

Μεταλλάξεις

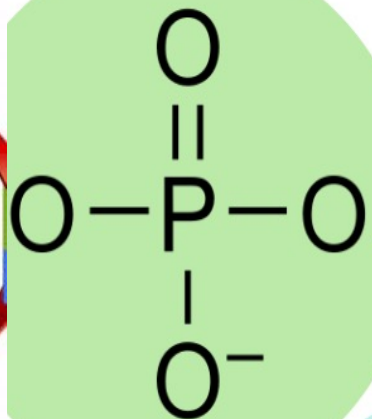
**Κάποια στοιχεία έχουν
συζητηθεί και σε προηγούμενα
μαθήματα**

Τα 3 μέρη ενός νουκλεοτιδίου

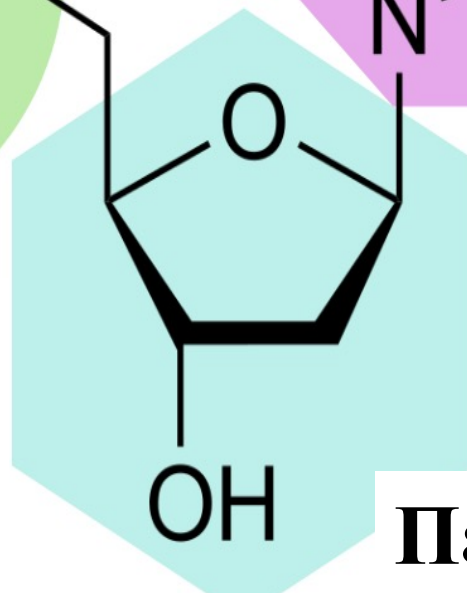
Τα νουκλεοτίδια είναι οργανικές ενώσεις που σχηματίζουν το DNA

C = cytosine G = guanine

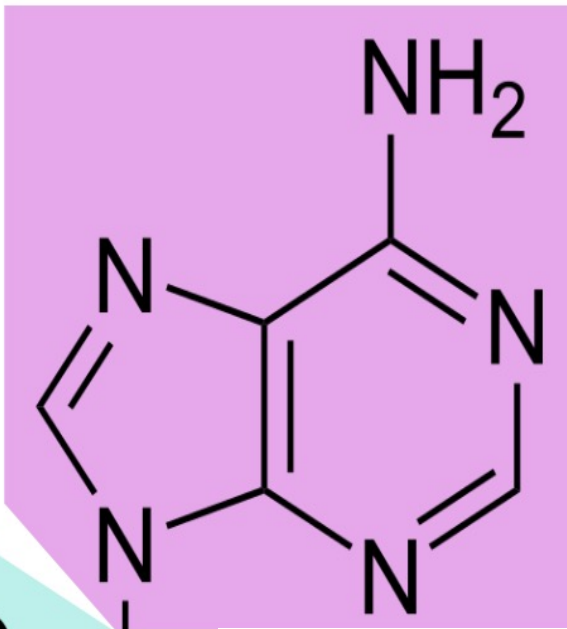
T = thymine A = adenine



Φωσφορική ή ομάδα

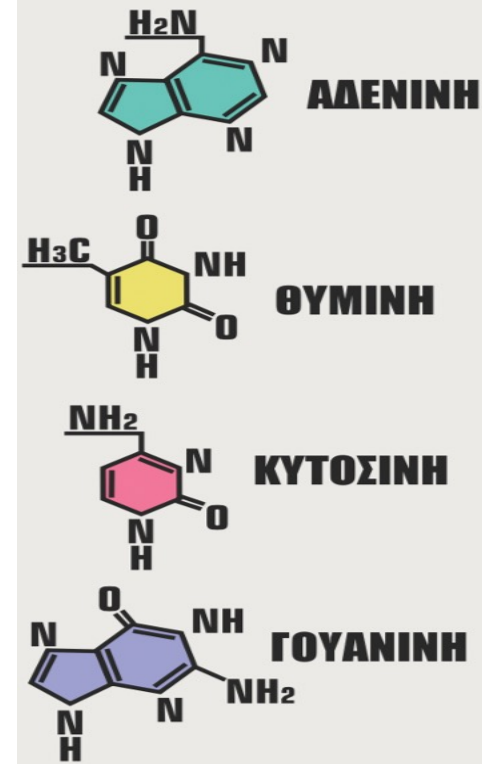


Σάκχαρο



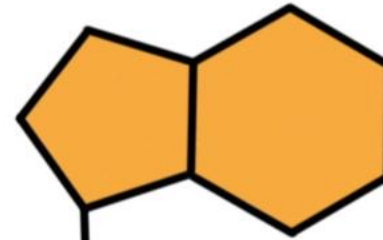
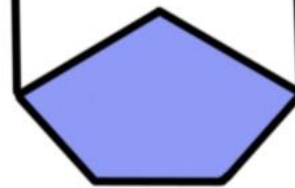
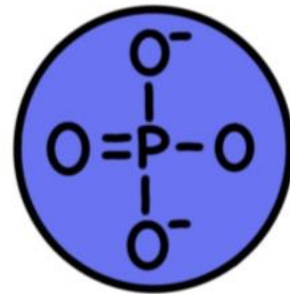
Αζωτούχος βάση

Πεντόζη=Δεοξυριβόζη στο DNA



Τα 3 μέρη ενός νουκλεοτιδίου

Φωσφορική ομάδα



Αζωτούχος βάση

Η *αδενίνη* συνδέεται με τη *θυμίνη*

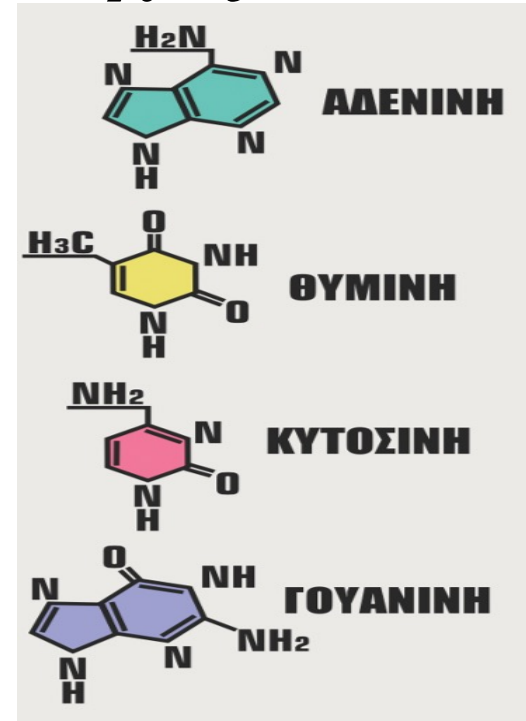
Η *κυτοσίνη* συνδέεται με τη *γουανίνη*

Σάκχαρο

Πεντόζη=Δεοξυριβόζη στο DNA

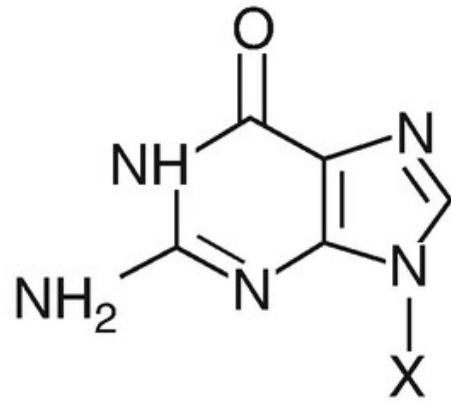
C = cytosine G = guanine

T = thymine A = adenine

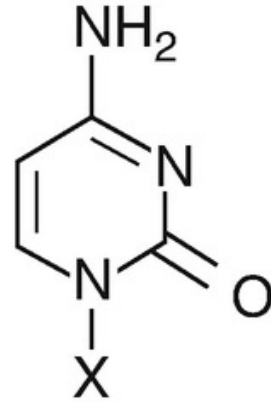


Αζωτούχες βάσεις

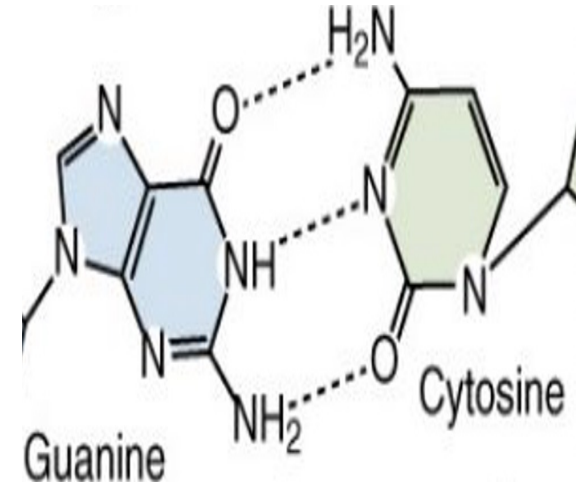
Η γουανίνη
συνδέεται με
την κυτοσίνη
με τρεις
δεσμούς
υδρογόνου.



