

Γενετικά νοσήματα

Υπενθύμιση βασικών εννοιών

An **allele** is one of a series of alternative forms (genotypes) at a specific region of a chromosome (locus). At the DNA level, different **alleles** have different base sequences.

Allelic heterogeneity refers to the common occurrence of multiple pathogenic variants in one gene that all result in the same disease or syndrome. As an example, more than 2000 variants in the **C**ystic **F**ibrosis **T**ransmembrane conductance/**α**γωγιμότητα **R**egulator (**CFTR**) gene cause cystic fibrosis.

Ως **ευπλοειδία** ορίζεται οποιοσδήποτε αριθμός χρωμοσωμάτων είναι ακριβές πολλαπλάσιο του αριθμού χρωμοσωμάτων που υπάρχει σε έναν φυσιολογικό απλοειδή γαμέτη (ένας ανθρώπινος φυσιολογικός γαμέτης περιέχει 23 χρωμοσώματα). Όπως ήδη αναφέρθηκε, ο ανθρώπινος οργανισμός είναι διπλοειδής με κάθε φυσιολογικό ευπλοειδικό σωματικό του κύτταρο να περιέχει 46 χρωμοσώματα.

An **euploid** human karyotype has 46 chromosomes. **Aneuploidy** — The state of having an abnormal number of chromosomes (;). **Aneuploidy** can affect the entire somatic cell population, as in trisomy 21, or it can affect a subset of cells, as in a tumor.

Αν γίνει γονιμοποίηση ωαρίου με 2 σπερματοζωάρια θα προκύψουν παθολογικοί καρυότυποι (69XXX, 69XXY, 69XYX) ενώ αν γονιμοποιηθεί ωάριο χωρίς γενετικό υλικό με ένα σπερματοζωάριο που διπλασιάζεται θα προκύψει αρχικό κύτταρο με καρυότυπο 46XX ή 46YY που θα περιέχει γενετικό υλικό μόνο πατρικής προέλευσης (όπως παρατηρείται στην υδατιδώδη μύλη).

1. ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

Μετά από μια αρχική φάση κυτταρικής ηρεμίας (την **G0**), αν υπάρξει διέγερση του κυττάρου (από ορμόνες και αυξητικούς παράγοντες), ξεκινά ο κυτταρικός κύκλος που περιλαμβάνει, κατά τη χρονική σειρά που συμβαίνουν, τις εξής 4 φάσεις: **G1**, **S**, **G2** και **M**. Ο κυτταρικός κύκλος ρυθμίζεται από διάφορους παράγοντες και γονίδια, όπως το p53 και το p21 (Dai et al 2003, Kaneuchi et al 2003). Τα τελικά διαφοροποιημένα (terminally differentiated) κύτταρα δεν ξαναεισέρχονται σε κυτταρικό κύκλο.

Στη φάση **G1** παρατηρείται έντονη βιοσυνθετική δραστηριότητα ενζύμων και πρωτεϊνών, απαραίτητων για τη σύνθεση του DNA.

Στη φάση **S** γίνεται διπλασιασμός του DNA.

Στη φάση **G2**, όπως και στην G1, παρατηρείται επίσης έντονη βιοσυνθετική δραστηριότητα που σκοπεύει στην επιδιόρθωση των λαθών από τον διπλασιασμό του DNA. Τα λάθη αυτά γίνονται κατά την τοποθέτηση των βάσεων στην καινούργια αλυσίδα. Η ικανότητα επιδιόρθωσης των λαθών του DNA κληρονομείται σε ειδικά γονίδια. Αν για οποιονδήποτε λόγο δεν γίνει δυνατή η επιδιόρθωση των λαθών του DNA, θα παρατηρηθούν μεταλλάξεις γονιδίων και διαταραχή της φυσιολογικής κυτταρικής λειτουργίας. Τα προηγούμενα μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη πιθανότητα καρκινογένεσης.

... **ανευπλοειδίες** (όπου ο αριθμός των χρωμοσωμάτων δεν είναι ακριβές **πολλαπλάσιο του απλοειδούς**), με χαρακτηριστικά παραδείγματα, τις τρισωμίες (π.χ. 21, 18, 13) ή μονοσωμίες (π.χ. XO/σύνδρομο Turner).

5η έκδοση

ISBN: 978-618-84118-3-8

© 2020

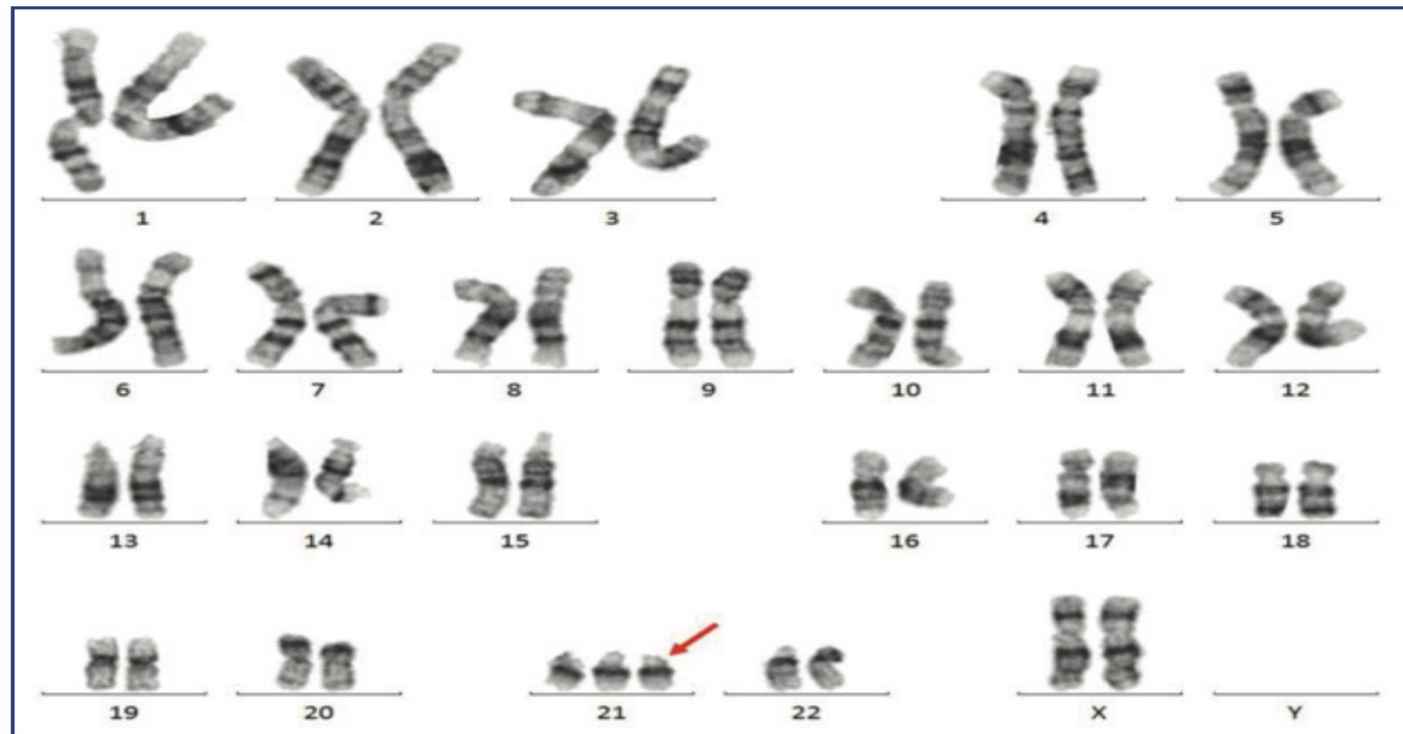
Γ. Μ. Ιατράκης

Εκδόσεις **Desmos Digital**

Ε. Γιάνναρη 5 118 53

ΑΘΗΝΑ

Aneuploidy — *The state of having an abnormal number of chromosomes* (ακριβές;* [βλέπε επόμενη διαφάνεια]). An euploid human karyotype has 46 chromosomes. Aneuploidy can affect the entire somatic cell population, as in trisomy 21, or it can affect a subset of cells, as in a tumor. UpToDate 2022



*Διαφορετικές έννοιες

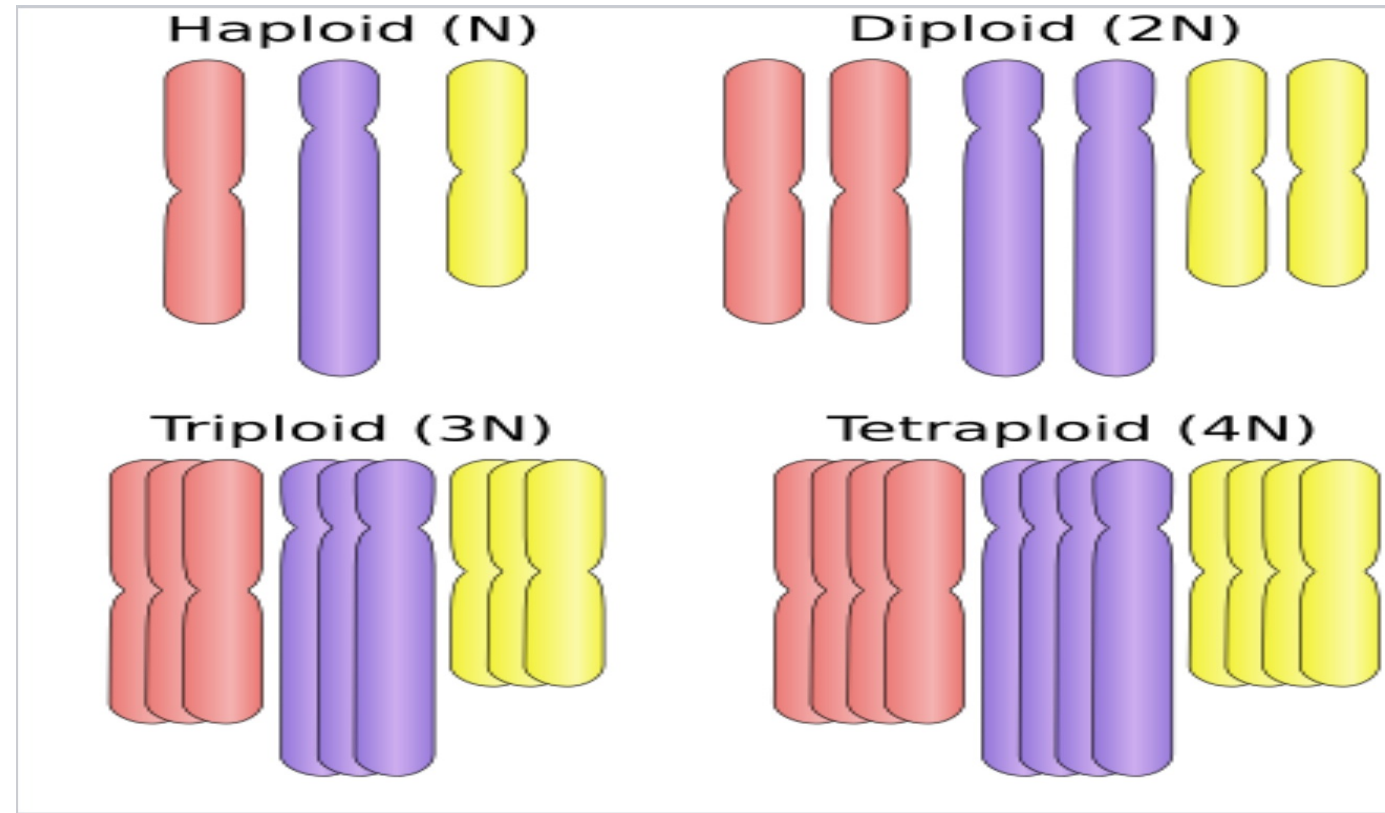
...ανευπλοειδίες (όπου ο αριθμός των χρωμοσωμάτων δεν είναι ακριβές πολλαπλάσιο του απλοειδούς), με χαρακτηριστικά παραδείγματα, τις τρισωμίες (π.χ. 21, 18, 13) ή μονοσωμίες (π.χ. XO/σύνδρομο Turner).

5η έκδοση
ISBN: 978-618-84118-3-8

© 2020

Γ. Μ. Ιατράκης
Εκδόσεις **Desmos Digital**
Ε. Γιάνναρη 5 118 53
ΑΘΗΝΑ

Polyploidy is a condition in which the cells of an organism have more than one pair of (homologous) chromosomes.



abcdefghijklmnop **p**qrst **u**vw **x**yz

Epistasis — The process by which variations at two or more genetic loci interact to produce phenotypes different from the individual effects of each variant. This process is often referred to as either a gene-gene interaction or a genetic modifier effect.

Eucaryotic (missing)

Euploidy (missing)

Exome — The portion of the genome that consists of exons.

