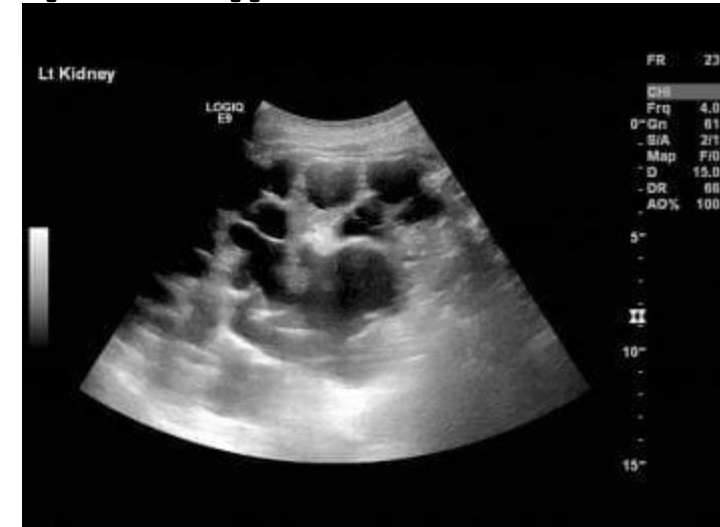
Τύπος	Κληρονομικότητα	Έναρξη συμπτωμάτων	Παρατήρηση
ADPKD (Αυτοσωμική επικρατής)	Από έναν γονέα	Ενήλικες (20-40 ετών)	Ο πιο συχνός τύπος (~90%)
ARPKD (Αυτοσωμική υπολειπόμενη)	Από δύο φορείς	Νεογνά / Παιδική ηλικία	Πιο σοβαρή – συχνά πρώιμη νεφρική ανεπάρκεια

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

- Οι νεφροί είναι πολύ μεγάλοι και γεμάτοι μικρές κύστες.
- Πολλές φορές επηρεάζεται και το ήπαρ, με ανάπτυξη ίνωσης.
- Μπορεί να υπάρχει αναπνευστική δυσχέρεια, επειδή οι διογκωμένοι νεφροί πιέζουν το διάφραγμα και δεν μπορεί να αναπτυχθεί σωστά ο πνεύμονας πριν τη γέννηση (σύνδρομο Potter).

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

- Υπερηχογραφική διάγνωση:
 - **Μέγεθος Νεφρών**
 - Διευρυμένοι
 - **Ηχογένεια Νεφρικού Παρεγχύματος**
 - Οι νεφροί εόιναι υπερηχογενείς (λευκοί) & ομοιογενείς
 - **Απουσία ή μειωμένο αμνιακό υγρό**
 - Εμφανίζεται ολιγοϋδροάμνιο
 - **Ουροδόχος κύστη**
 - Μικρή ή δύσκολα ορατή
 - **Άλλες παρατηρήσεις**
 - Πιθανή διόγκωση στο ήπαρ
 - Εκτίμηση για δυσπλασίες άκρων/προσωπου



Ερώτηση....

Αναφέρετε ασθένειες που συσχετίζονται με την ηλικία του πατέρα;



Ερώτηση....

Αναφέρετε ασθένειες που συσχετίζονται με την ηλικία του πατέρα;

1. **Autism Spectrum Disorders (ASD) ?**
2. **Schizophrenia ?**
3. **Bipolar Disorder ?**
4. **Achondroplasia**
5. **Congenital Heart Defects**
6. **Cancers (e.g., Leukemia)**
7. **Reduced Fertility ?**
8. **Intellectual Disabilities and Cognitive Impairments**

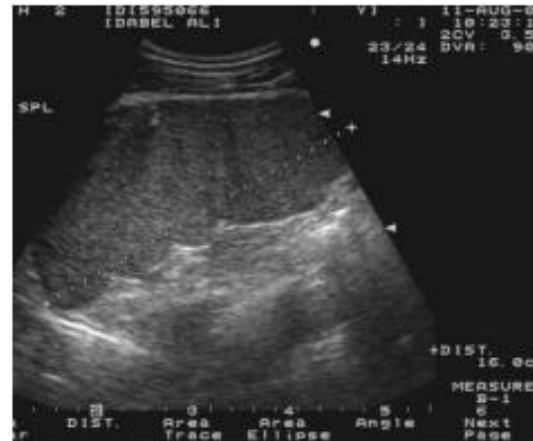


Δρεπανοκυτταρική αναιμία- Παράδειγμα αυτοσωμικού υπολειπόμενου χαρακτήρα

- Εξαιρετικά υψηλή συχνότητα στην ισημερινή ζώνη της Αφρικής, Μεσογείου και Ινδία
- Αλλαγή του β Glu $\rightarrow$ Val (A $\rightarrow$ 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;