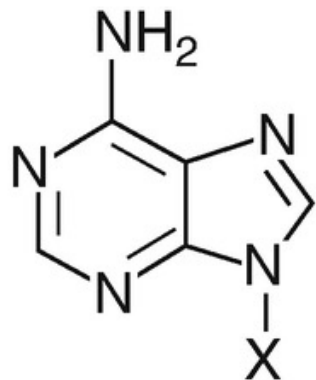
Γουανίνη G



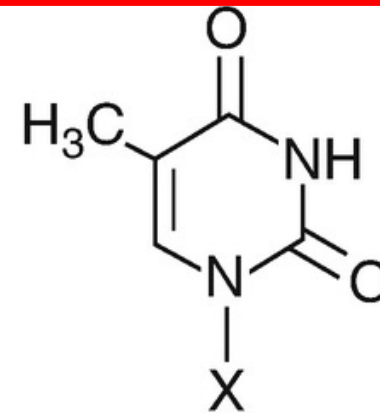
Κυτοσίνη C



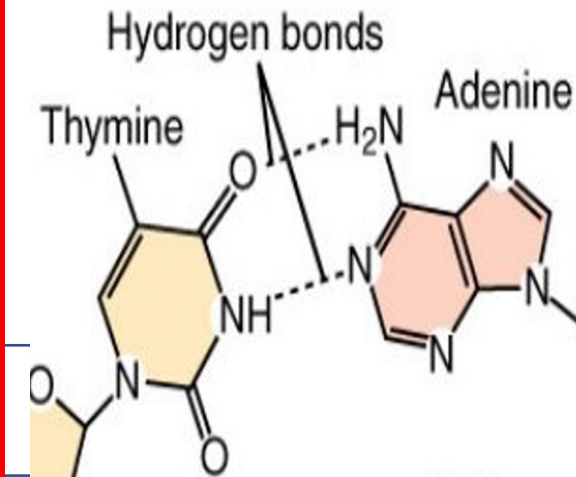
Η αδενίνη
συνδέεται με
τη θυμίνη με
δύο δεσμούς
υδρογόνου.



Αδενίνη A

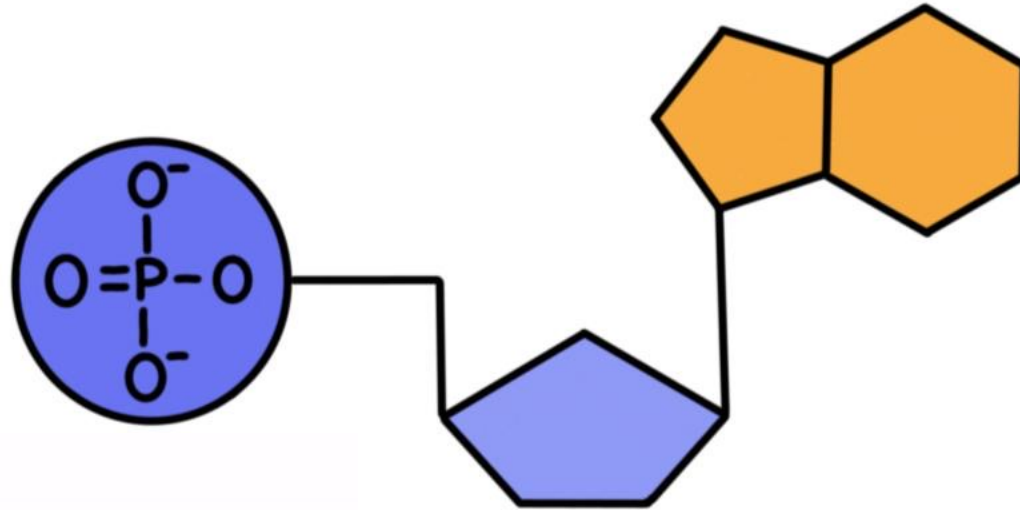


Θυμίνη T



Τα 3 μέρη ενός νουκλεοτιδίου

Φωσφορική ομάδα



Αζωτούχος βάση

Η *αδενίνη* συνδέεται με τη *θυμίνη*

Η *κυτοσίνη* συνδέεται με τη *γουανίνη*

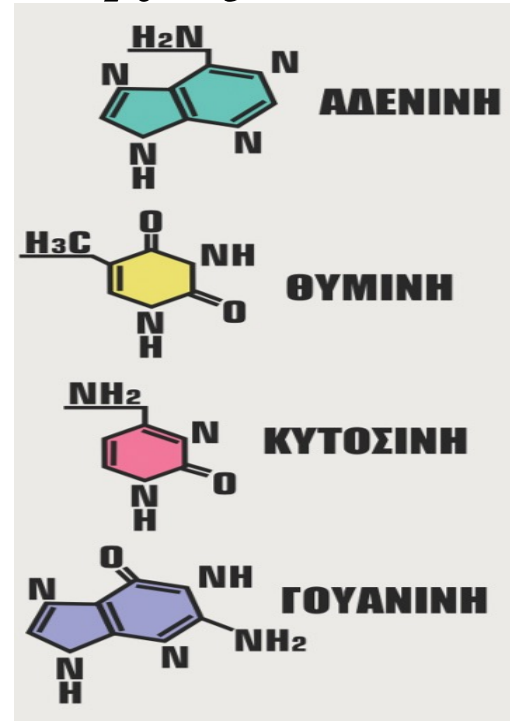
C = cytosine G = guanine



T = thymine A = adenine

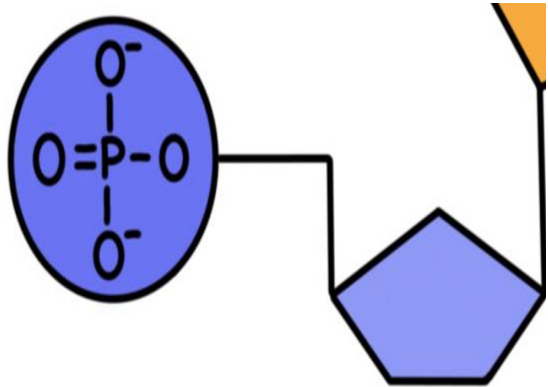
Σάκχαρο

Πεντόζη=Δεοξυριβόζη στο DNA



Ο «σκελετός» κάθε κλώνου της διπλής έλικας αποτελείται από αμετάβλητα επαναλαμβανόμενα μόρια σακχάρου δεοξυριβόζης-φωσφορικής ομάδας

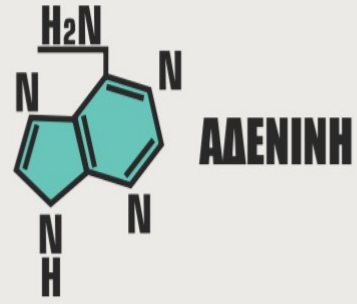
Φωσφορική ομάδα



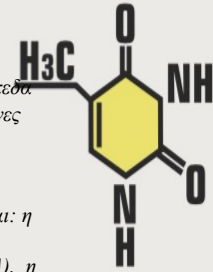
Δεοξυριβόζη



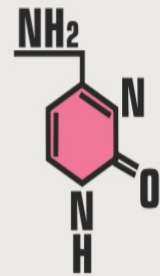
Στο εσωτερικό της διπλής έλικας βρίσκονται σχεδόν επίπεδα διατεταγμένες οι τέσσερις αζωτούχες βάσεις, οι οποίες είναι: η **Αδενίνη** (Adenine, A), η **Κυτοσίνη** (Cytosine, C), η **Θυμίνη** (Thymine, T) και η **Γουανίνη** (Guanine, G).