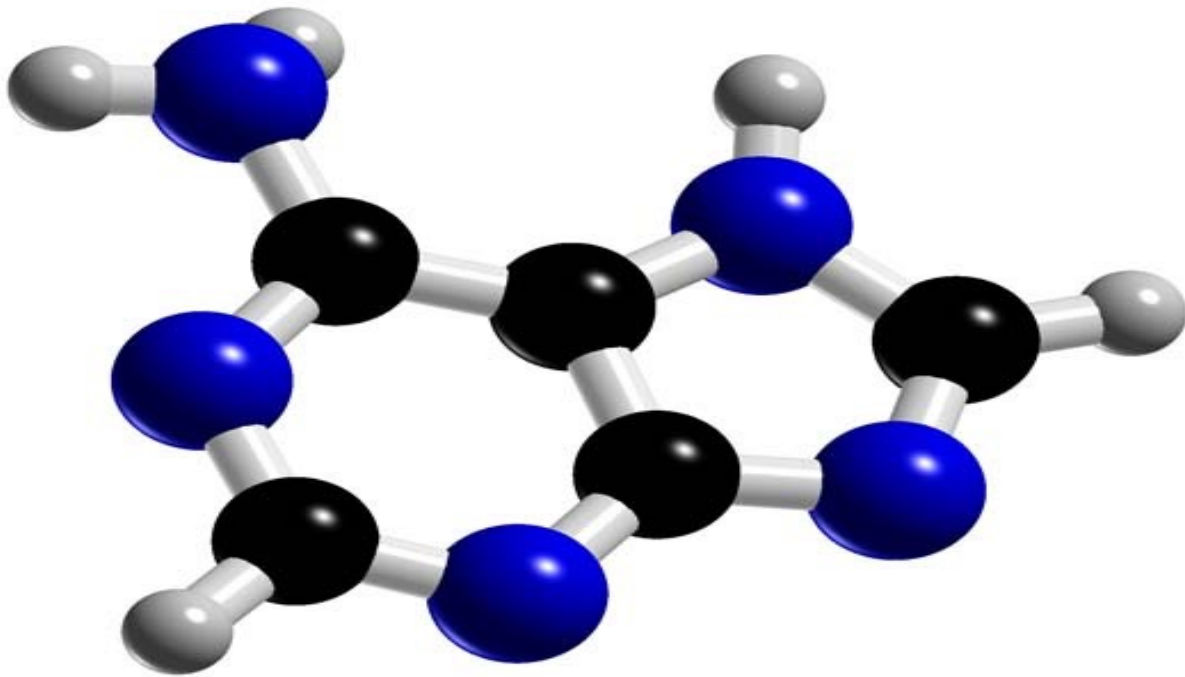
ADENINE: C₅H₅N₅

THYMINE: C₅H₆N₂O₂

CYTOSINE: C₄H₅N₃O₁

GUANINE: C₅H₅N₅O₁

Αδενίνη



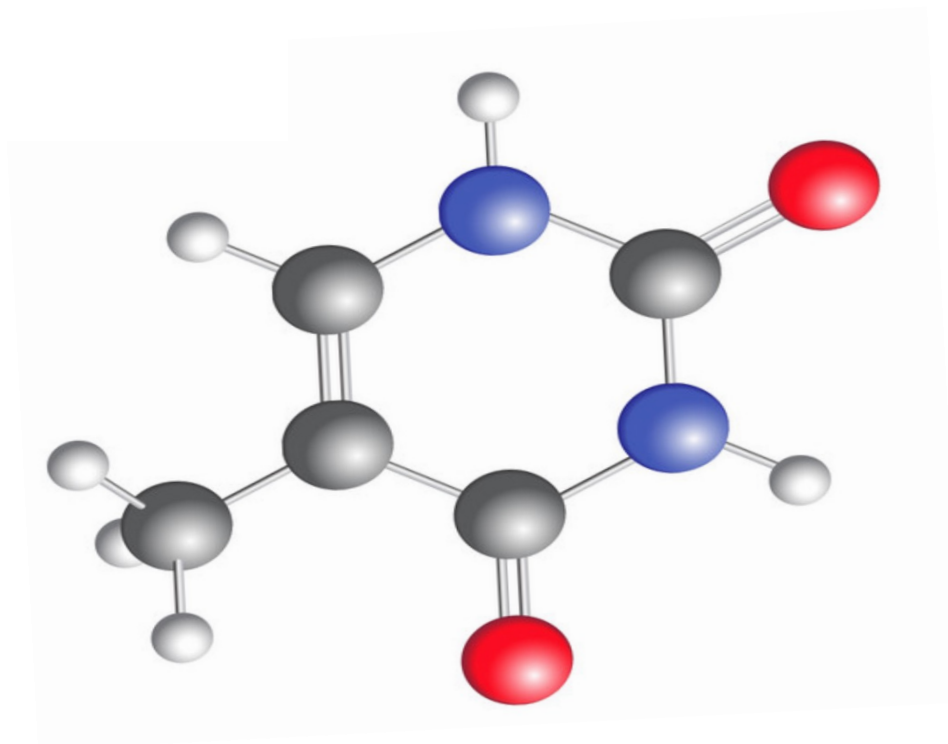
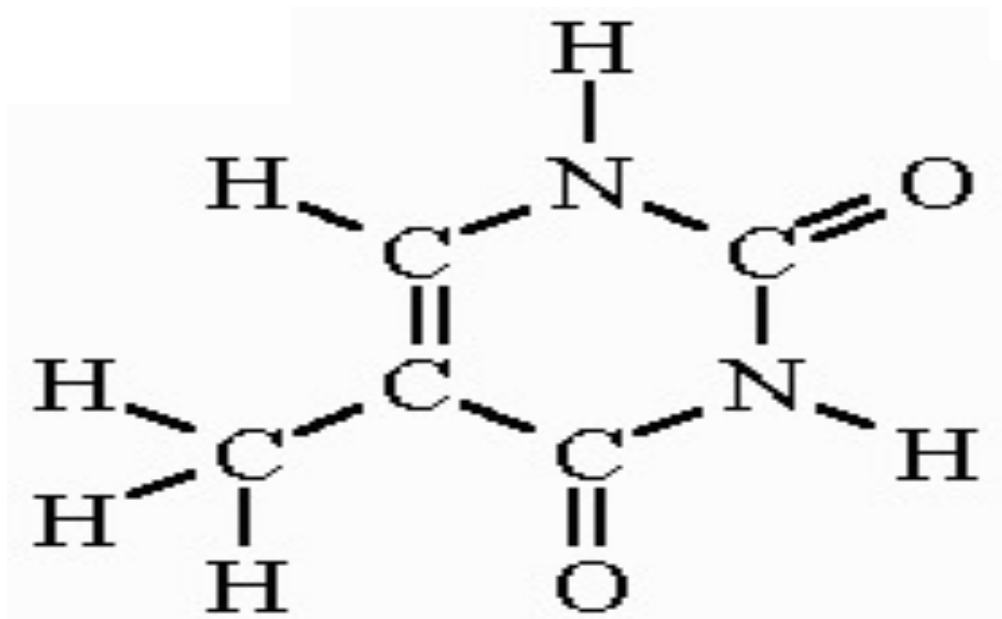
ADENINE: C₅H₅N₅

THYMINE: C₅H₆N₂O₂

CYTOSINE: C₄H₅N₃O₁

GUANINE: C₅H₅N₅O₁

Θυμίνη



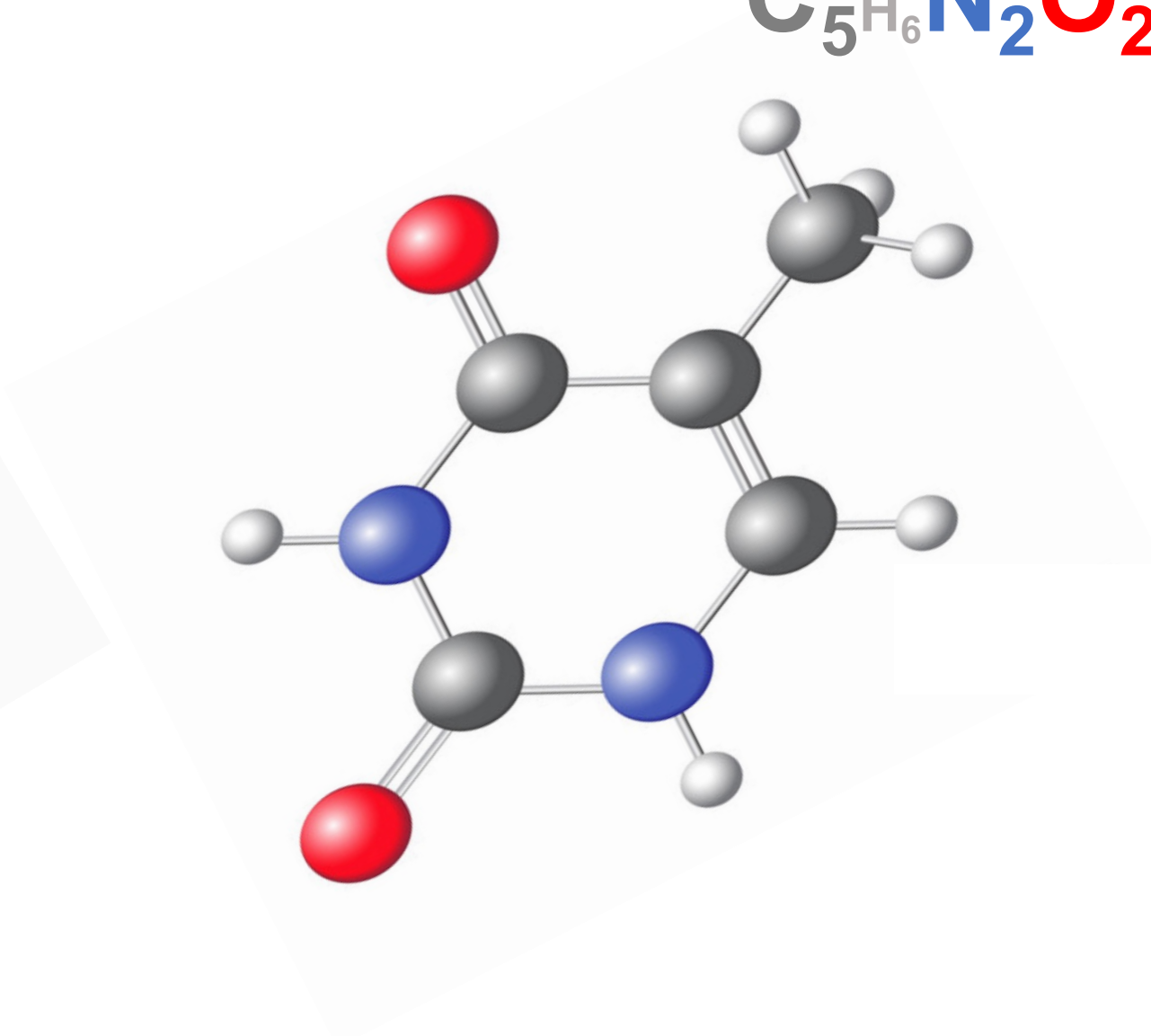
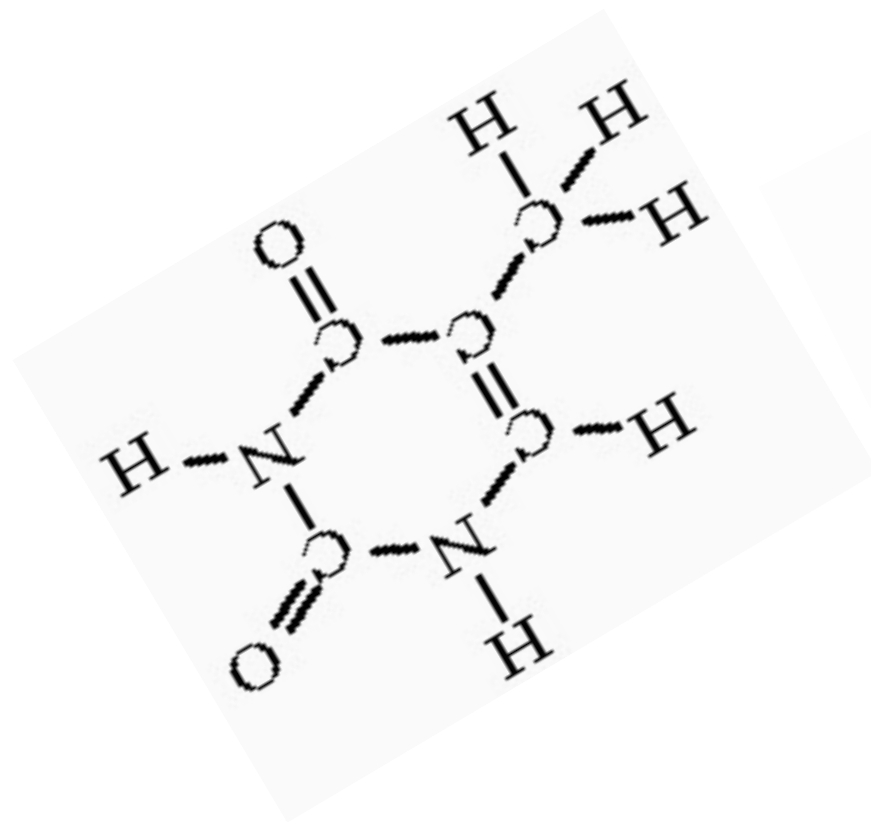
ADENINE: C₅H₅N₅

THYMINE: C₅H₆N₂O₂

CYTOSINE: C₄H₅N₃O₁

GUANINE: C₅H₅N₅O₁

Θυμίνη



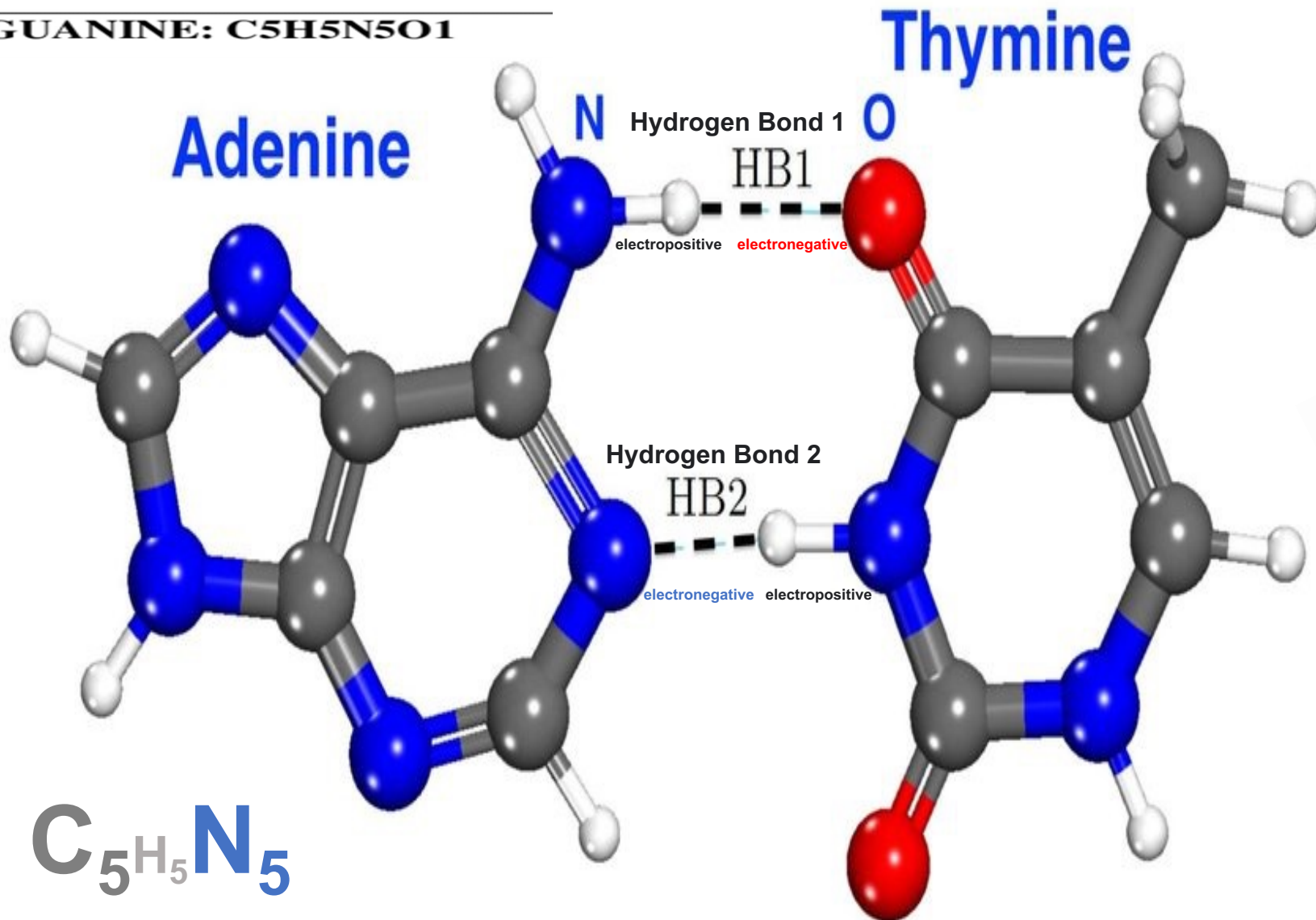
ADENINE: C₅H₅N₅

THYMINE: C₅H₆N₂O₂

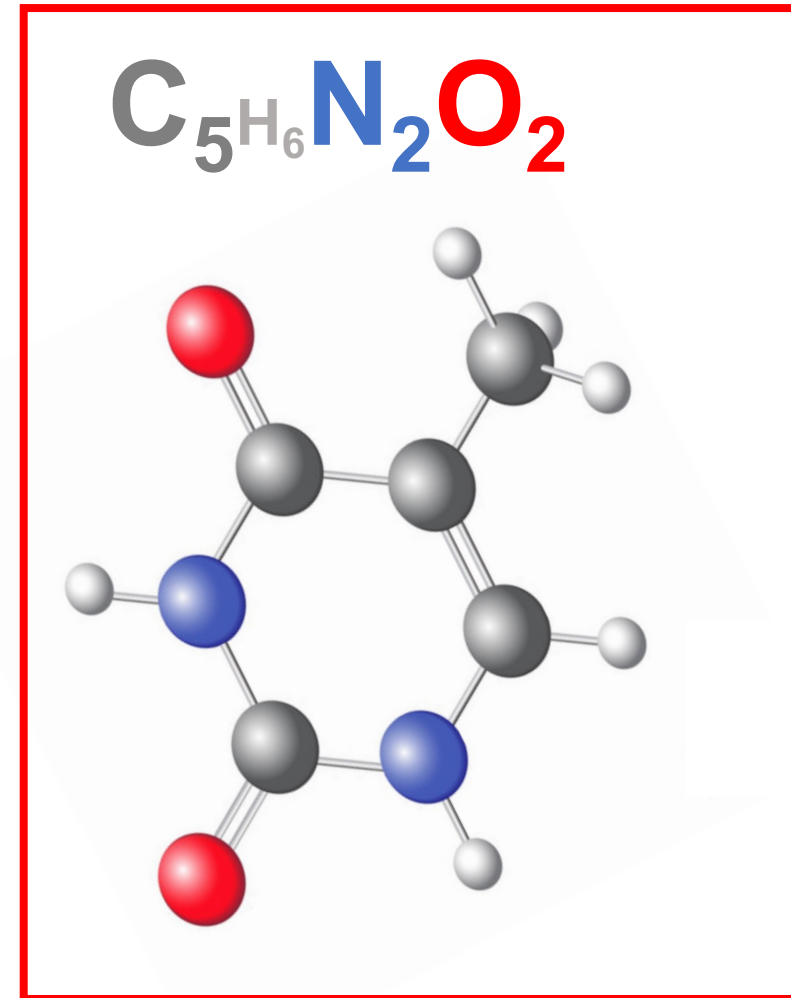
CYTOSINE: C₄H₅N₃O₁

GUANINE: C₅H₅N₅O₁

It results from the attractive force between a hydrogen atom bonded to a very **electronegative** atom such as **O**



It results from the attractive force between a hydrogen atom bonded to a very electronegative atom such as **N**