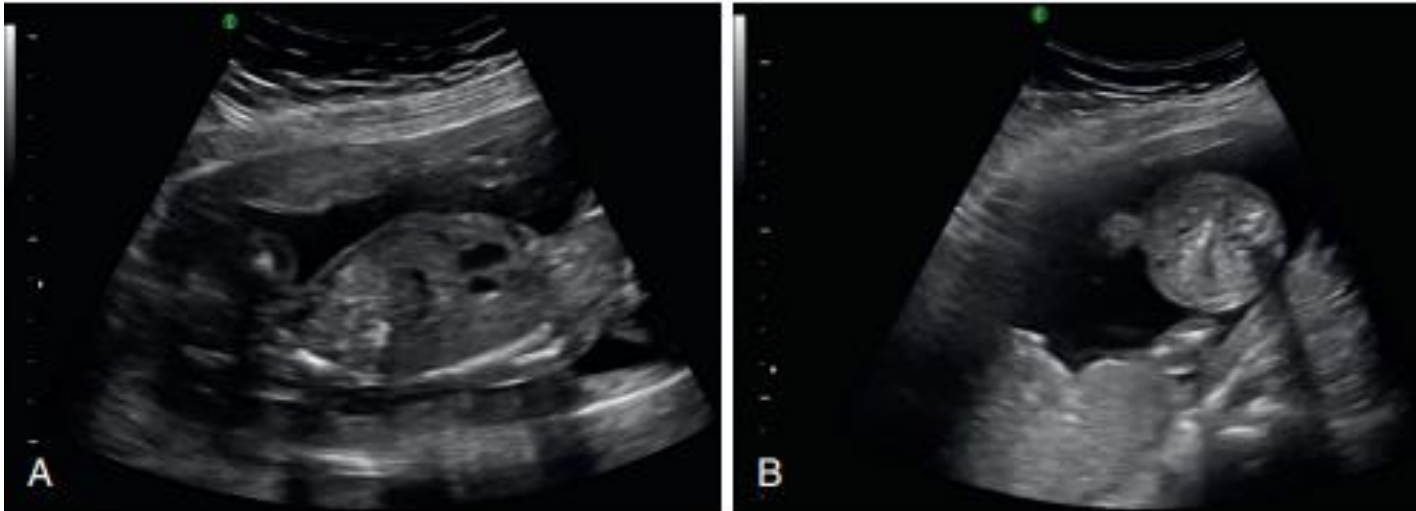
Κυστική ίνωση-

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
 - Συσώρευση 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^ο τρίμηνο)
 - Ηχογενές μη διευρυμένο έντερο



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

Ερώτηση....

Γιατί παρατηρείτε τέτοια διαφορά στη συχνότητα σε διαφορετικούς πληθυσμούς (1/313 Hutterites in Alberta, 1/90.000 in Asian population of Hawaii);



Ερώτηση....

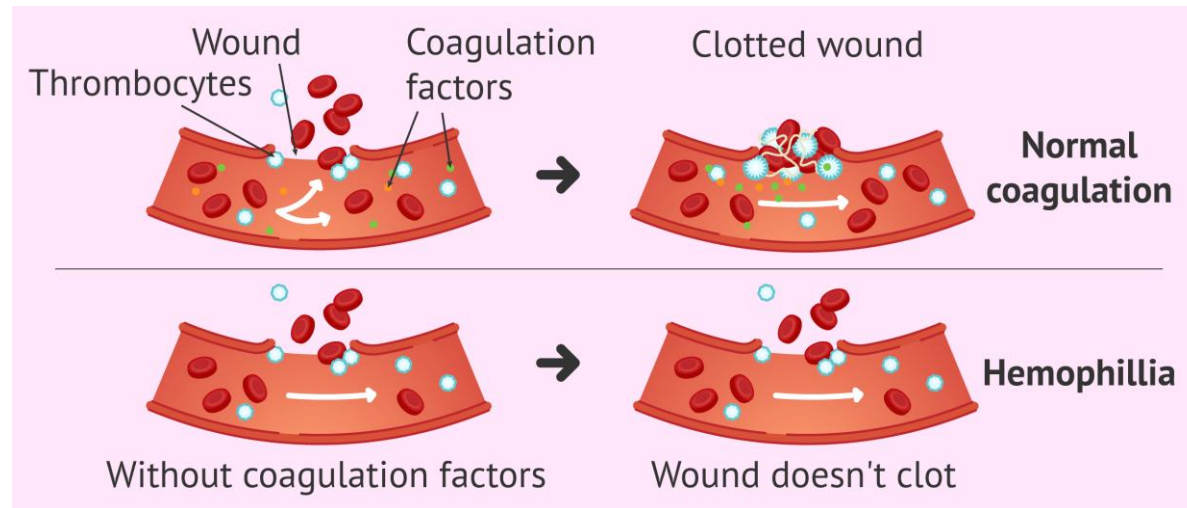
Γιατί παρατηρείτε τέτοια διαφορά στη συχνότητα σε διαφορετικούς πληθυσμούς (1/313 Hutterites in Alberta, 1/90.000 in Asian population of Hawaii);



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^ο 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

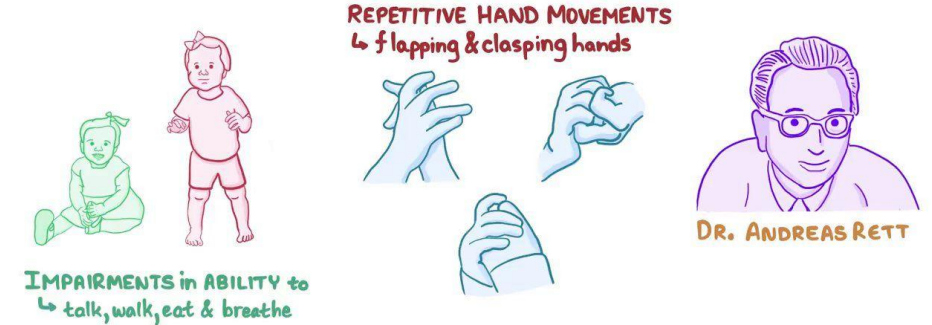
Σύνδρομο Rett

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 νό
 - 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!!!

28 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.

113 DAYS
TO GO