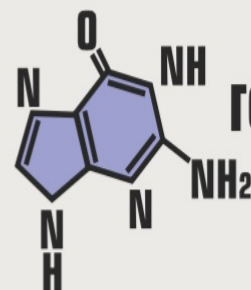
ΑΔΕΝΙΝΗ



ΘΥΜΙΝΗ



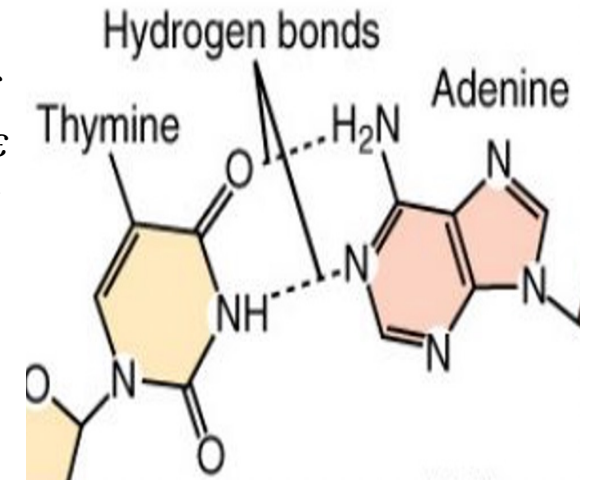
ΚΥΤΟΣΙΝΗ



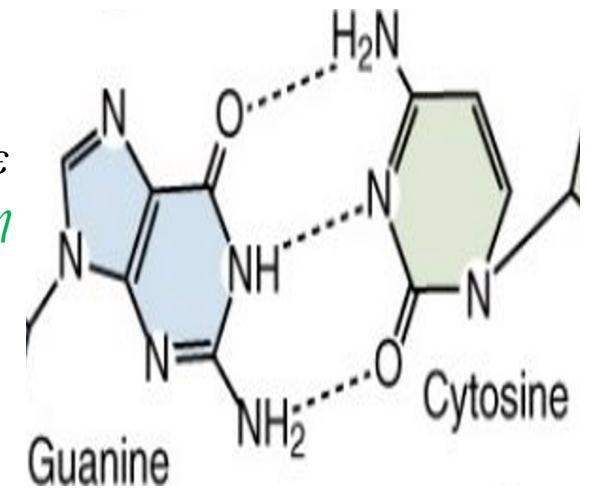
ΓΟΥΑΝΙΝΗ

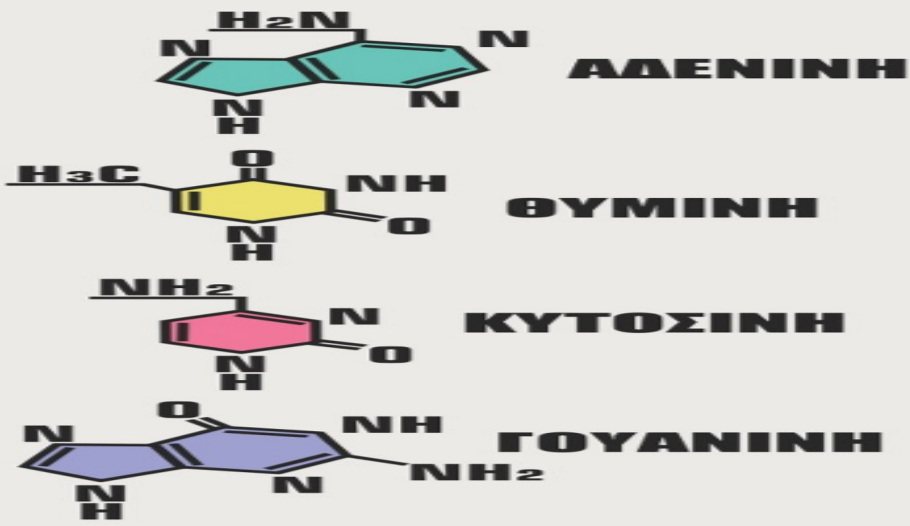
Αζωτούχες Βάσεις του DNA

Η **αδενίνη** συνδέεται με τη **θυμίνη** με δύο δεσμούς υδρογόνου.



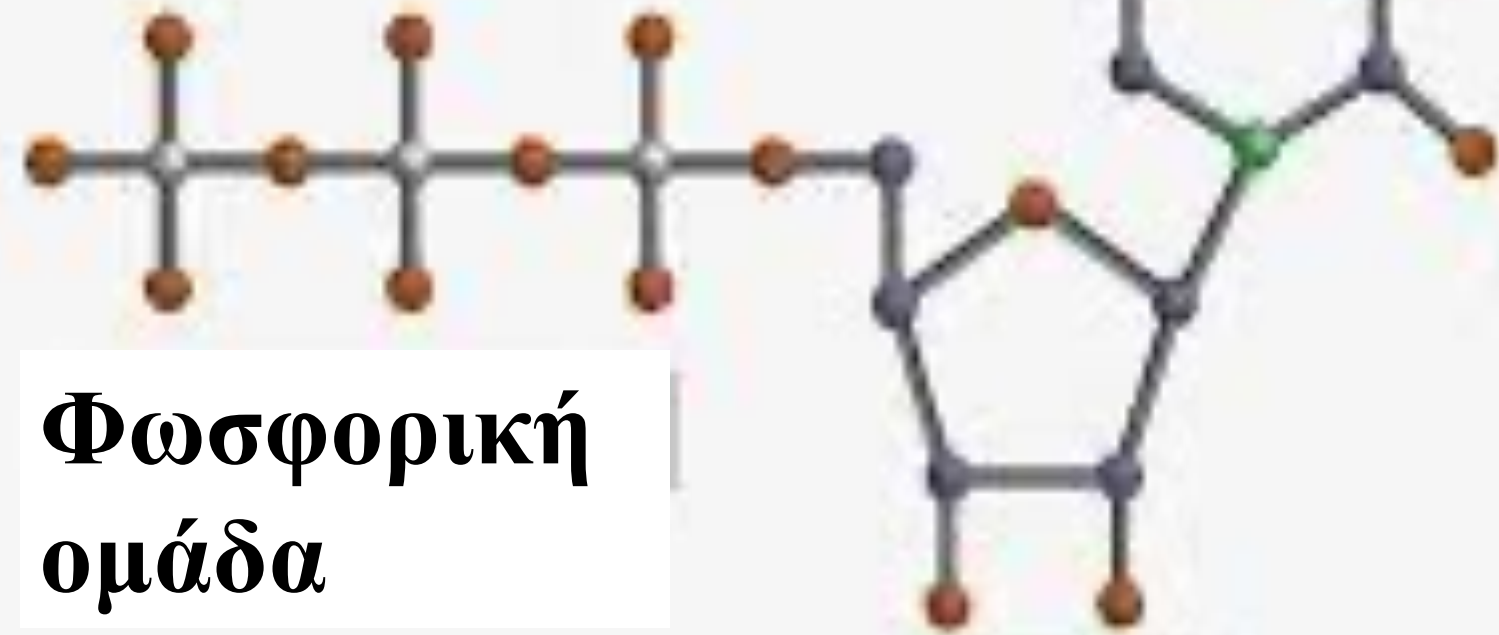
Η **γουανίνη** συνδέεται με την **κυτοσίνη** με τρεις δεσμούς υδρογόνου.





Αζωτούχος βάση

Το νουκλεοτίδιο είναι η βασική μονάδα του νουκλεϊκού οξέος (DNA)



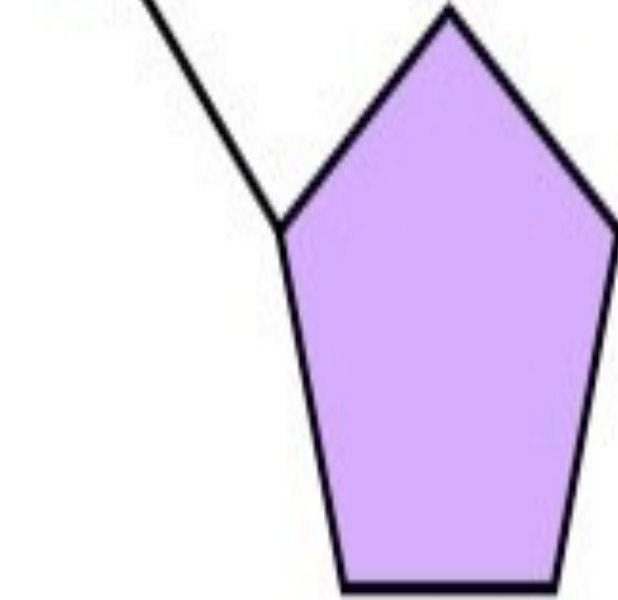
Φωσφορική ομάδα

Σάκχαρο

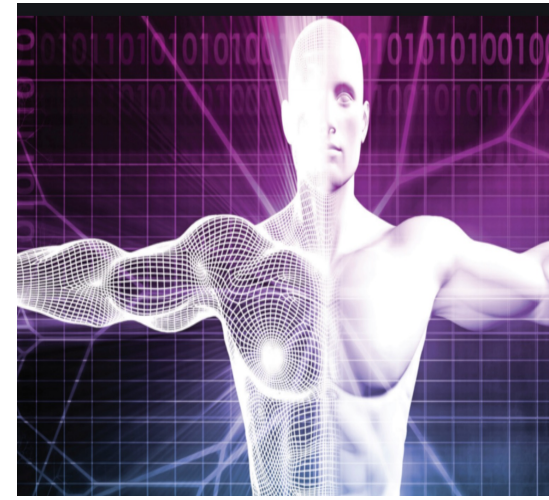
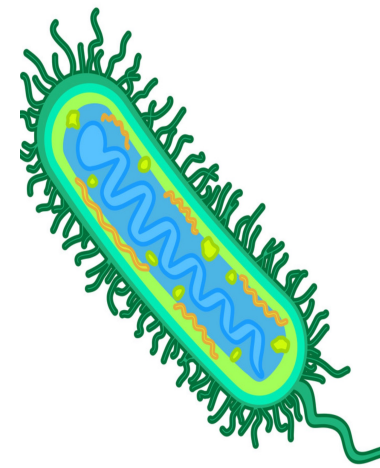
Πεντόζη

Σε κάθε οργανισμό, η αλληλουχία των αζωτούχων βάσεων καθορίζει το μέγεθος και την πολυπλόκοτητά του. Παρατηρώντας το εξελικτικό δέντρο, το μέγεθος ενός **βακτηριακού γονιδιώματος** είναι 4×10^6 ζεύγη βάσεων, ενώ το **ανθρώπινο γονιδίωμα** έχει μέγεθος 6×10^9 ζεύγη βάσεων.