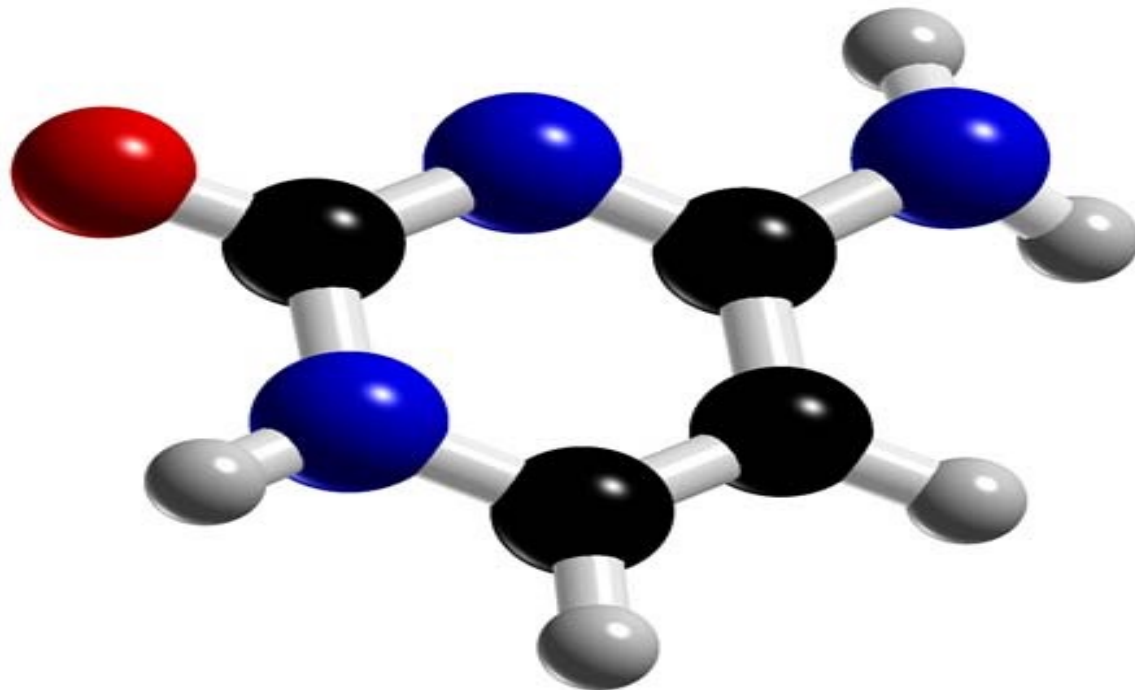
ADENINE: C₅H₅N₅

THYMINE: C₅H₆N₂O₂

CYTOSINE: C₄H₅N₃O₁

GUANINE: C₅H₅N₅O₁

Κυτοσίνη



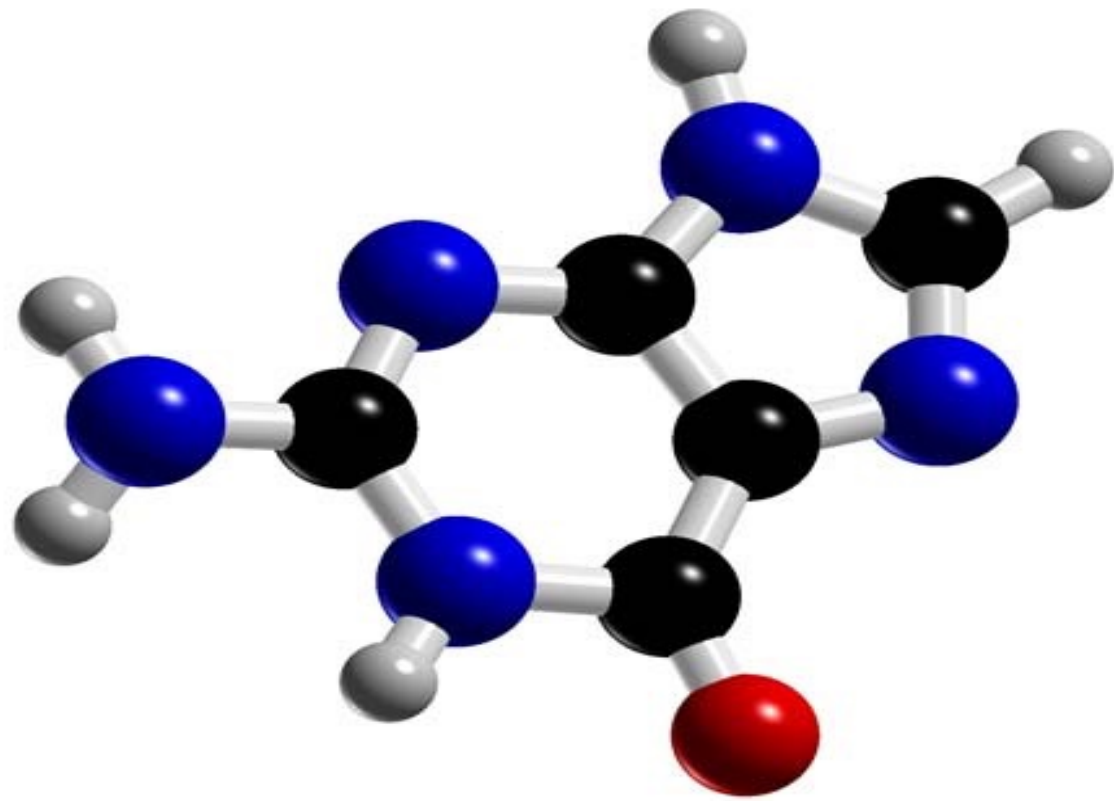
ADENINE: C₅H₅N₅

THYMINE: C₅H₆N₂O₂

CYTOSINE: C₄H₅N₃O₁

GUANINE: C₅H₅N₅O₁

Γουανίνη



ADENINE: C₅H₅N₅

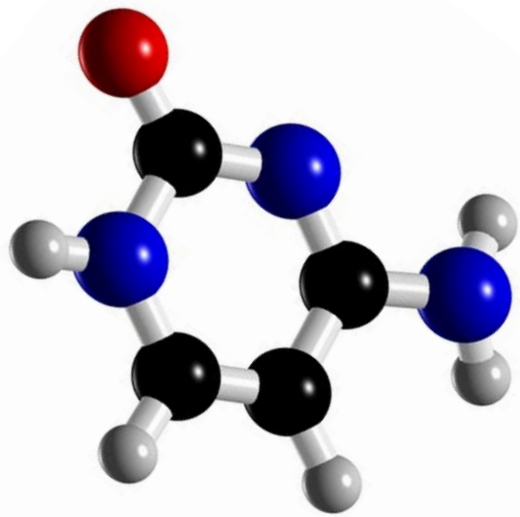
THYMINE: C₅H₆N₂O₂

CYTOSINE: C₄H₅N₃O₁

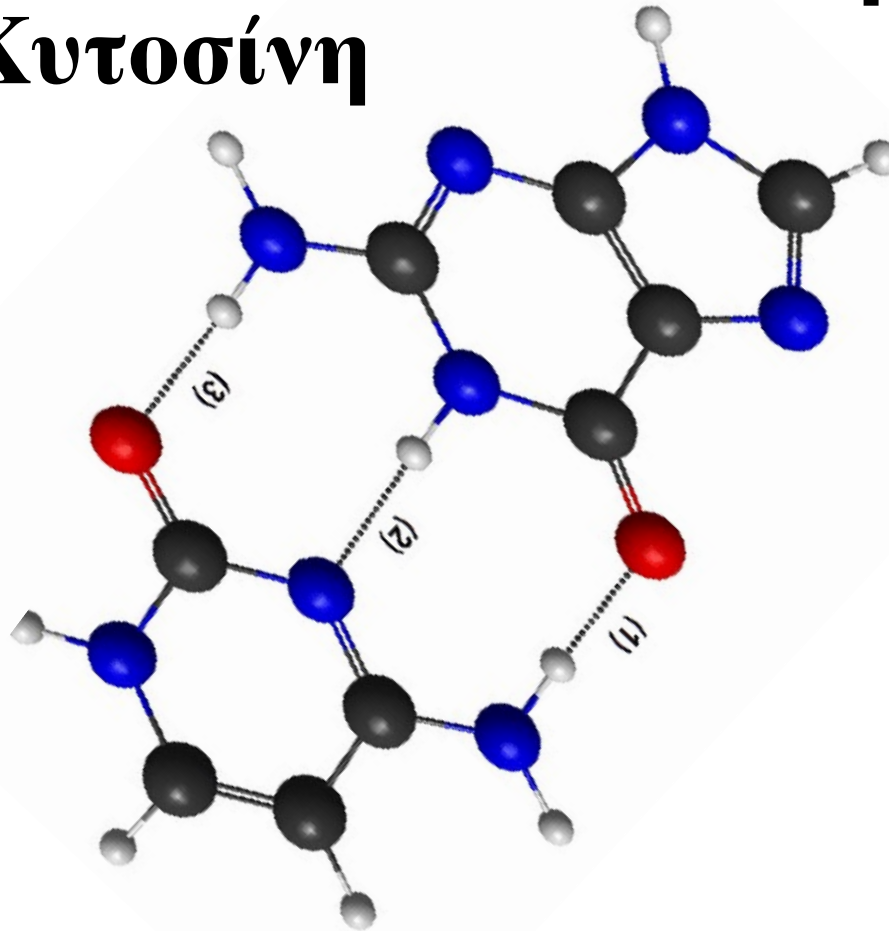
GUANINE: C₅H₅N₅O₁



Κυτοσίνη

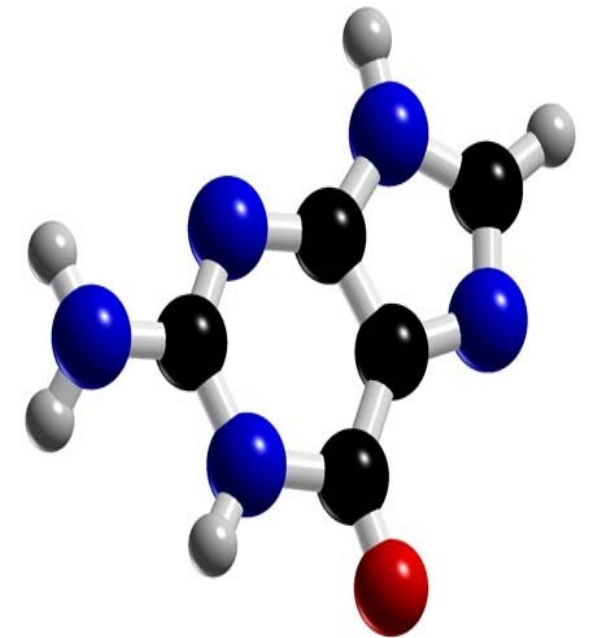


Κυτοσίνη



Γουανίνη

Γουανίνη



ADENINE: C₅H₅N₅

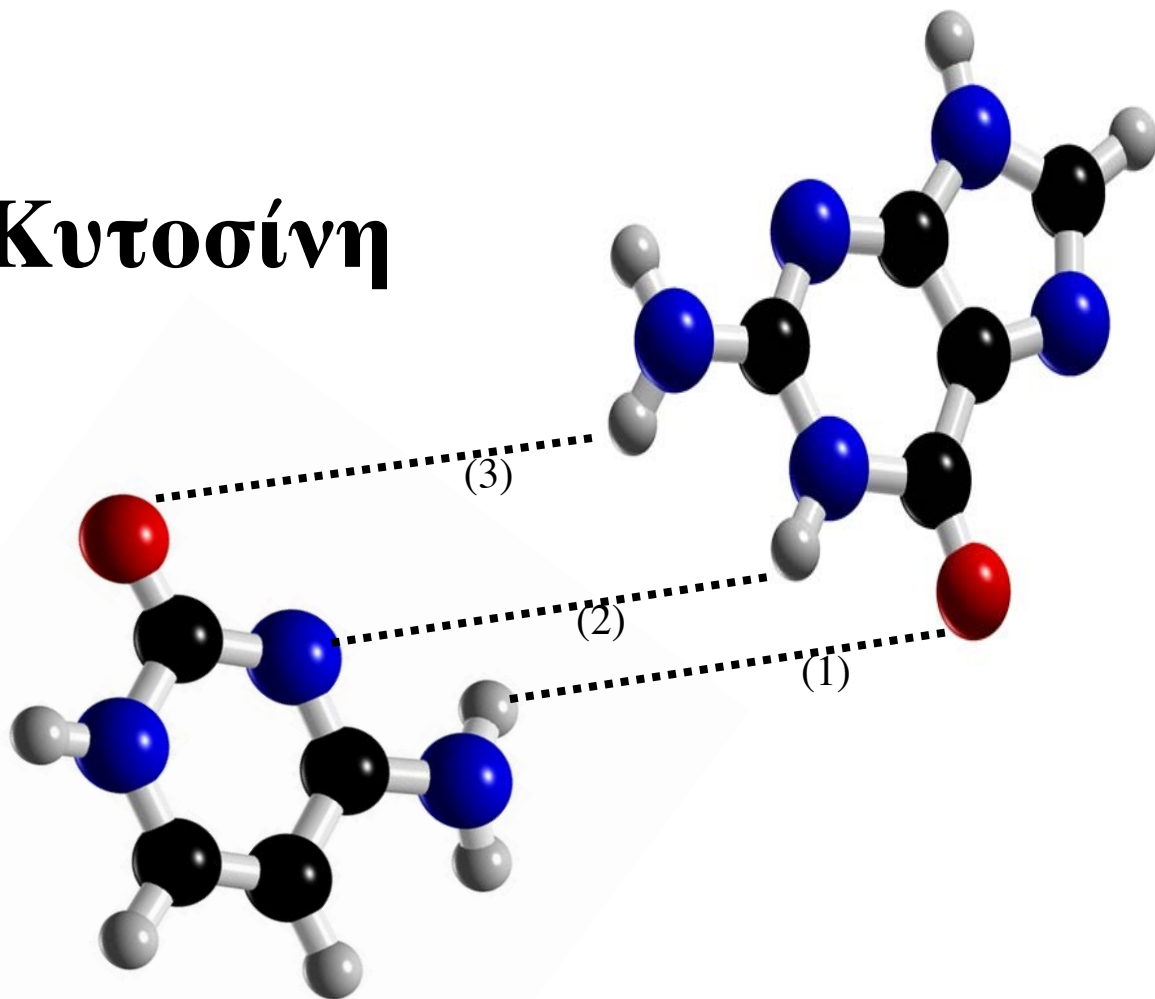
THYMINE: C₅H₆N₂O₂

CYTOSINE: C₄H₅N₃O₁

GUANINE: C₅H₅N₅O₁

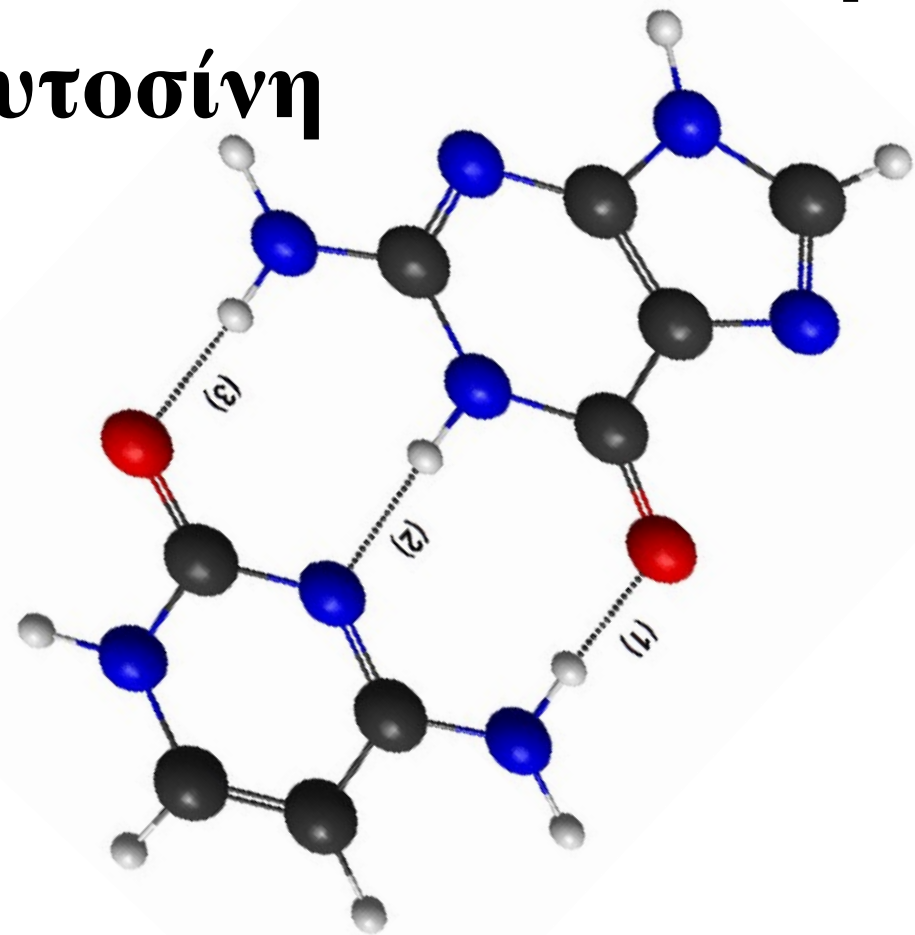
Γουανίνη

Κυτοσίνη



Κυτοσίνη

Γουανίνη



ADENINE: C₅H₅N₅

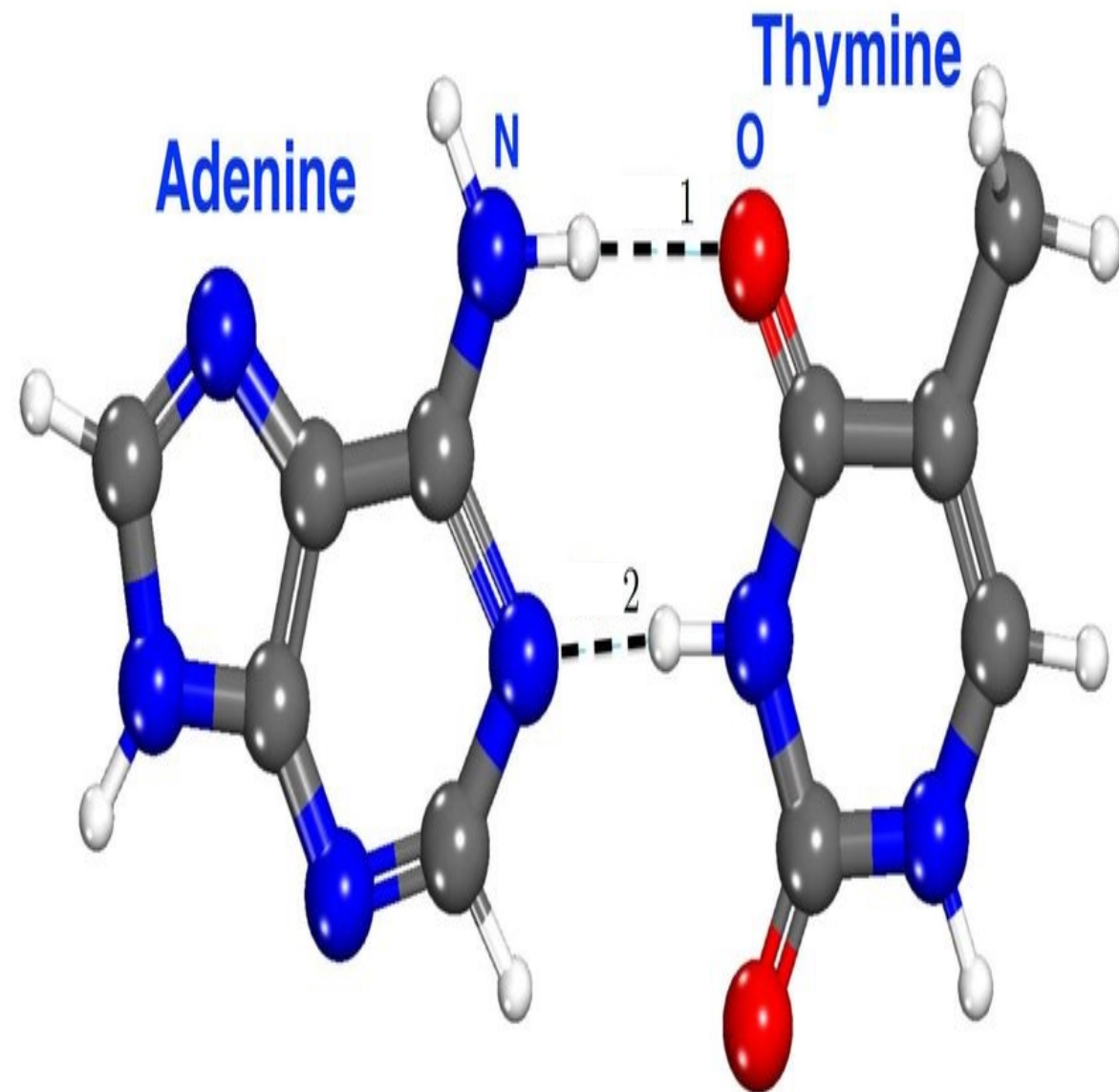
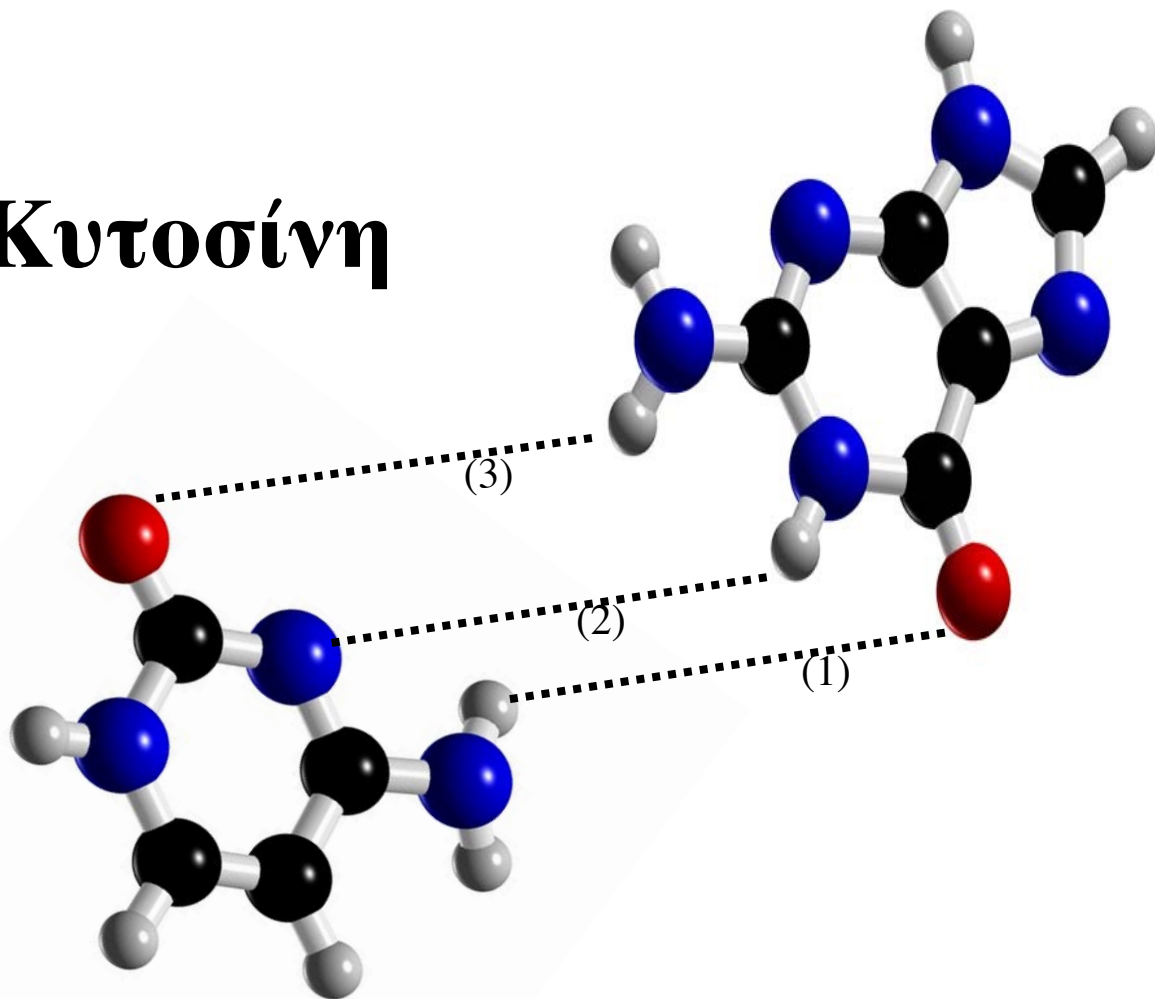
THYMINE: C₅H₆N₂O₂

CYTOSINE: C₄H₅N₃O₁

GUANINE: C₅H₅N₅O₁

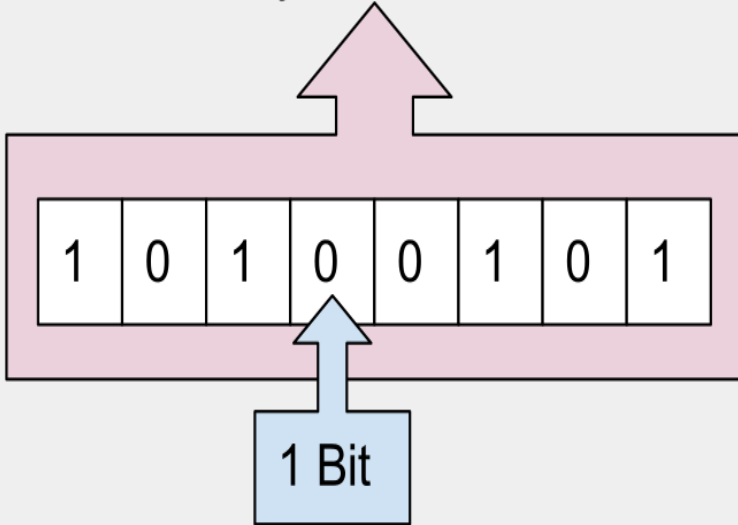
Γουανίνη

Κυτοσίνη



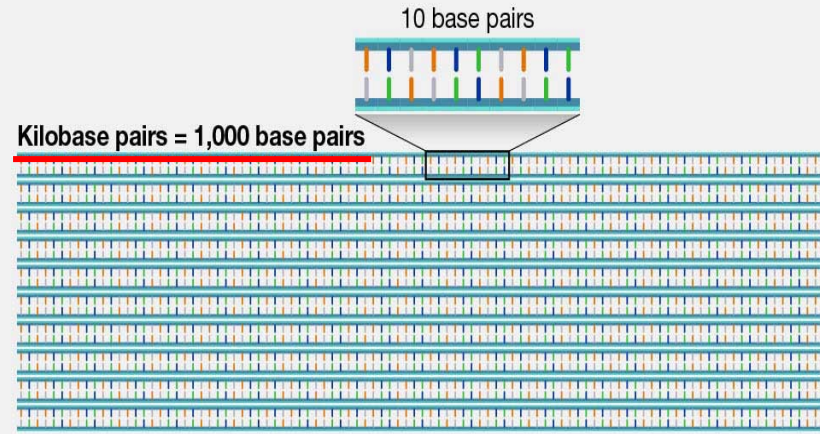
Παρομοιώσεις

1 Byte = 8 Bits

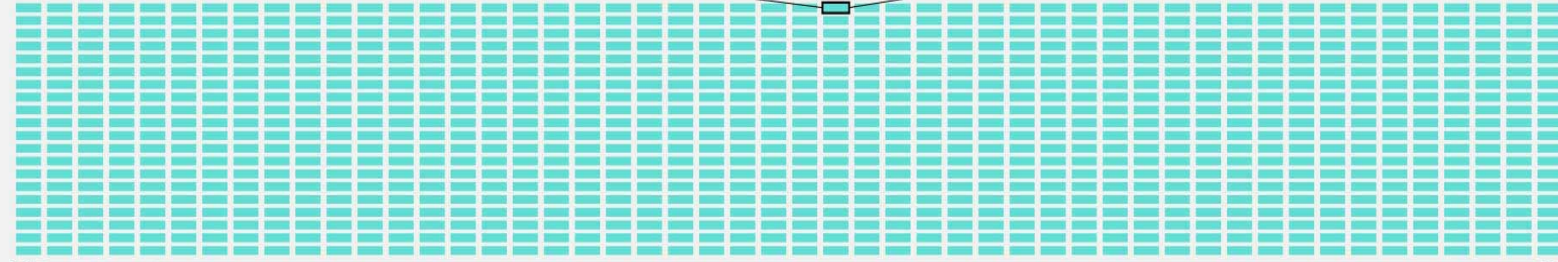


- 1 byte = 8 bits
- 1 kilobyte = 1024 bytes
- 1 megabyte = 1024 kilobyte