Φωσφορική ομάδα



Πεντόζη



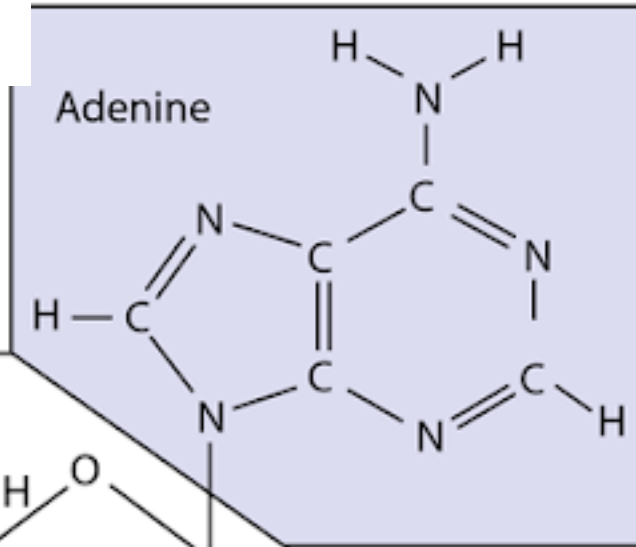
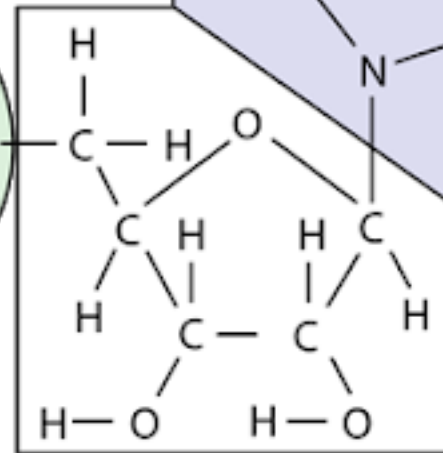
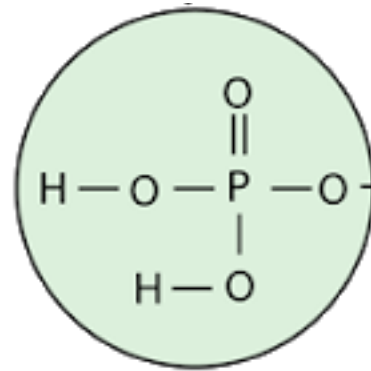
Αζωτούχος βάση



Αζωτούχος βάση

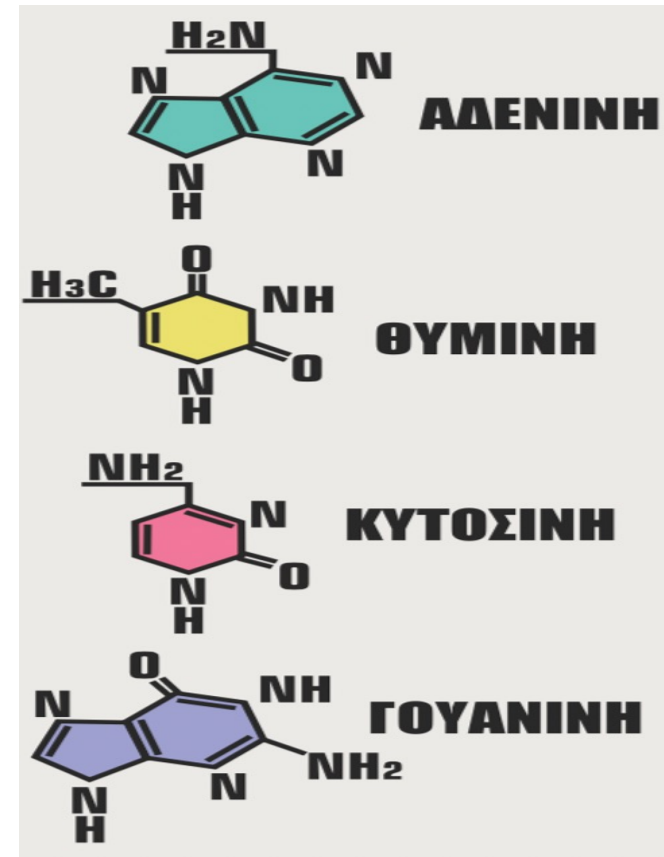
Τα 3 μέρη ενός νουκλεοτιδίου

Φωσφορική ομάδα



Ριβόζη

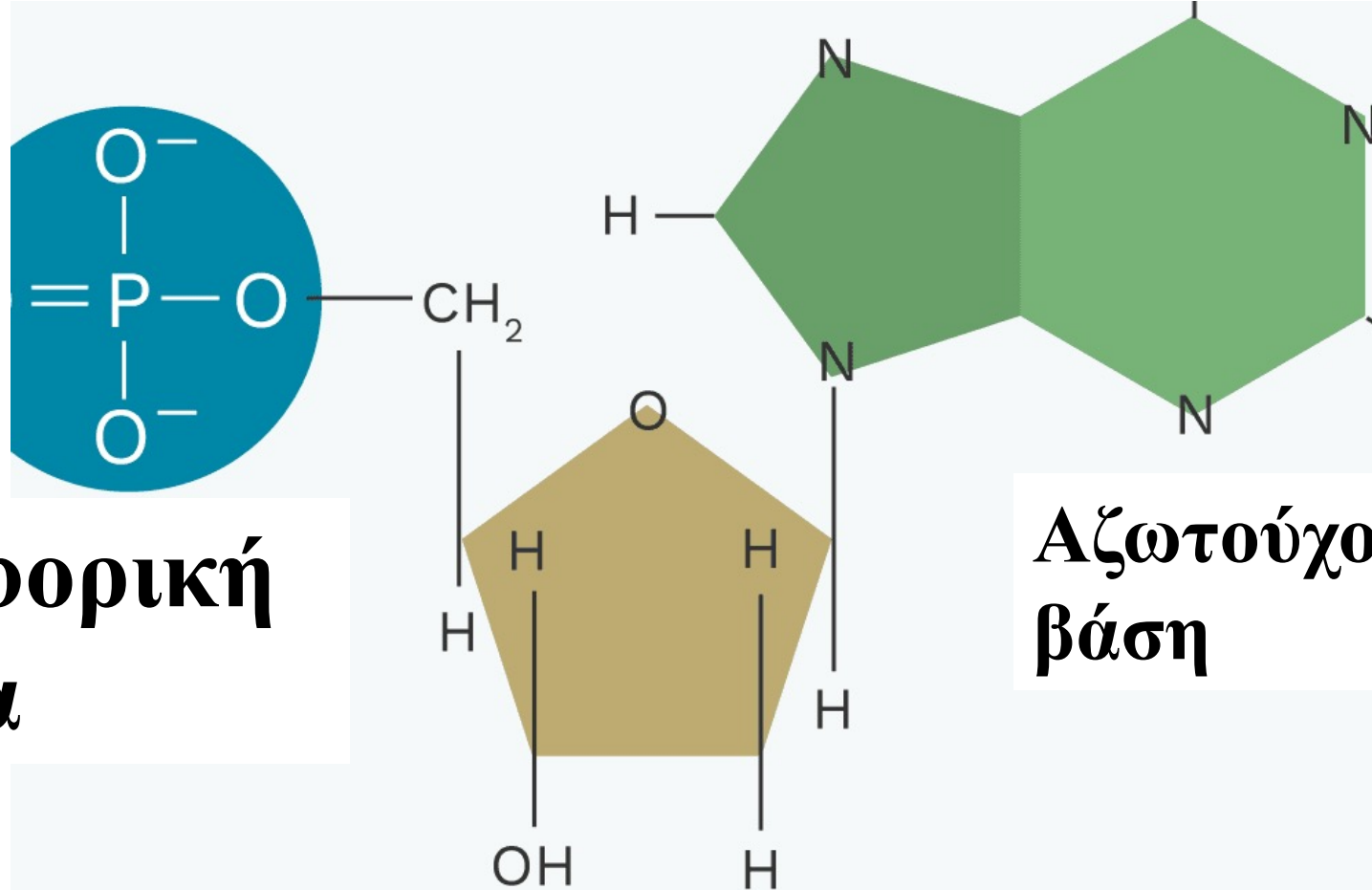
Πεντόζη στο
RNA



Η *αδενίνη*
συνδέεται με
τη *θυμίνη*

Η *κυτοσίνη*
συνδέεται με
τη *γουανίνη*

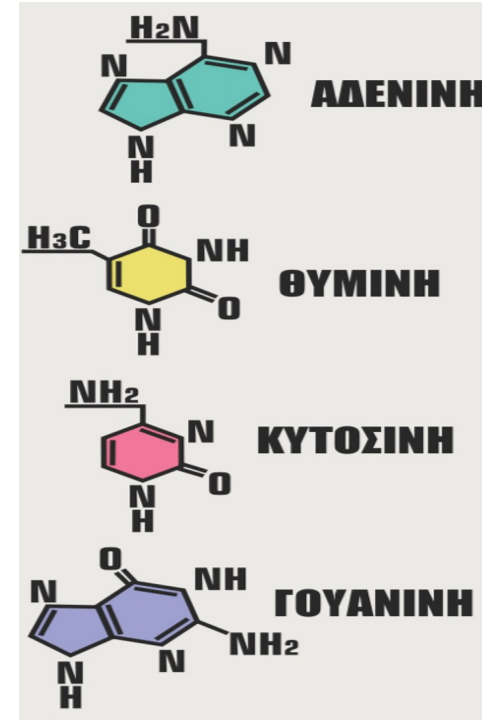
Τα 3 μέρη ενός νουκλεοτιδίου



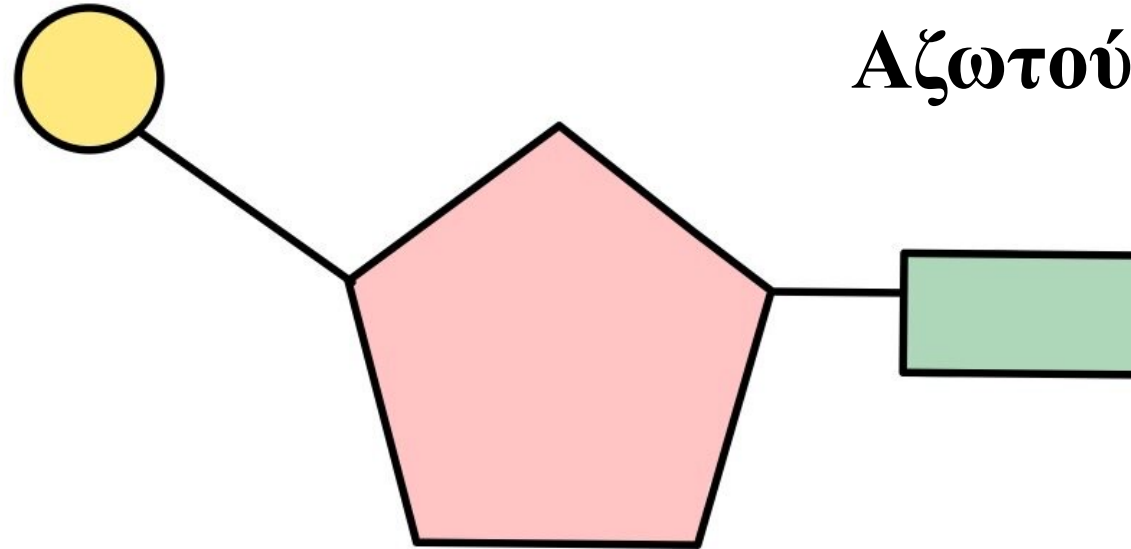
Φωσφορική ομάδα

Αζωτούχος βάση

Πεντόζη



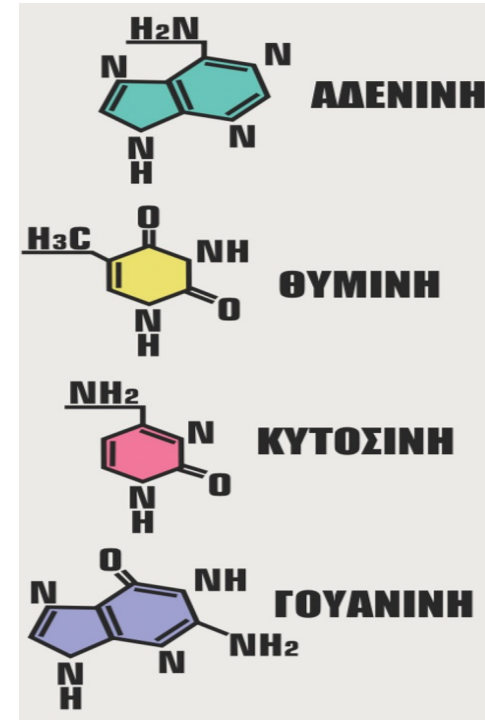
**Φωσφορική
ομάδα**



Αζωτούχος βάση

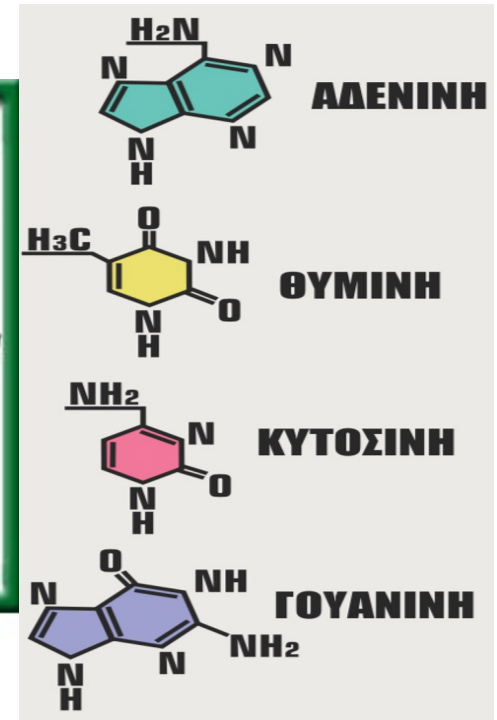
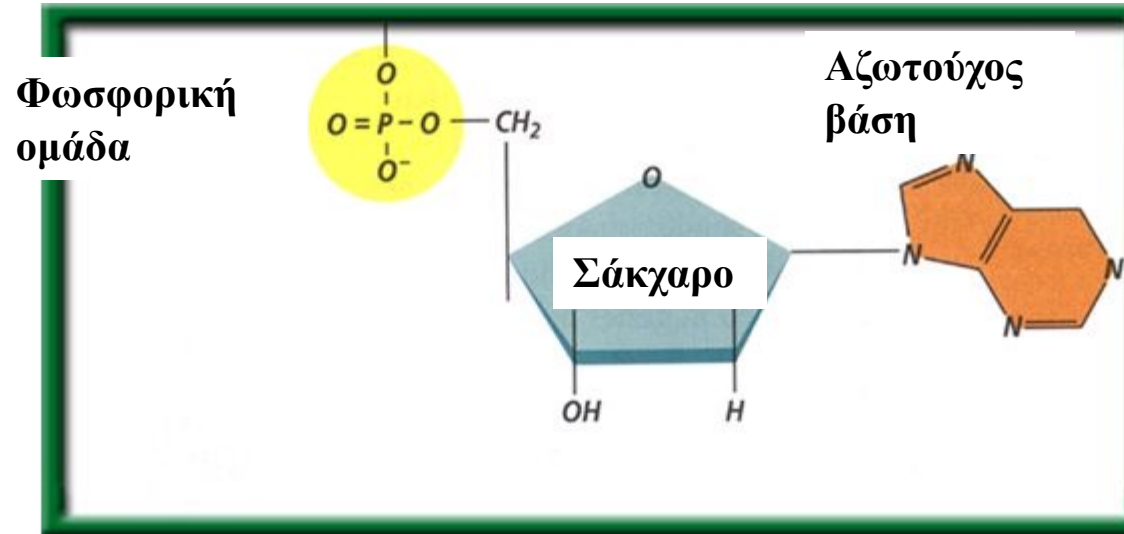
Πεντόζη

(Ριβόζη ή Δεοξυριβόζη)



Από τι αποτελείται το DNA;

- Το DNA είναι ένα πολυμερές κατασκευασμένο από επαναλαμβανόμενες υποομάδες που ονομάζονται **νουκλεοτίδια**