- 1 gigabyte = 1024 megabyte
- 1 terabyte = 1024 gigabyte

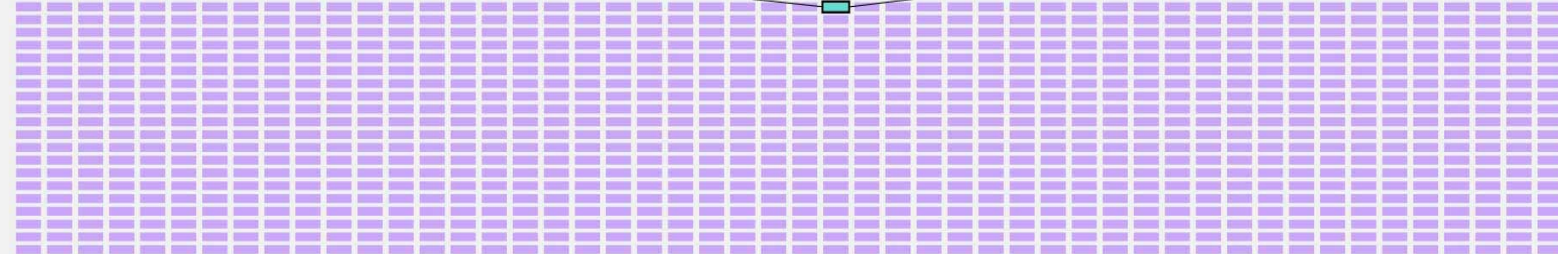
Created by: Frank Carmody 2016
License: Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.



Megabase pairs = 1,000,000 base pairs



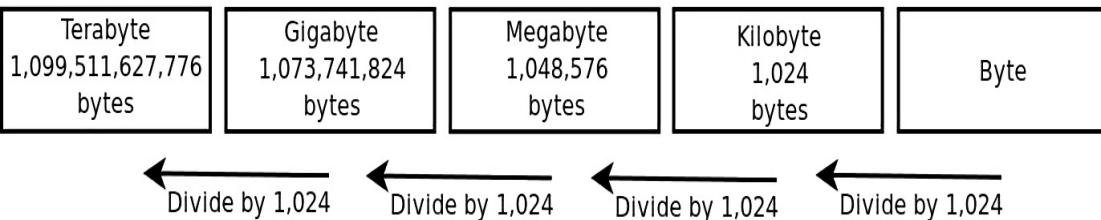
Gigabase pairs = 1,000,000,000 base pairs



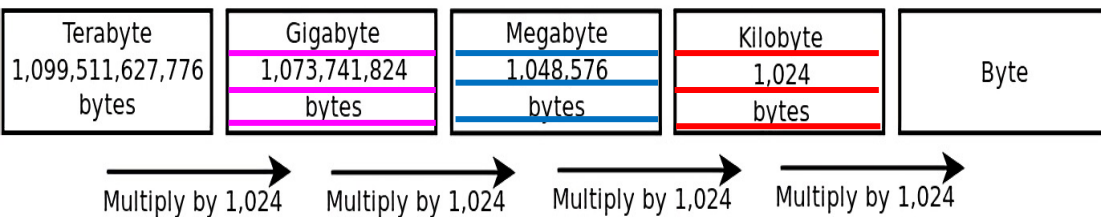
Παρομοιώσεις

Byte = 1 byte = 8 bits
Kilobyte = 1024 bytes
Megabyte = 1024*1024 = 1,048,576 bytes
Gigabyte = 1024*1024*1024 = 1,073,741,824 bytes
Terabyte = 1024*1024*1024*1024 = 1,099,511,627,776 bytes

Convert Smaller Units to Larger Units

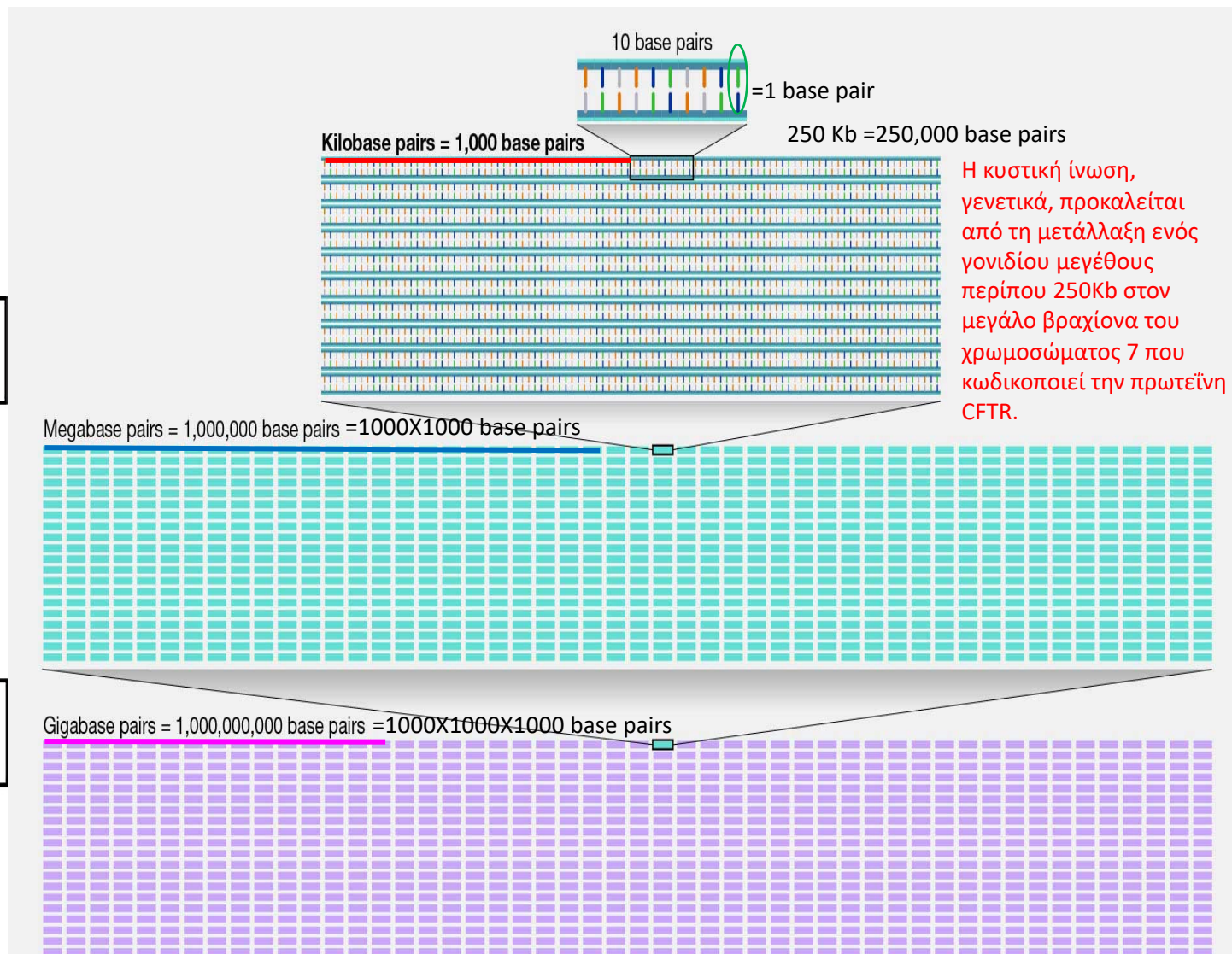


Convert Larger Units to Smaller Units



Technically these are kibibytes, mebibytes, gibibytes, and tebibytes

*** However I am referring to them by their commonly used names ***



Κάποια νοσήματα έχουν καθαρά **γενετική προέλευση που αφορά ένα (μονογονιδιακά) ή περισσότερα γονίδια (πολυγονιδιακά)**. Τα μονογονιδιακά νοσήματα εμφανίζονται συνήθως σε οικογένειες και σπάνια σποραδικά και κληρονομούνται σύμφωνα με τους κανόνες της Μενδελικής κληρονομικότητας.