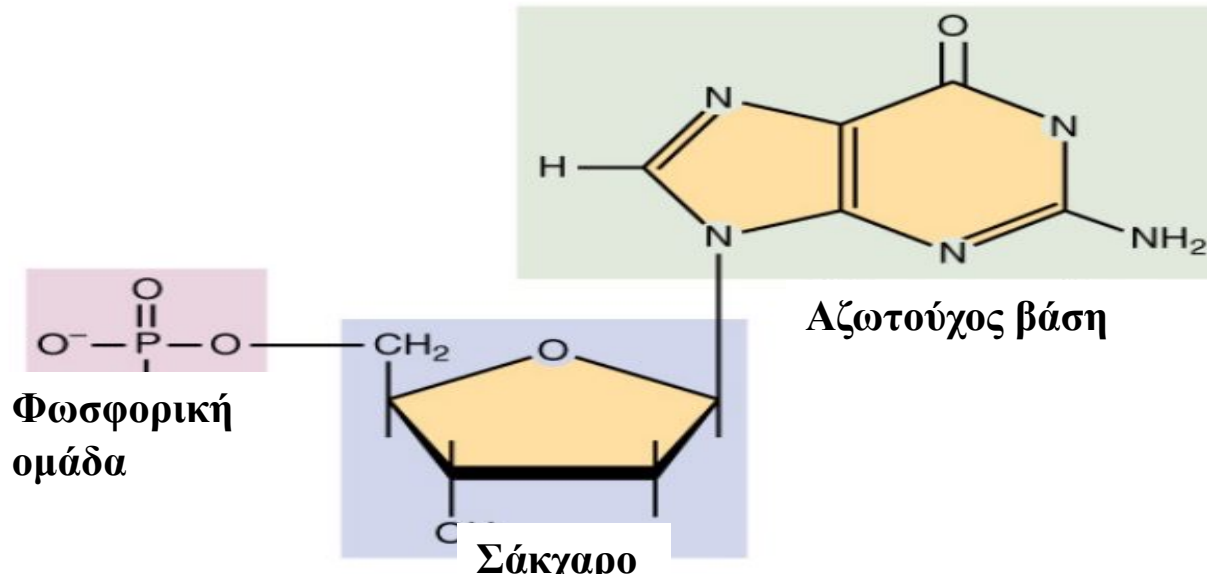
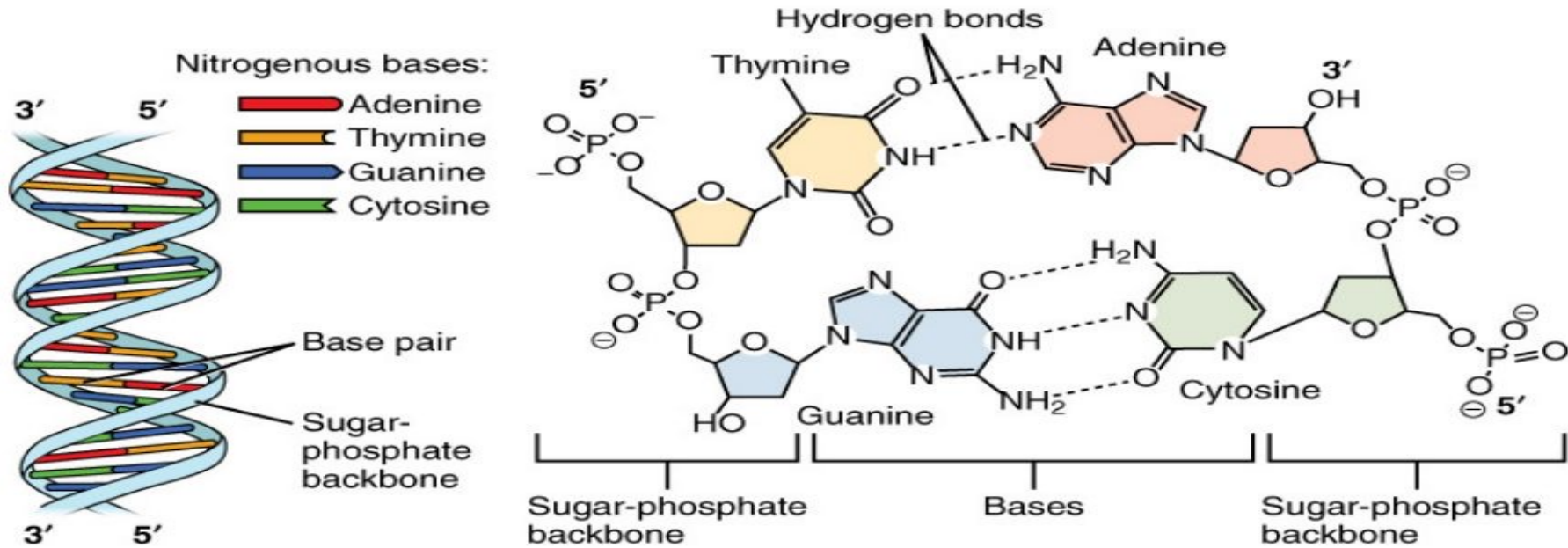
Τα **νουκλεοτίδια** έχουν 3 μέρη

Ένα απλό σάκχαρο (ριβόζη ή δεοξυριβόζη)

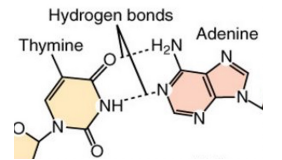
Μια φωσφορική ομάδα

Μια αζωτούχο βάση

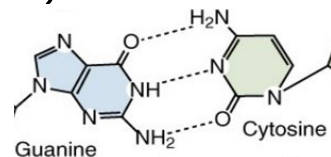
Νουκλεοτίδια στο DNA



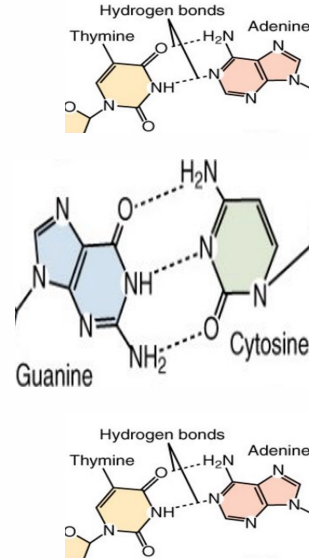
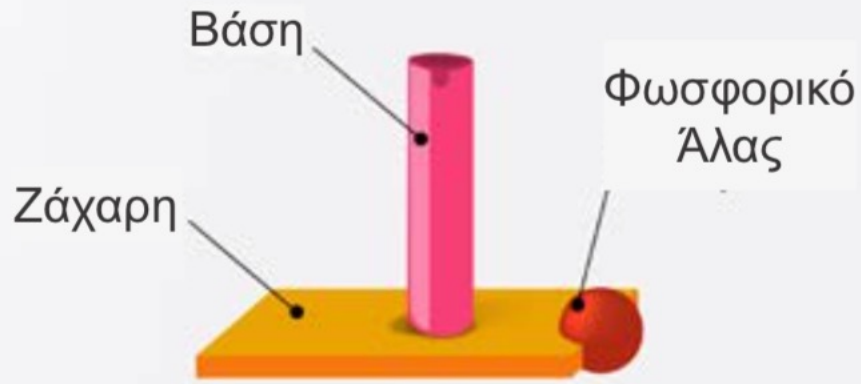
- Η **αδενίνη** συνδέεται με τη **θυμίνη** με δύο δεσμούς υδρογόνου



- Η **γουανίνη** συνδέεται με την **κυτοσίνη** με τρεις δεσμούς υδρογόνου



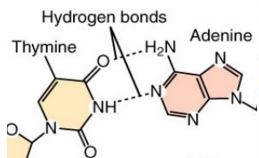
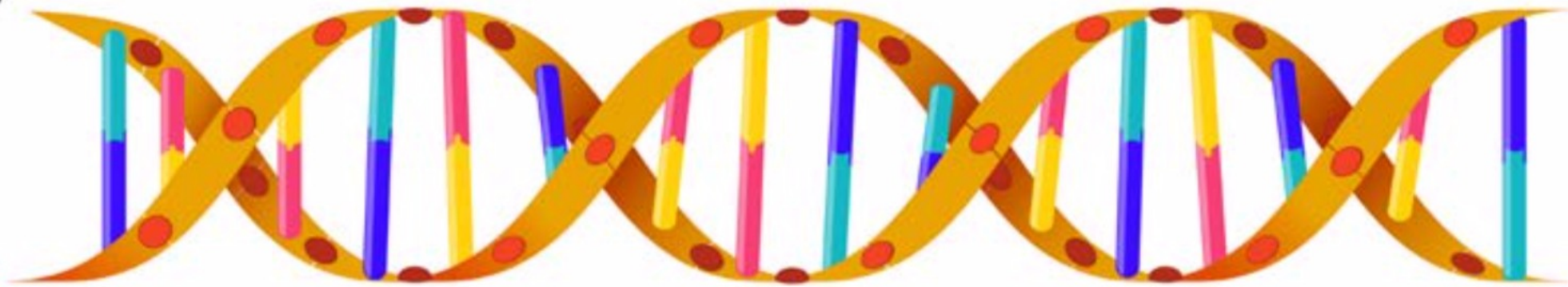
Νουκλεοτίδιο



Βάσεις

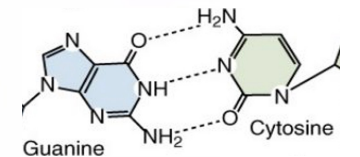
- Αδενίνη
- Κυτοσίνη
- Γουανίνη
- Θυμίνη

Η δομή της διπλής έλικας του DNA. Η **αδενίνη** συνδέεται με τη **θυμίνη** με δύο δεσμούς υδρογόνου και η **γουανίνη** συνδέεται με την **κυτοσίνη** με τρεις δεσμούς υδρογόνου.