Μονογονιδιακά νοσήματα- υπολειπόμενο νόσημα



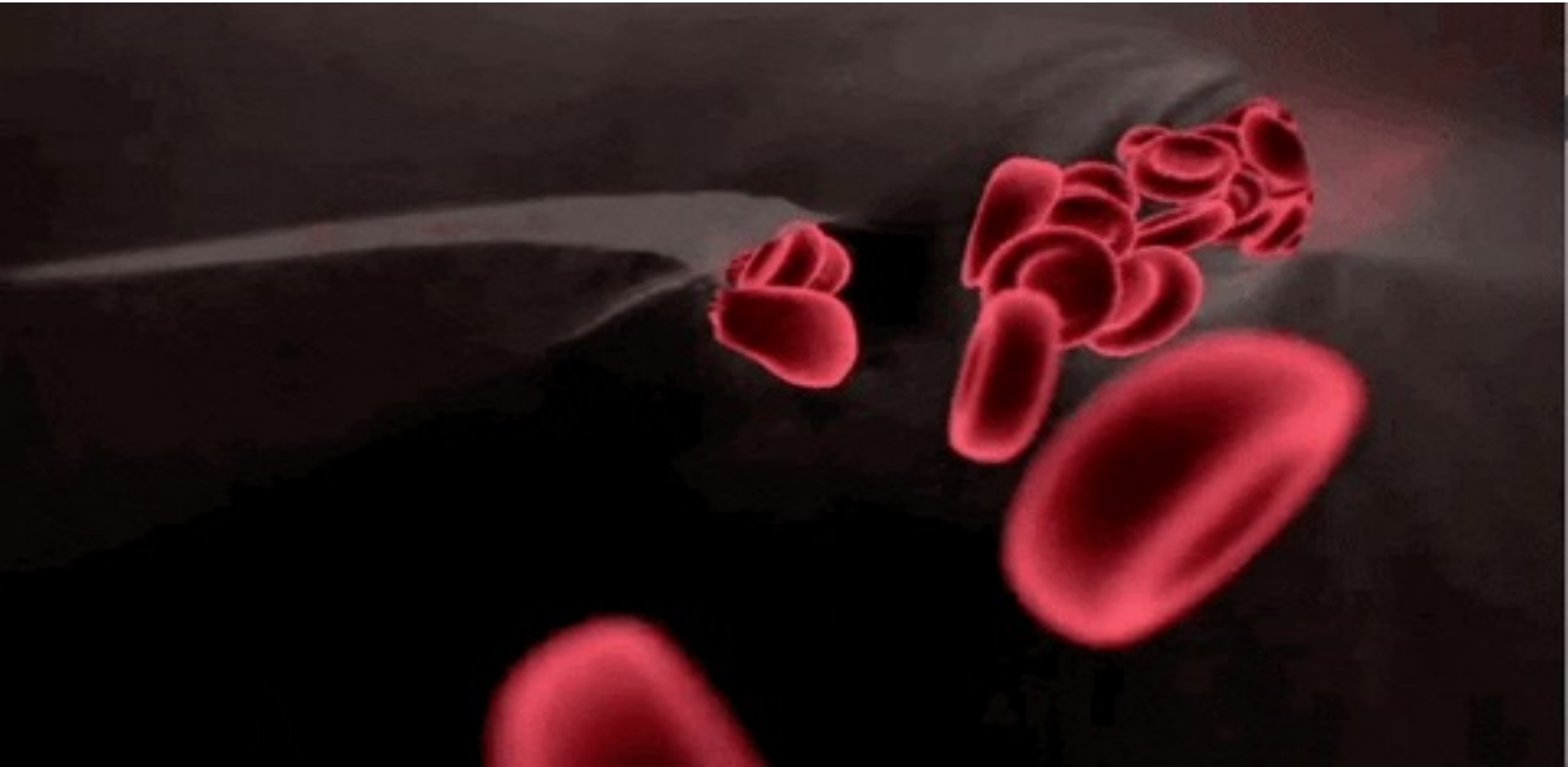
Ωστόσο, διαταραχές που οφείλονται σε μονογονιδιακή κληρονομία είναι συνήθως σπάνιες.

In the U.S., approximately **one in 18,000 (0,0005%) to 20,000** people has some type of albinism

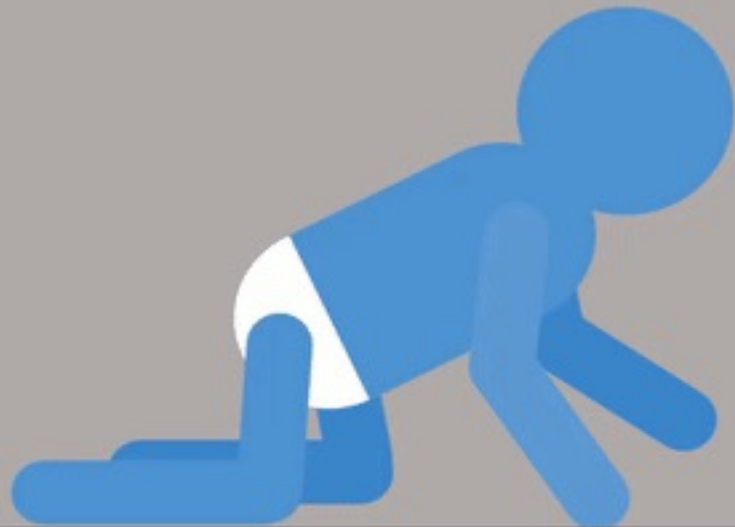
Περισσότερο συχνές είναι οι περιπτώσεις που προκύπτουν από την αλληλεπίδραση πολλών γονιδίων.

Διάφορα νοσήματα όπως για παράδειγμα το σύνδρομο Down, η μυϊκή δυστροφία Duchenne και η δρεπανοκυτταρική αναιμία οφείλονται σχεδόν αποκλειστικά στη γενετική σύσταση των ατόμων (γονότυπος) και δεν επηρεάζονται σημαντικά από το περιβάλλον.

δρεπανοκυτταρική αναιμία



Μυϊκή δυστροφία Duchenne

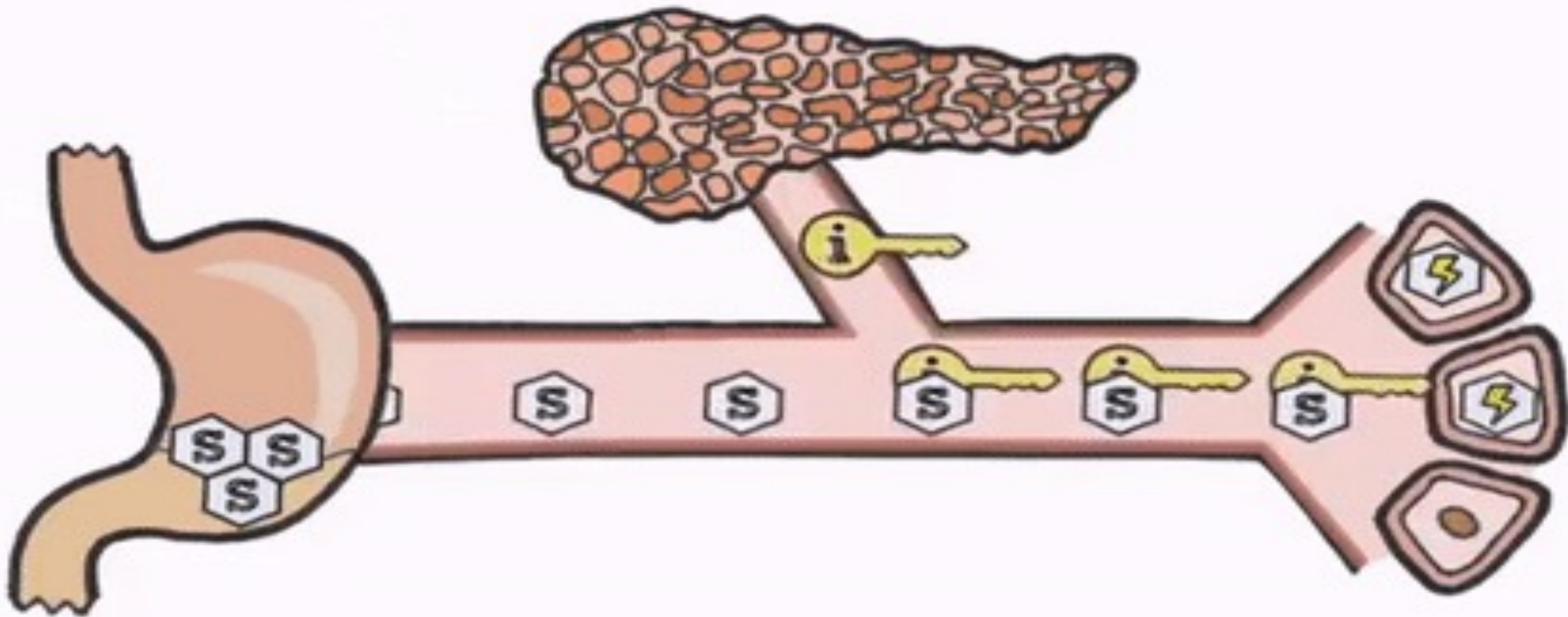


Αντίθετα, υπάρχουν ασθένειες που οφείλονται σχεδόν αποκλειστικά στο περιβάλλον των ατόμων με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα τις διάφορες μολυσματικές ασθένειες.

Τέλος, ανάμεσα σε αυτές τις δύο κατηγορίες νοσημάτων που έχουν είτε γενετική είτε περιβαλλοντική αιτιολογία, υπάρχει μία ενδιάμεση κατηγορία νοσημάτων τόσο με γενετική όσο και περιβαλλοντική συνιστώσα όπως:

- υπέρταση,
- ισχαιμική καρδιοπάθεια,
- πεπτικό έλκος,
- σχιζοφρένεια,
- ορισμένες μορφές καρκίνου και
- συγγενείς ανωμαλίες

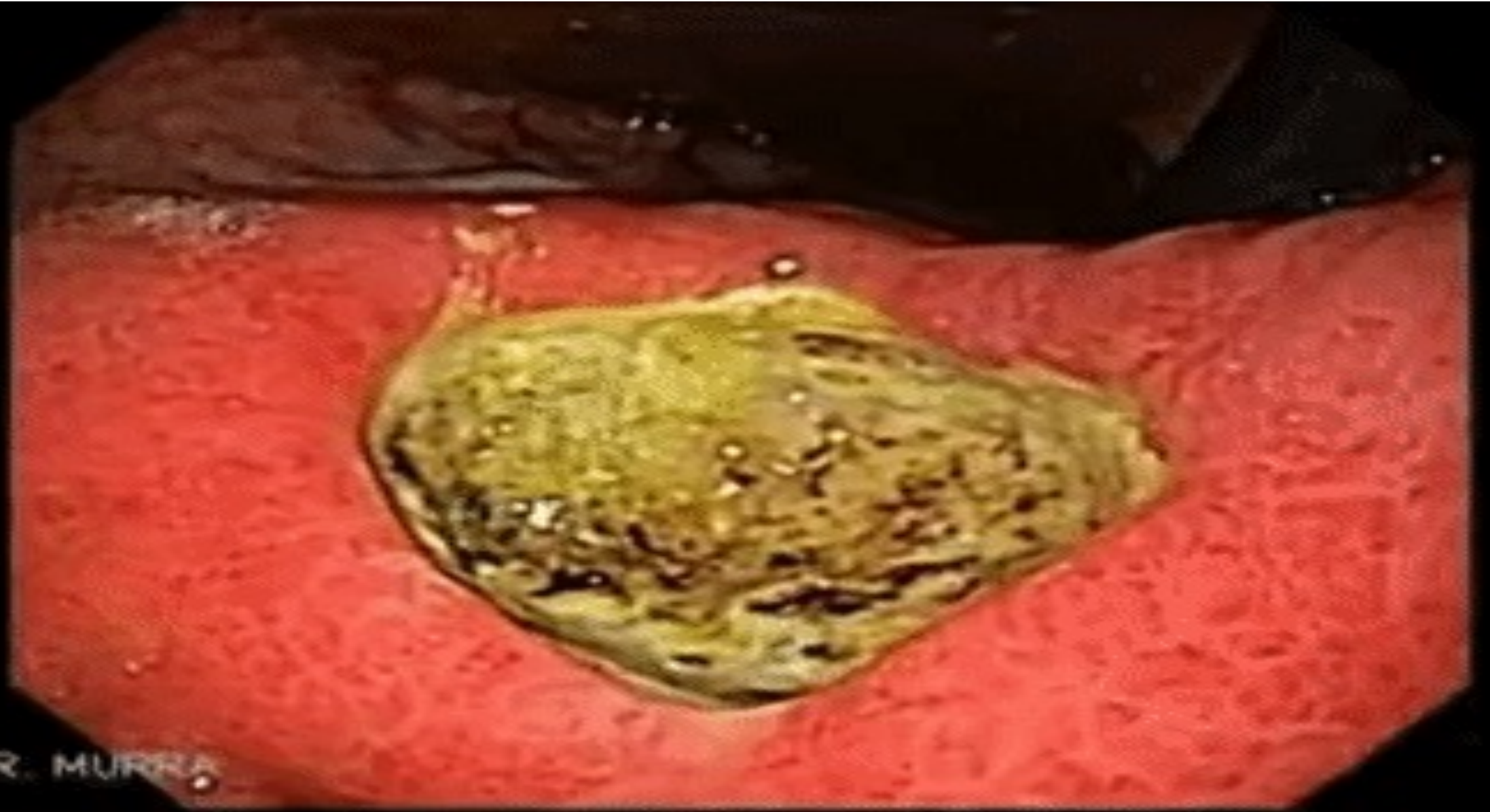
- σακχαρώδης διαβήτης



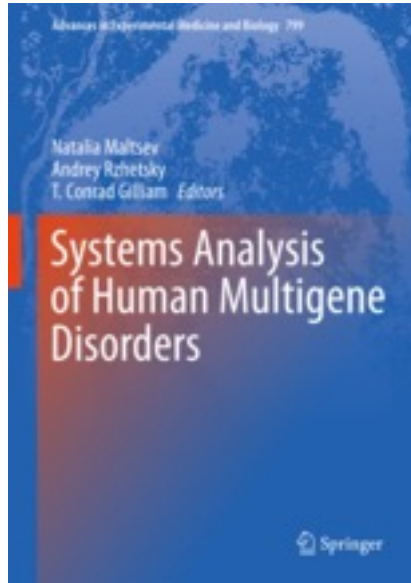
- υπέρταση



- πεπτικό έλκος

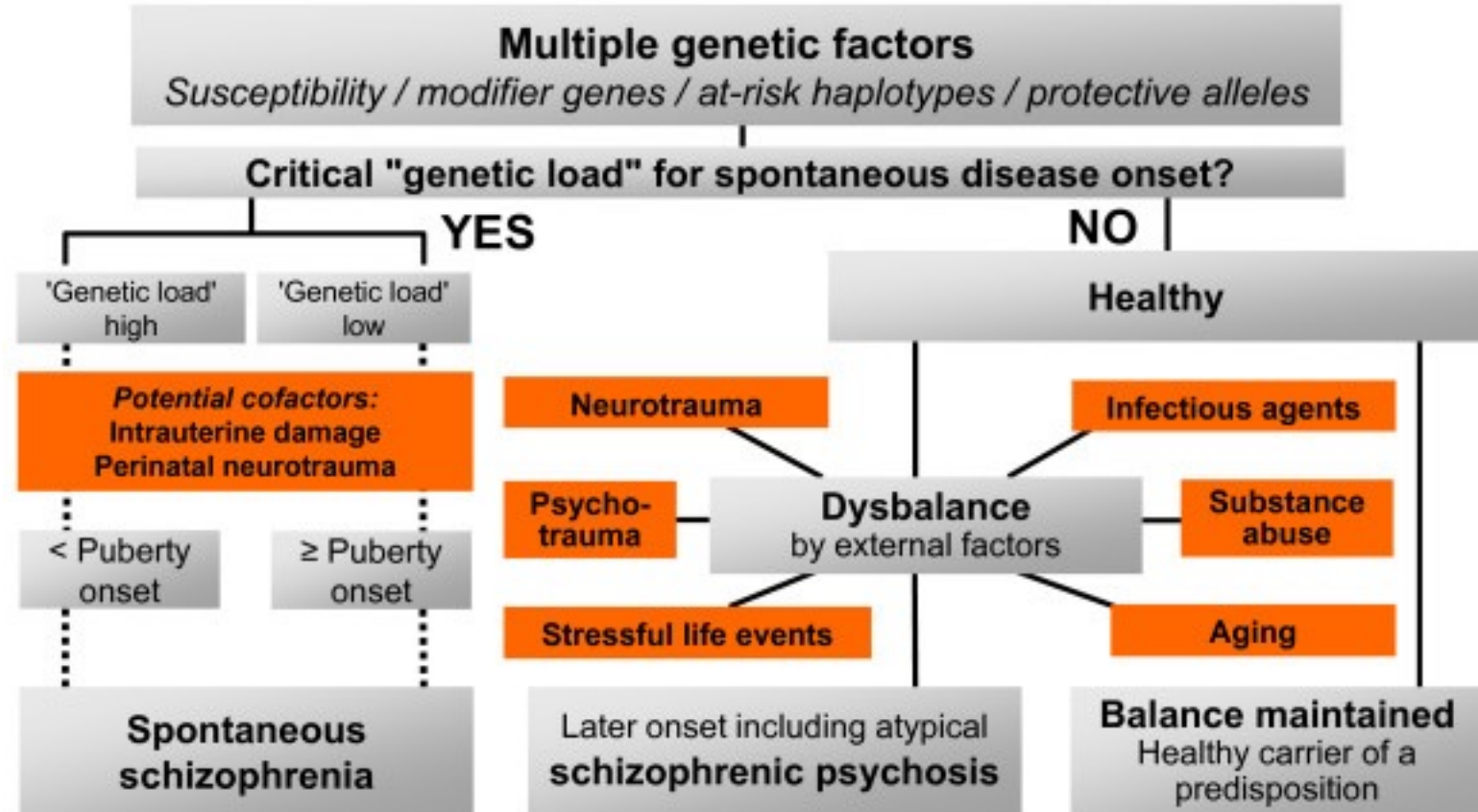


DR. MURRA



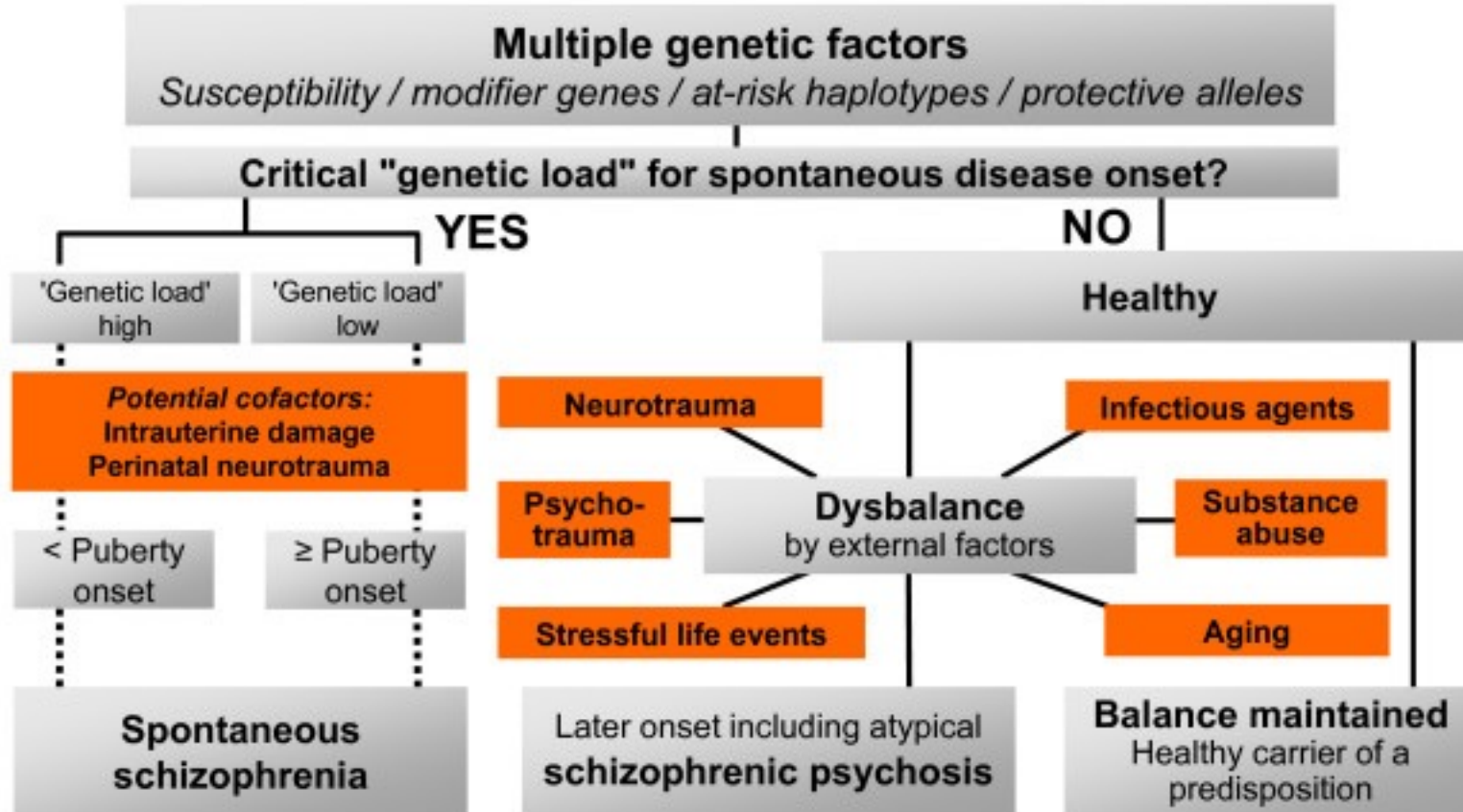
'The schizophrenias'

Complex multigenetic diseases



'The schizophrenias'

Complex multigenetic diseases



The exact prevalence of schizophrenia is difficult to measure, but estimates range from **0.25% to 0.64% of U.S. adults.**

- ορισμένες μορφές καρκίνου



Οι **συγγενείς δυσμορφίες** μπορεί να είναι μονήρεις ή πολλαπλές και σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία υπολογίζεται ότι ~5% όλων των νεογνών και 15-20% των θνησιγενών νεογνών παρουσιάζουν τουλάχιστον μια μονήρη σημαντική εκ γενετής ανωμαλία.

Η διάγνωση και σωστή
κατηγοριοποίηση των **πολλαπλών συγγενών
ανωμαλιών** μπορεί να βοηθήσει στην
εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη
χρονική στιγμή της εμφάνισης, τον
μηχανισμό και την αιτιολογία τους.

Το 25% περίπου των **δυσμορφιών** οφείλονται σε γνωστούς γενετικούς και χρωμοσωμικούς παράγοντες, το 10% σε γνωστούς περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. ιούς) και το 65% σε άγνωστα αίτια.

Τα αίτια των συγγενών ανωμαλιών ερευνώνται με σωστή κλινική αξιολόγηση, επιδημιολογικές έρευνες και με τη μελέτη ζωικών προτύπων. *Ωστόσο, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την εξαγωγή συμπερασμάτων από ζωικά πρότυπα. Ενδεικτικά, η θαλιδομίδη φάνηκε ασφαλής κατά τη χρησιμοποίησή σε ζώα.*

Η διάγνωση και η εύρεση της αιτιολογίας που αφορούν την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών είναι πολλές φορές χρονοβόρα και επίπονη. Ωστόσο, είναι σημαντική η διερεύνησή τους και η εύρεση αιτιολογίας προκειμένου να αντιμετωπισθούν κλινικά, να δοθεί η σωστή γενετική συμβουλευτική και να ακολουθηθούν οι απαραίτητες ενέργειες προκειμένου να εκτιμηθεί ο κίνδυνος επανεμφάνισης.

Οι συγγενείς δυσμορφίες είναι μακροσκοπικές δομικές αντικανονικότητες οι οποίες υπάρχουν κατά τη γέννηση και είναι δυνατόν να αποδοθούν σε ελαττωματική ανάπτυξη όπως η **χειλεοσχιστία**.



Κυριακή Ύψωση

Η **Κυστική Ίνωση** αποτελεί ένα από τα συχνότερα κληρονομικά νοσήματα που εμφανίζονται **στην Καυκάσια φυλή** παγκοσμίως και μια από τις συχνότερες αιτίες θανάτου της νεογνικής, βρεφικής, παιδικής και νεαρής εφηβικής ηλικίας.

It is the most common (monogenic) disorder in **non-Hispanic White people of Northern European** descent. **Median survival >50 years for individuals born after 2000** (UpToDate 2022). Με βάση τα σημερινά δεδομένα αναμένεται επιβίωση του 80% των ασθενών μέχρι τα 50 έτη, εκ των οποίων το 50% μπορεί να φτάσει μέχρι τα 60 έτη.

Η εν λόγω νόσος κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο με συχνότητα εμφάνισης **1:2.000** – **2.500** άτομα και συχνότητα φορέων περίπου 5% (0,05), με ισότιμη κατανομή και στα δύο φύλα.

...και συχνότητα φορέων περίπου <5%, με ισότιμη κατανομή και στα δύο φύλα.

Birth prevalence of **1 in 2500**.
Carrier frequency of 1 in 24 (0,042) to 1 in 25 (0,04).
UpToDate 2022

Στην Ελλάδα είναι η δεύτερη πιο κοινή γενετική νόσος, μετά τη β-θαλασσαιμία και τις αιμοσφαιρινοπάθειες, με ποσοστό φορέων πάνω από 5% (0,05).

Among individuals with ethnic origins **in Greece**, **CFTR (Cystic Fibrosis conductance** Transmembrane Regulator) mutation carrier rates range from 1 in 24 (**0,042**) to 1 in 29 (**0,034**).

Στην Ελλάδα ποσοστό φορέων <5% (0,05).

Η πρωτεΐνη **CFTR** είναι μία **διαμεμβρανική πρωτεΐνη** των **επιθηλιακών κυττάρων** που δρα ως **κανάλι** ιόντων **χλωρίου** ρυθμίζοντας την ισορροπία μεταξύ των ιόντων στο εσωτερικό των κυττάρων. Αποτελεί μία πολυοργανική νόσο που προσβάλλει τα επιθηλιακά κύτταρα πολλών ζωτικών οργάνων και ιδιαίτερα τους **πνεύμονες**, το **γαστρεντερικό σύστημα**, το **πάγκρεας** και το ήπαρ.

CF is caused by mutations in a single **large gene on chromosome 7**. This large gene (**CFTR** [**Cystic Fibrosis** Transmembrane Regulator] gene) encodes the **Cystic Fibrosis conductance Transmembrane Regulator (CFTR) protein**, which regulates **chloride channel** function of **epithelial cells** of the **sweat gland (with elevated sweat chloride in CF)**, **airway**, **pancreas**, and **intestine**. Clinical disease (*mainly*) occurs when the above mutations are present in both copies of the **CFTR** [**Cystic Fibrosis** Transmembrane Regulator] gene. Η έγκαιρη διάγνωση είναι καθοριστικής σημασίας. Ο πιο απλός και γρήγορος τρόπος είναι το τεστ ιδρώτα με τη , κατά το οποίο μετράται η **συγκέντρωση ιόντων** νατρίου ή/και **χλωρίου στον ιδρώτα**.

Η οριστική διάγνωση, που συνήθως ακολουθεί το **τεστ ιδρώτα**, είναι ο εντοπισμός των μεταλλάξεων που φέρει ο ασθενής με έλεγχο DNA σε δείγμα αίματος.

Κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η εμφάνιση ιδιαίτερα παχύρρευστων και αφυδατωμένων εκκρίσεων με αποτέλεσμα τη σταδιακή καταστροφή των προαναφερθέντων οργάνων και τελικώς **την ανεπάρκειά τους**.

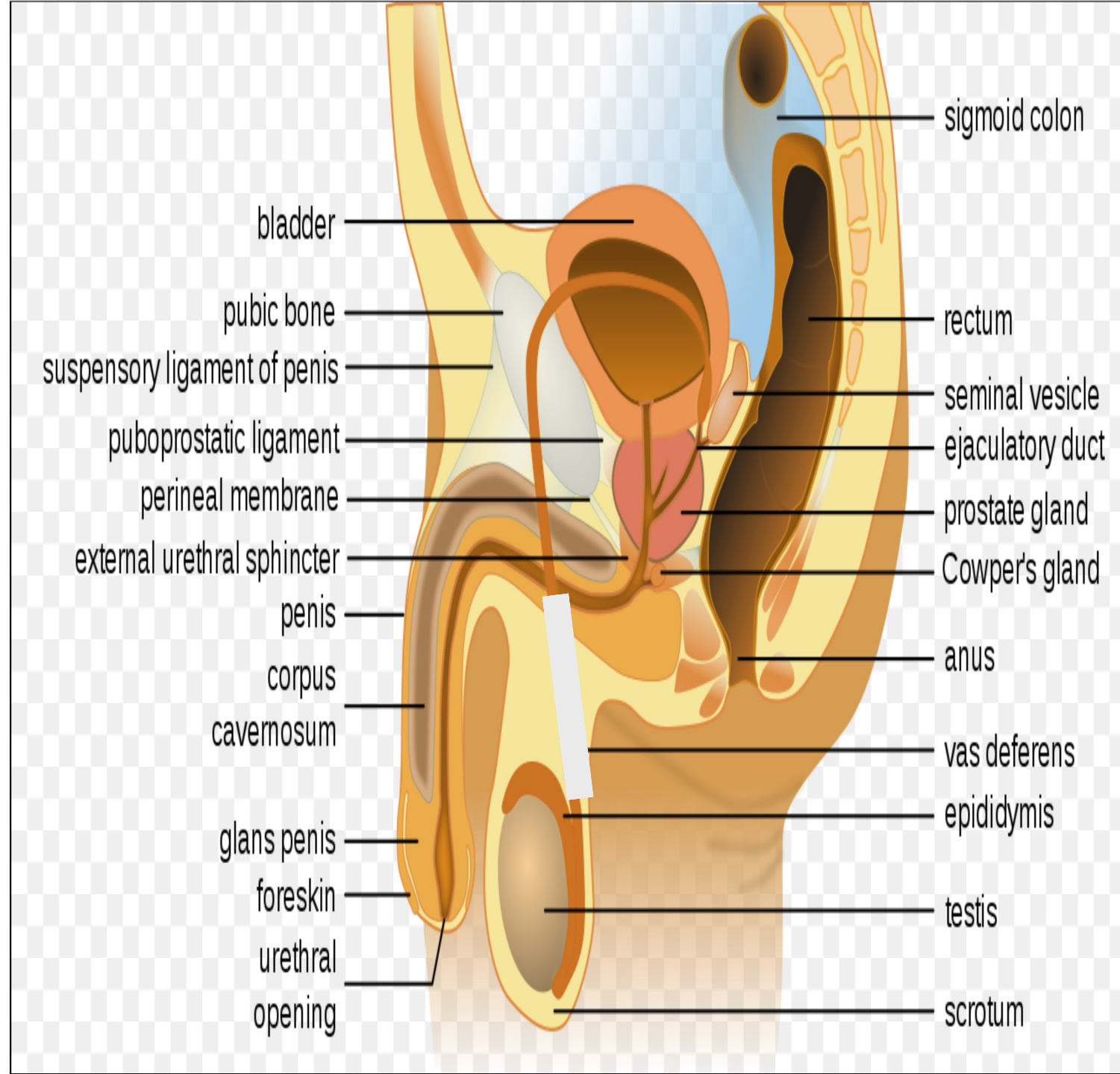
Deranged transport of **chloride** and/or other **CFTR/Cystic Fibrosis** *conductance* Transmembrane Regulator-affected ions, such as sodium, leads to viscous secretions in the lungs, pancreas, liver, intestine, and **reproductive tract (including isolated male infertility)** and to **increased salt content in sweat gland secretions**. The typical CF patient develops multisystem disease involving **several** or all **of these organs**

More than 95 percent of men with CF are infertile because of defects in sperm transport, although spermatogenesis is not affected. Most of these men have incompletely developed Wolffian structures, most commonly, absent vas deferens (σπερματικός πόρος). These anomalies probably reflect a critical role for CFTR/Cystic Fibrosis

Transmembrane Regulator in the organogenesis of these structures.