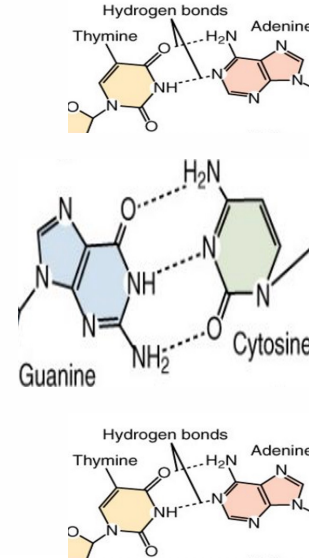
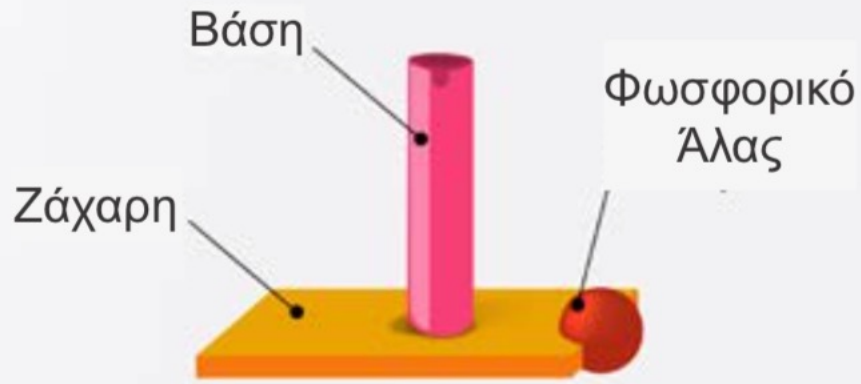


Θυμίνη Αδενίνη

Γουανίνη Κυτοσίνη



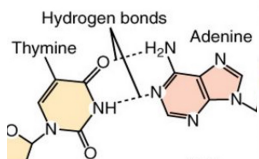
Νουκλεοτίδιο



Βάσεις

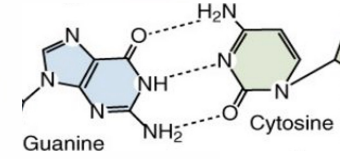
- Αδενίνη
- Κυτοσίνη
- Γουανίνη
- Θυμίνη

Συνεπώς, το DNA είναι μια μεγαλομοριακή ένωση η οποία αποτελείται από δύο αντιπαράλληλα περιελιγμένες πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες

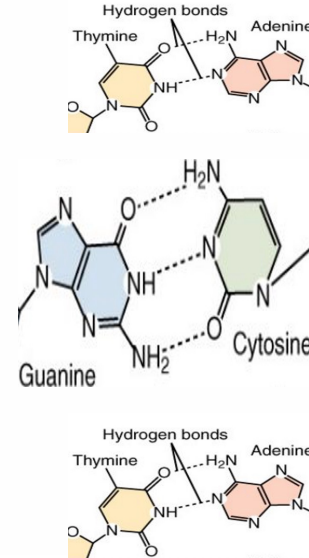
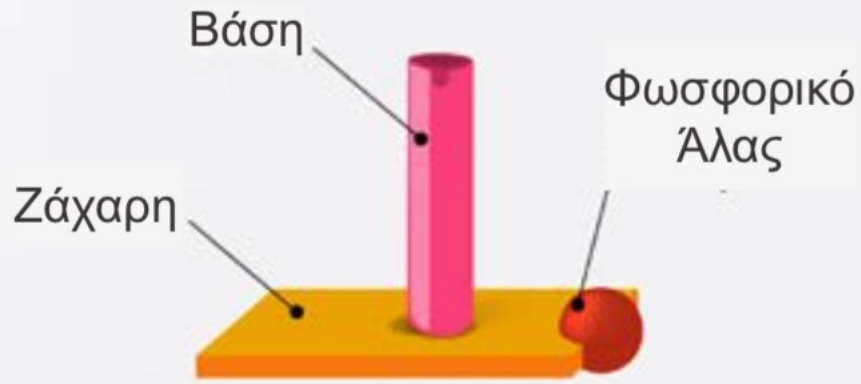


Θυμίνη Αδενίνη

Γουανίνη Κυτοσίνη



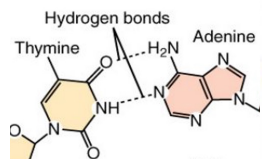
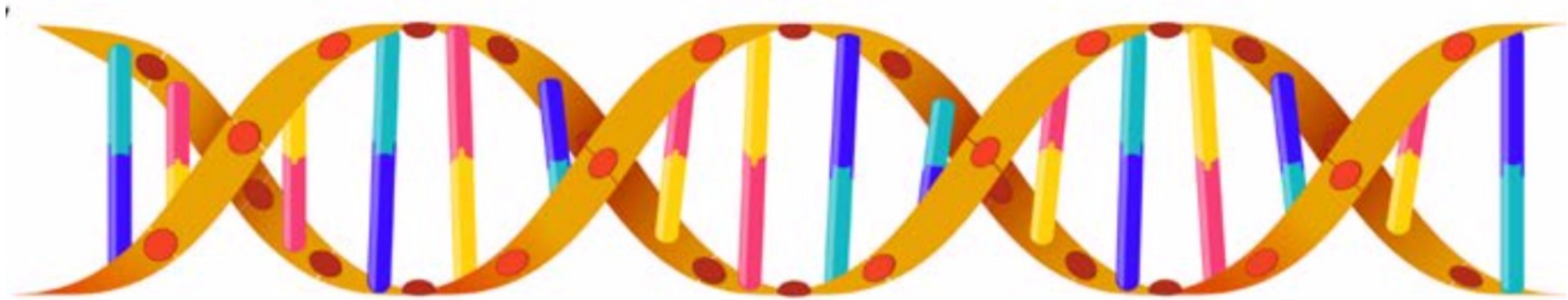
Νουκλεοτίδιο



Βάσεις

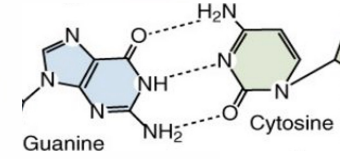
- Αδενίνη
- Κυτοσίνη
- Γουανίνη
- Θυμίνη

Η κάθε πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα περιέχεται γύρω από την άλλη

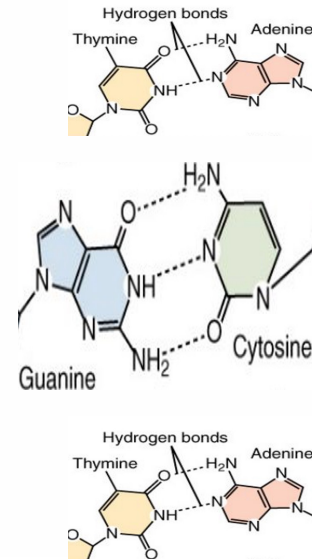
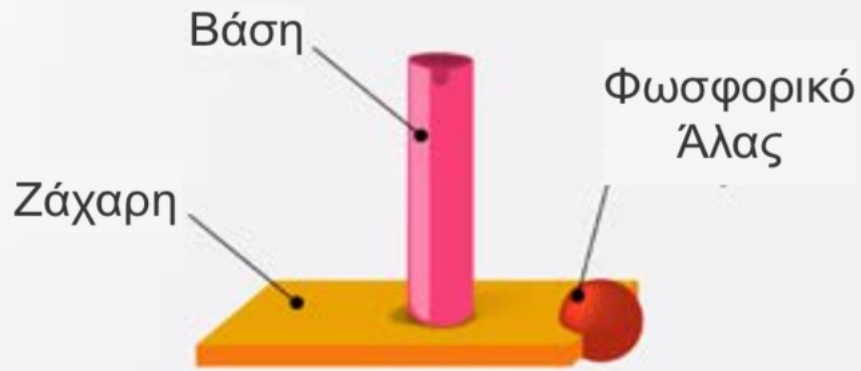