Nearly one-half of all men with congenital bilateral absence of the vas deferens and normal lung function have two CFTR mutations

Οι περισσότεροι άνδρες με κυστική ίνωση (>95%) δεν μπορούν να αποκτήσουν παιδί (χωρίς τη βοήθεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης) διότι πάσχουν από αποφρακτική αζωοσπερμία. Αυτό συμβαίνει κυρίως επειδή γεννήθηκαν χωρίς σπερματικούς πόρους/συγγενής αμφοτερόπλευρη απουσία των σπερματικών πόρων (είτε επειδή οι σπερματικοί πόροι είναι αποφραγμένοι».



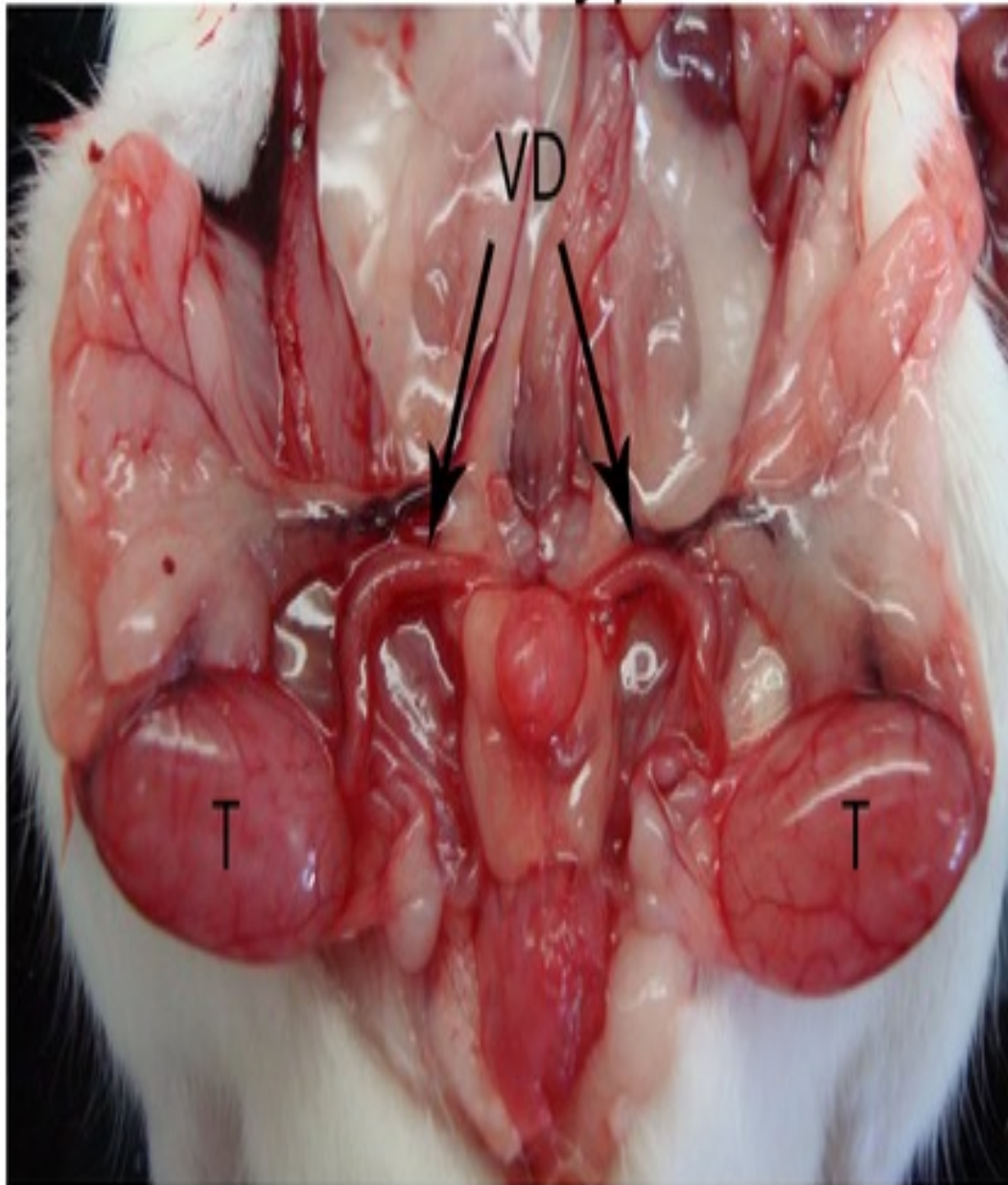
Male
CFTR/Cystic
Fibrosis

Transmembrane
Regulator **rats**
have **bilateral**
absence of the
vas deferens by
6 weeks of age.
Wild-type males
(left) have an
intact
reproductive
tract.

CFTR/Cystic
Fibrosis

Transmembrane
Regulator **males**
(right) develop
other
reproductive
organs, but
exhibit absent
vas at 6 weeks.
T, Testis; VD,
Vas Deferens.

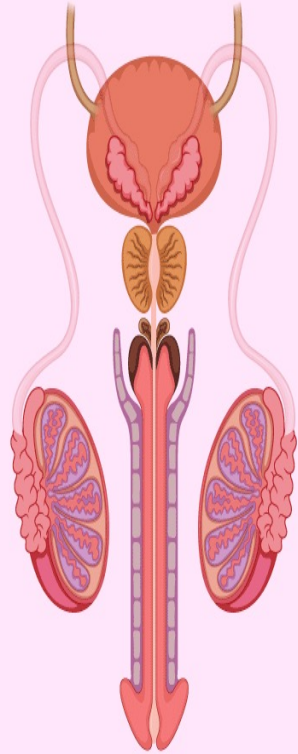
Wild-type



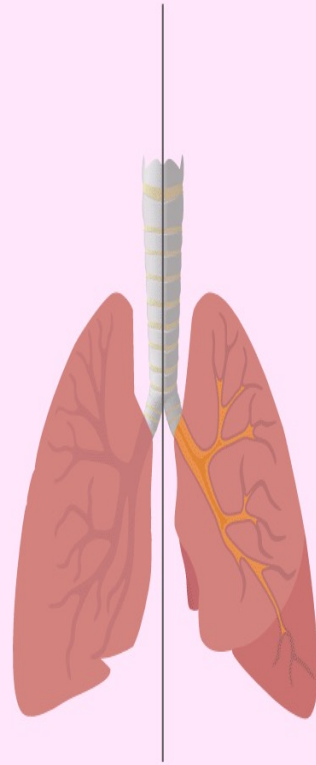
CFTR **CFTR/Cystic**
Transmembrane Regulator **Fibrosis**



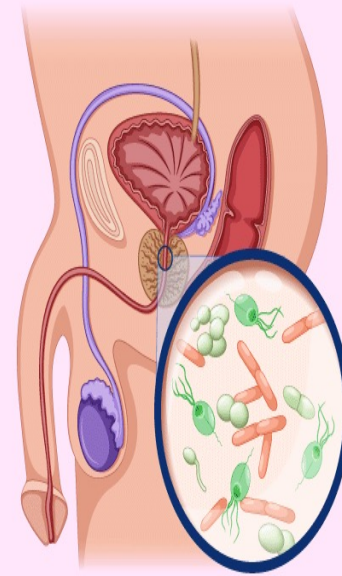
Testicular biopsy is a simple surgical procedure performed on men diagnosed with azoospermia, i.e. the absence of sperm in the ejaculate. Thanks to testicular biopsy, it is possible to recover sperm that will be used in an in vitro fertilisation (IVF) treatment in order to have offspring. Testicular biopsy is indicated in men with absent vas deferens, cystic fibrosis, seminal infections and even in men who have had a vasectomy.



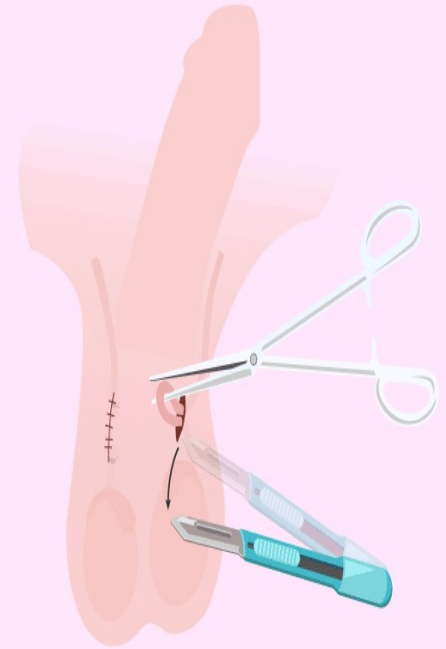
Absence of
vas deferens



Cystic
fibrosis

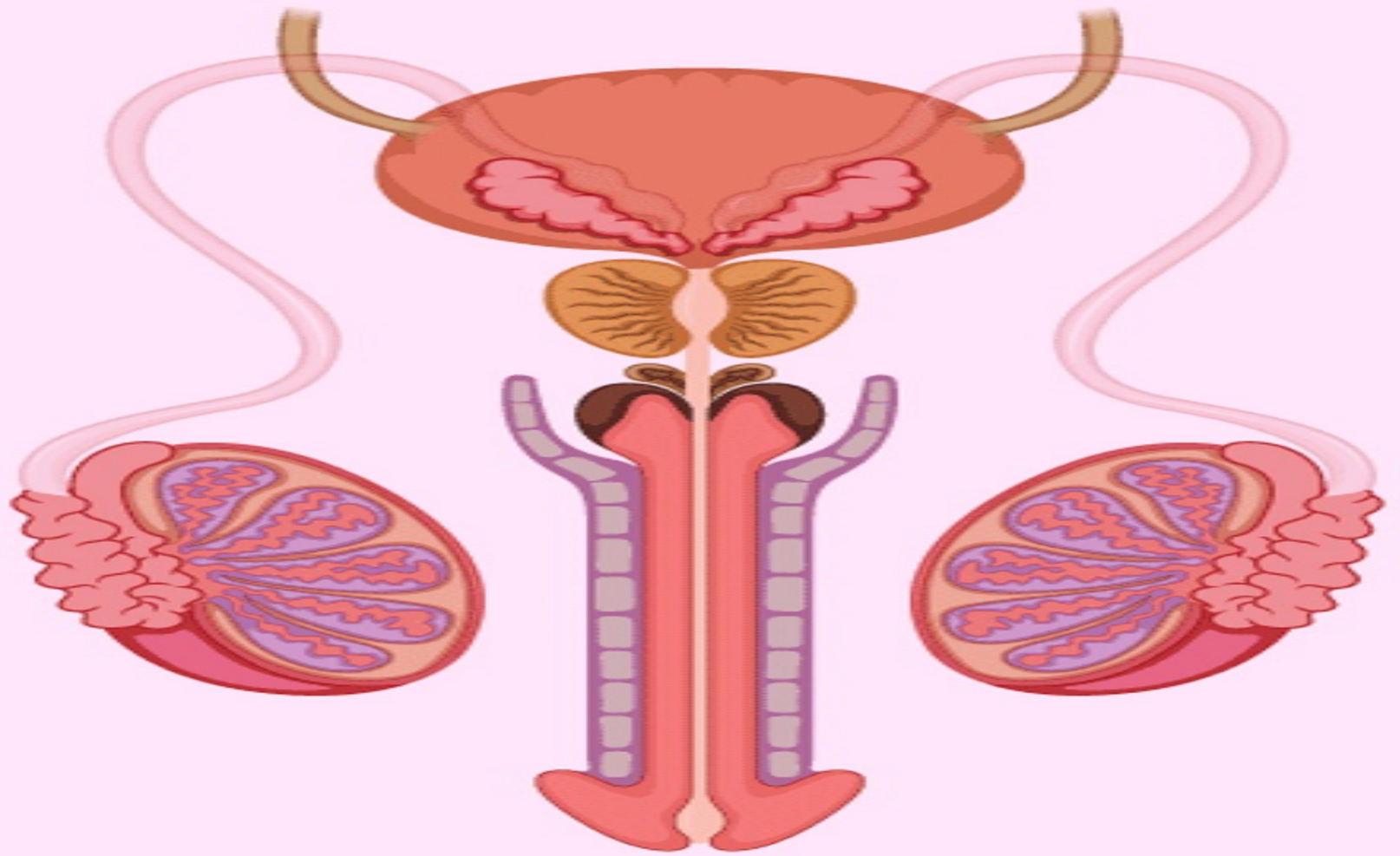


Seminal
infections



Vasectomy

**Microsurgical
epididymal sperm
aspiration and
intracytoplasmic
sperm injection
can permit
affected men to
become biologic
fathers**



**Absence of
vas deferens**

Females with **CF** are found to be less fertile than normal healthy women. The reduced fertility is induced primarily by **malnutrition** and the production of **abnormally tenacious cervical mucus**. Nonetheless, the assumption should always be that females with **CF** may become pregnant, and patients should be counseled accordingly about **contraception** and **childbearing decisions**.

...όταν είναι **λιποβαρείς** (χαμηλό βάρος σώματος)....
τραχηλική βλέννα πιο παχύρρευστη από το φυσιολογικό.
Οι περισσότερες ασθενείς δεν είναι υπογόνιμες και **μπορούν να μείνουν έγκυοι**. Γι' αυτό και συνιστάται να χρησιμοποιούν **αντισύλληψη**.

Preliminary evidence suggests that treatment with CFTR (**Cystic Fibrosis** Transmembrane Regulator) modulator therapy may increase fertility rates (50 percent after introduction of ivacaftor treatment in the United Kingdom). CFTR (**Cystic Fibrosis** Transmembrane Regulator) modulators are known to cross the placenta and to enter breast milk. Although several case series describe no serious adverse events, the effects of CFTR (**Cystic Fibrosis** Transmembrane Regulator) modulators during pregnancy and lactation require further study.

Careful genetic counseling is essential for prospective parents with **CF** since **all offspring** of such individuals will be carriers of **CF** mutations (and the risk of children affected with **CF** is high (if the other parent carrier)).



Η μη απορρόφηση των εκκρίσεων αυτών από την περιοχή, ιδίως του βρογχικού δέντρου, συμβάλλει σταδιακά στην μόλυνση από διάφορους παθογόνους μικροοργανισμούς όπως η **Pseudomonas aeruginosa** με αποτέλεσμα την εκδήλωση χρόνιων λοιμώξεων. Οι χρόνιες λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος αποτελούν την **κύρια αιτία θανάτου σε πάσχοντες κυστικής ίνωσης**.

The chronic airway obstruction caused by viscous secretions is soon followed by colonization with pathogenic bacteria, including *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, ***Pseudomonas aeruginosa***.

Although the disease is systemic, progressive lung disease continues to be the **major cause of morbidity and mortality for most patients**.

Υπάρχουν αρκετές μεταλλάξεις, πάνω από **1900**, του γονιδίου ποικίλης βαρύτητας που οδηγούν είτε σε μερική/ολική αναστολή της βιοσύνθεσης της πρωτεΐνης είτε σε παραγωγή πρωτεΐνης μειωμένης ή μηδενικής ενεργότητας και λειτουργικότητας ως κανάλι ιόντων είτε σε παραγωγή πρωτεΐνης μειωμένης ή μηδενικής σταθερότητας. Η μετάλλαξη με τη μεγαλύτερη συχνότητα παγκοσμίως είναι η f508del.

Over **2100** different mutations in the CFTR gene have been identified [1]

1. <http://genet.sickkids.on.ca/>
(Accessed on September 27, **2019**).

Η μετάλλαξη με τη μεγαλύτερη συχνότητα παγκοσμίως είναι η **ΔF508** ή **f508del**.

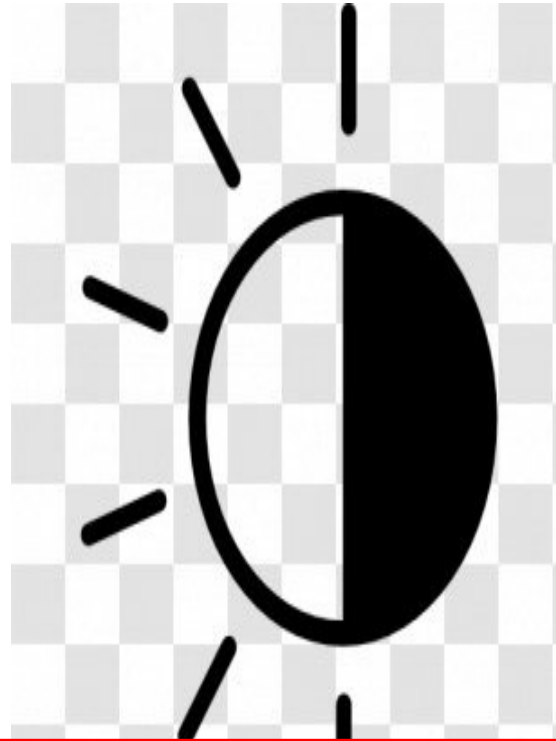
The **delta F508 deletion**-CFTR accounts for a large proportion of disease-causing alleles in White (70 percent), Hispanic (46 percent), African American (48 percent), **Ashkenazi Jewish (30 percent)** and Asian (30 percent) populations. **Some Native American populations have CFTR mutation** carrier rates..., however, their pathogenic variants **do not involve delta F508**. Among individuals of **Ashkenazi Jewish** descent, **the most common mutation is W1282X (accounting for 46 percent of all CF cases)**

Αντιστοιχεί παγκοσμίως σε περίπου 2/3 των φορέων παθογόνων μεταλλάξεων του γονιδίου CFTR. **Στη Δυτική Ευρώπη**, η εν λόγω μετάλλαξη εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 70% το οποίο φθίνει κλιμακωτά στις Μεσογειακές χώρες (Ελλάδα, Ιταλία, Ισπανία και Πορτογαλία) όπου αντιστοιχεί σε περίπου 40-60% όλων των μεταλλάξεων με την Ελλάδα να χαρακτηρίζεται από ένα εύρος μεταξύ 50-55%.

Το υπόλοιπο 1/3 των μεταλλάξεων χαρακτηρίζεται από υψηλή ετερογένεια ως προς τη συχνότητα και γεωγραφική κατανομή τους. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν κάποιες μεταλλάξεις (**R334W**, **R553X**, **W1282X**, etc.) που θεωρούνται οι συχνότερες μετά την ΔF508.

Τα άτομα που φέρουν ένα μόνο παθολογικό γονίδιο λέγονται φορείς και είναι απολύτως υγιή.

Καθόσον αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος, κλινικά συμπτώματα παρουσιάζουν μόνο τα άτομα που φέρουν και τα δύο παθολογικά αντίγραφα (αλληλόμορφα) του γονιδίου και **όχι οι φορείς των μεταλλάξεων CFTR**. Οι γονείς που είναι και οι δύο φορείς μίας μετάλλαξης CFTR, έχουν πιθανότητα 25% να αποκτήσουν παιδί με κυστική ίνωση. Τα ποσοστά ισχύουν σε κάθε εγκυμοσύνη, ανεξαρτήτως του φύλου του παιδιού.



Individuals with a single pathogenic variant (carrier status) occasionally develop disease limited to one organ system, known as CFTR-related disorder. The pathogenetic mechanism responsible for clinical disease without two CFTR gene mutations is unclear, but other genetic or environmental factors likely contribute to the risk in some cases. UpToDate 2022

RESEARCH ARTICLE | BIOLOGICAL SCIENCES |



Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions

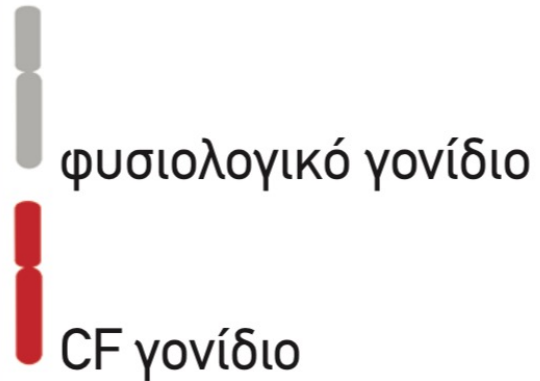
Aaron C. Miller, Alejandro P. Comellas, Douglas B. Hornick, , and Philip M. Polgreen [Authors Info & Affiliations](#)

Contributed by Michael J. Welsh, November 22, 2019 (sent for review August 28, 2019; reviewed by Arthur L. Beaudet and David Fisman)

December 27, 2019 | 117 (3) 1621-1627 | <https://doi.org/10.1073/pnas.1914912117>

Both CF carriers and subjects with CF were significantly more likely than controls to experience multiple CF-related conditions affecting different organ systems

Γονείς



Πατέρας

φορέας του γονιδίου CF



Μητέρα

φορέας του γονιδίου CF

Όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς, τα παιδιά τους έχουν **25%** πιθανότητες να γεννηθούν με τη νόσο.

Παιδιά



Παιδί

υγιής



Παιδί

φορέας του γονιδίου CF



Παιδί

φορέας του γονιδίου CF



Παιδί

με Κυστική Ίνωση

Αν ο ένας γονιός νοσεί και ο άλλος είναι φορέας τότε σε κάθε εγκυμοσύνη υπάρχει 50% πιθανότητα το παιδί να είναι φορέας και 50% πιθανότητα να νοσεί.



Πατέρας



Μητέρα



Παιδί

φορέας του γονιδίου CF



Παιδί

με Κυστική Ίνωση

Ο μοριακός έλεγχος ενός ζευγαριού πρέπει να πραγματοποιείται πριν την εγκυμοσύνη ή κατά τα αρχικά στάδια μιας κύησης. Έτσι οι εξεταζόμενοι λαμβάνουν έγκαιρα την κατάλληλη γενετική συμβουλευτική και τη δυνατότητα επιλογής προγεννητικής διάγνωσης, αν αποδειχθούν και τα δύο μέλη ενός ζευγαριού φορείς.

Limitations — Limitations and challenges of carrier screening for **CF** include:

- Prenatal risk assessment is limited **in some ethnic groups** because **the specific mutations** responsible for **CF** in these groups are incompletely understood or **unknown**. In addition, many people are of mixed ancestry, making selection of an appropriate panel of mutations for screening difficult. UptoDate 2022

Άγνωστες
μεταλλάξεις σε
κάποιες εθνικές
ομάδες

- Although **CF** screening provides an opportunity to obtain important information about a current or future pregnancy, the information can also provoke significant and prolonged anxiety because of
 - the inability to reliably predict phenotype after a positive screen,**
 - the inability of a negative screen to reliably exclude clinical disease in all cases, and
 - the improving prognosis for individuals with CF (median survival >50 years for individuals born after 2000. UptoDate 2022

Ανικανότητα να προβλεφτεί ο φαινότυπος μετά από θετικό screen

- Once an individual is identified as carrying a **CF** mutation, **family members** may learn that they are at increased risk of being a carrier even though **they might not have wanted this information**. UptoDate 2022

Κάποια μέλη της οικογένειας μπορεί να θέλουν αυτή την πληροφόρηση. UptoDate 2022

CANDIDATES FOR SCREENING

We offer **CF** screening to **all** couples actively planning pregnancy and all pregnant people regardless of personal or family history or ethnicity, in accordance with guidelines from several professional organizations [**6, 8, 9**] UpToDate 2022

Θα έπρεπε να υποβάλλονται σε προγεννητικό έλεγχο για κυστική ίνωση (**KI**) **όλα** τα ζευγάρια που θέλουν να τεκνοποιήσουν διότι η **KI** θεωρείται η πιο συχνή κληρονομούμενη ασθένεια στη χώρα μας. Ένα στα 25 άτομα στον γενικό πληθυσμό (περίπου 400.000 άνθρωποι) είναι φορείς.

Όταν ο ένας γονέας έχει **KI** και ο άλλος είναι φορέας, οι πιθανότητες στο τέκνο είναι 50% να έχει **KI** και 50% να είναι φορέας

ΔΕΔΟΜΕΝΟΥ ΟΤΙ ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΕΡΟΣ ΤΡΟΠΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ ΕΙΝΑΙ Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ, ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΝΕΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ.

6. Cystic fibrosis population carrier screening:
2004 revision of American College of Medical
Genetics mutation panel.

Genet Med. 2004;6(5):387.

8. Molecular testing for cystic fibrosis carrier status practice guidelines: recommendations of the National Society of **Genetic** Counselors.

J **Genet** Couns. 2014 Feb;23(1):5-15.

9. Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions.

AU

Committee on **Genetics**

Obstet Gynecol. 2017;129(3):e41.

Risk factors for carrying the CF mutation:

- Positive personal or **family history** of CF – Couples in whom one or both partners have a personal or **family history** of CF (first-degree relative [son, daughter, sibling, mother, father] or second-degree relative [aunt, uncle, nephew, niece, grandparent]) are at high risk of carrying a CF mutation.

Ο κίνδυνος αυξάνεται σε **οικογένειες με ιστορικό ΚΙ.**

Race and ethnicity – Non-Hispanic **White individuals** and individuals of Ashkenazi Jewish descent have higher carrier rates (1 in 29), whereas African American, Hispanic, and Asian individuals have lower carrier rates (1 in 60 to 1 in 65, 1 in 46, and 1 in 90, respectively), and they may have different CFTR mutations than the most common mutations included in the standard panel.

Because mixed ethnicity is common, it is important that all couples understand that CF screening is most accurate for non-Hispanic White people of Northern European descent and those of Ashkenazi Jewish descent since a high proportion of disease in these groups is attributable to common identifiable mutations. Individuals of other ethnic backgrounds may not have as great a benefit from current standard CF screening tests if their carrier rate is low or if common CF- causing mutations have not been identified in their ethnic group and therefore are not included in the screening panel.

Ο κίνδυνος του να είσαι φορέας της ΚΙ είναι υψηλότερη σε ορισμένες **φυλές και εθνικές ομάδες**. **Εμφανίζεται πιο συχνά σε λευκούς ανθρώπους από ό, τι σε άλλες φυλετικές ομάδες**

Findings on ultrasound examination – In couples who decline preconception or early pregnancy carrier screening, visualization of echogenic bowel in the second trimester, particularly with dilated bowel and a nonvisualized gallbladder, is another indication for offering carrier screening or, for carrier couples, fetal diagnostic testing. Sonographic evidence of echogenic fetal bowel in the second trimester has been associated with CF (risk of approximately 1 percent), as well as other fetal disorders.

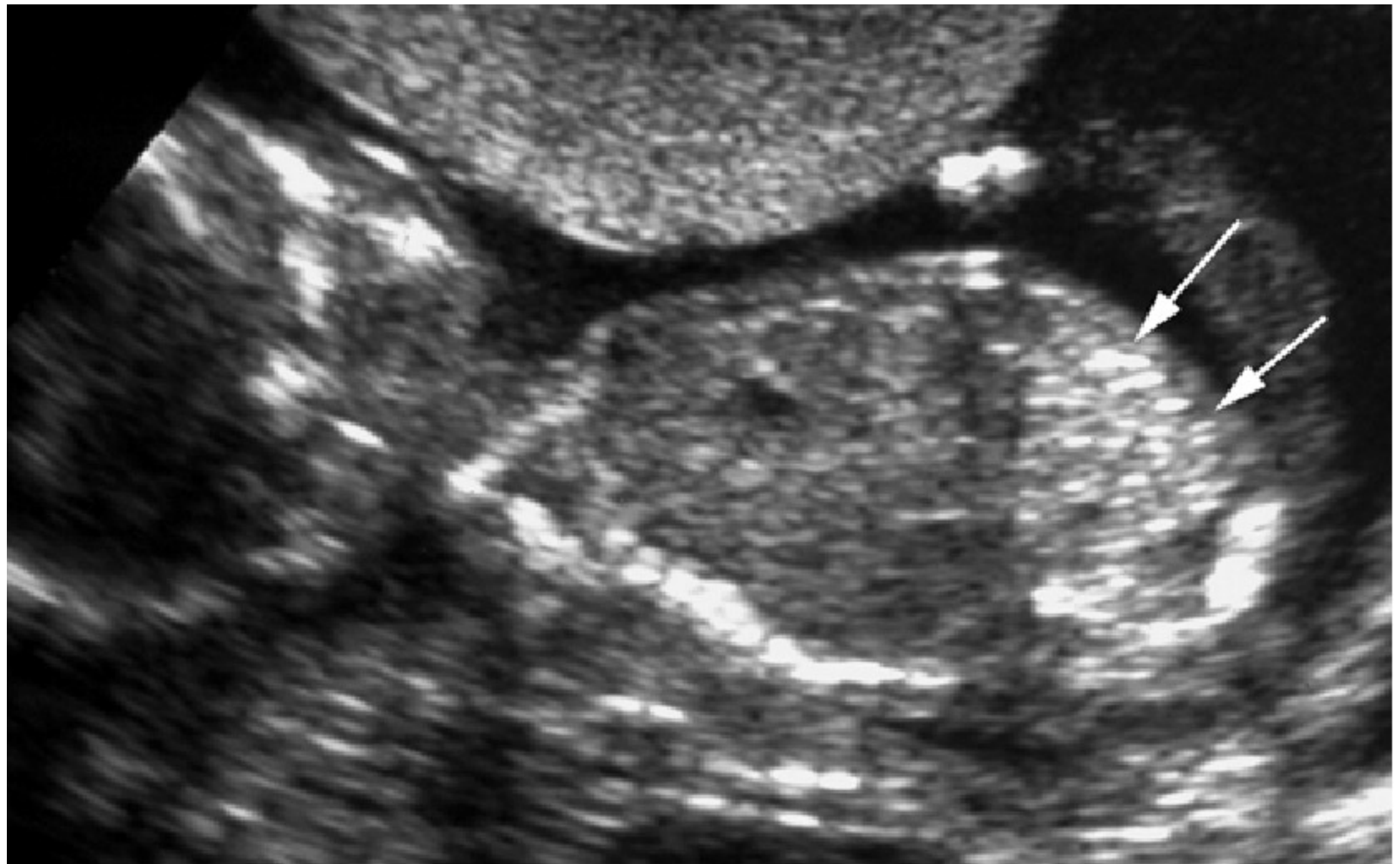
BOWEL



**TWENTY-FIRST ANNUAL MEETING OF THE
SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE—
VOLUME 185, ISSUE 5, P1035-1038, NOVEMBER 01, 2001**

- The clinical significance of fetal echogenic bowel
- Huda B. Al-Kouatly, MD Stephen T. Chasen, MD Jane Streltzoff, BS, RDMS Frank A. Chervenak, MD





SCREENING STRATEGIES

Couples with no personal or family history of CF

- Single partner screening – The least expensive and probably most widely used screening strategy is to offer the 23 mutation targeted testing panel to the person who will be or is pregnant. The risk of an affected child is calculated based on this person's positive or negative test result and the background carrier rate for their partner's ethnicity. Some couples will be reassured by this estimate and will not request screening of the other partner, especially if the only goal of screening is to determine if the child is at high risk of being affected. This approach is also appropriate when the biologic father is unavailable for testing or is unknown.

Couples who conceive using donor gametes can be reassured that donors identified through the health care system usually undergo genetic screening and are screen negative, thus testing of the "partner" has already been done; however, this should be confirmed.

● Serial screening – The next least expensive screening strategy (called serial screening) is to screen the person who will be or is pregnant first. If this person is screen negative, the child is assumed to be at low risk, and the partner is not offered screening. **If this person is screen positive, the partner is screened** using the standard panel, and the risk of an affected child is then calculated. For partners whose ethnicity requires testing for less common mutations, or for the reasons stated above, an expanded panel or CFTR sequencing may improve sensitivity.

Αν τα αποτελέσματα των εξετάσεων δείχνουν ότι ο ένας σύντροφος είναι φορέας, το επόμενο βήμα είναι να εξετασθει και ο άλλος γονεας.

- Couple screening – The most expensive, accurate, and efficient approach is to screen both members of the couple at the same time (called couple screening) [2].

This method is most appropriate for couples who need to know their risk of having an affected child rapidly and cannot wait for results from serial screening, for couples who want the most accurate risk assessment of having an affected child, and for couples who want to use their results to inform their siblings about their potential CF carrier status.

- Ο προγεννητικός έλεγχος που γίνεται για τον εντοπισμό της ΚΙ και άλλων γενετικών διαταραχών είναι η λήψη χοριακής λάχνης του πλακούντα (CVS) και η αμνιοπαρακέντηση. Η λήψη χοριακής λάχνης (τροφοβλάστη) μπορεί να πραγματοποιηθεί μετά την 11 εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Αμνιοπαρακέντηση μπορεί να πραγματοποιηθεί μετά τη ≥ 16 η εβδομάδα της εγκυμοσύνης.

Θεραπεία

Αναπνευστικό (φάρμακα σε εισπνεόμενη ή πόσιμη μορφή)

1. Καθημερινά φυσικοθεραπεία αναπνευστικού και κατάλληλη άσκηση,
1. Αποβολή της παχύρρευστης βλέννας του αναπνευστικού (βλεννολυτικά, βρογχοδιασταλτικά)
2. Πρόληψη και αντιμετώπιση των λοιμώξεων του αναπνευστικού (αντιβιοτικά).
Πλήρης εμβολιαστική κάλυψη και σχολαστική τήρηση των κανόνων υγιεινής.
3. Πρόληψη και αντιμετώπιση της απόφραξης του εντέρου
4. Επαρκής σίτιση. Παγκρεατικά ένζυμα, βιταμίνες, συμπληρώματα διατροφής, ινσουλίνη.

Ελπίδα για το μέλλον προσφέρουν νεότερες θεραπείες που στοχεύουν στη μοριακή βλάβη, όπως είναι η γονιδιακή θεραπεία και θεραπεία με την πρωτεΐνη **CFTR**