Θυμίνη Αδενίνη

Γουανίνη Κυτοσίνη



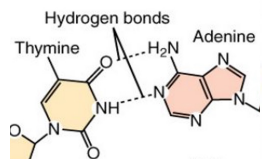
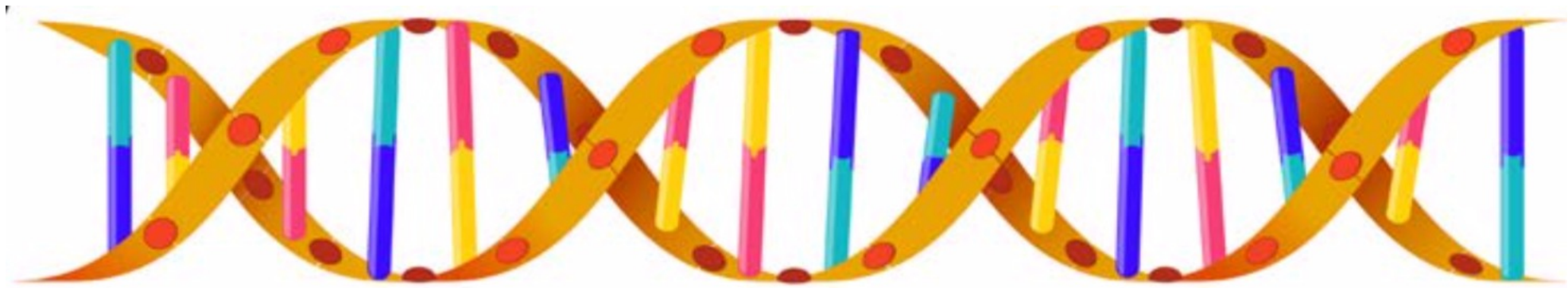
Νουκλεοτίδιο



Βάσεις

- Αδερίνη
- Κυτοσίνη
- Γουανίνη
- Θυμίνη

Οι δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες του DNA συγκρατώνται με δεσμούς υδρογόνου που αναπτύσσονται μεταξύ των συμπληρωματικών αζωτούχων βάσεων. Η **αδερίνη** συνδέεται με τη **θυμίνη** με δύο δεσμούς υδρογόνου και η **γουανίνη** συνδέεται με την **κυτοσίνη** με τρεις δεσμούς υδρογόνου.

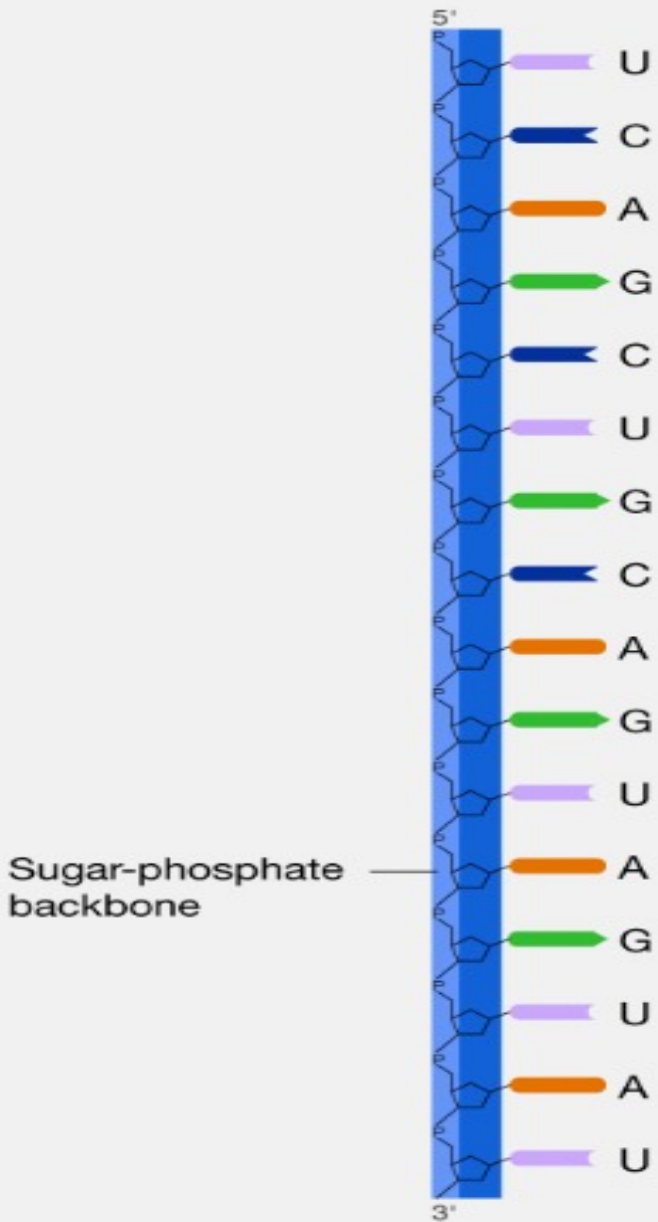


Θυμίνη Αδερίνη



Γουανίνη Κυτοσίνη

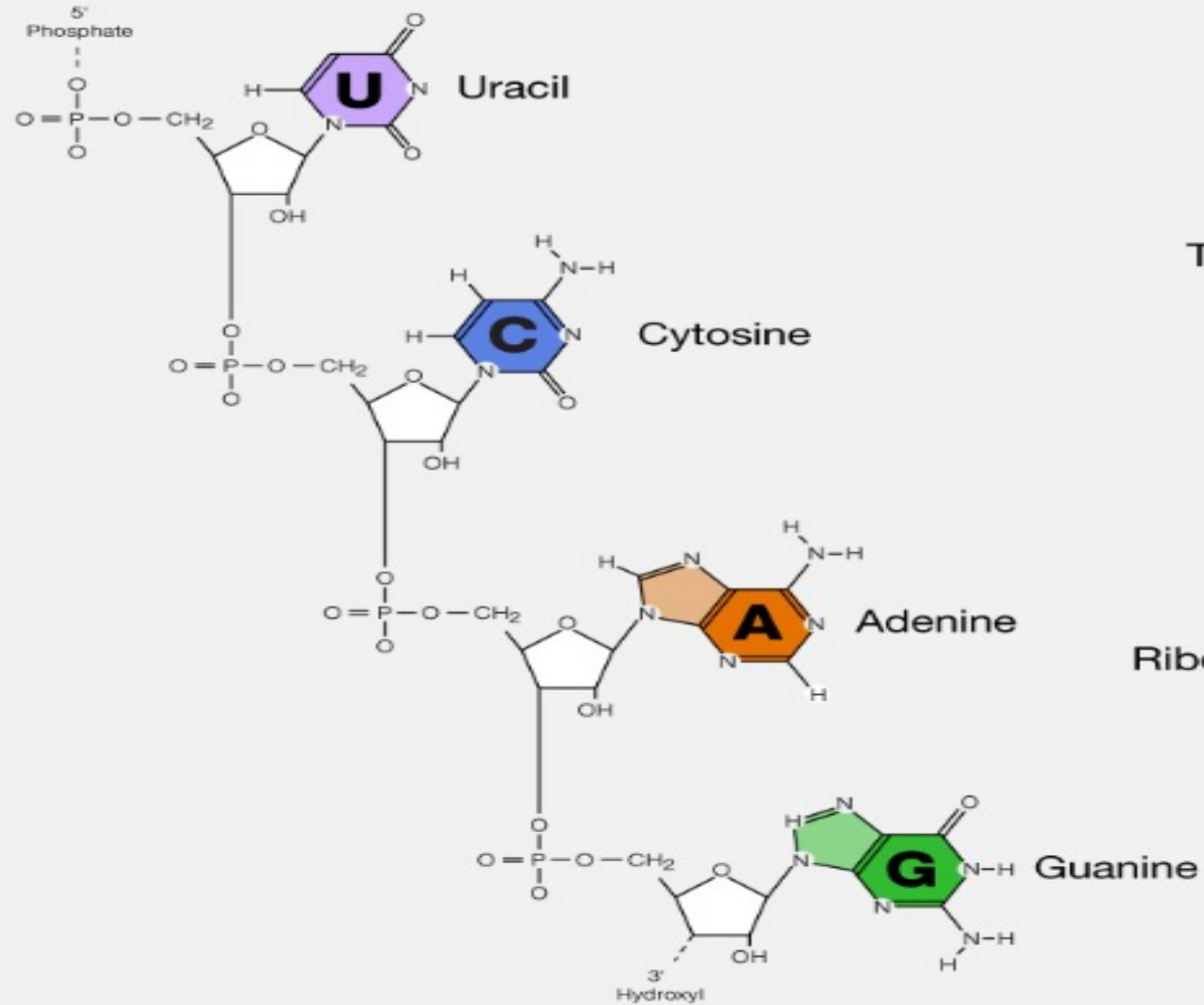
Ribonucleic acid (RNA)



Messenger RNA (mRNA)

Transfer RNA (tRNA)

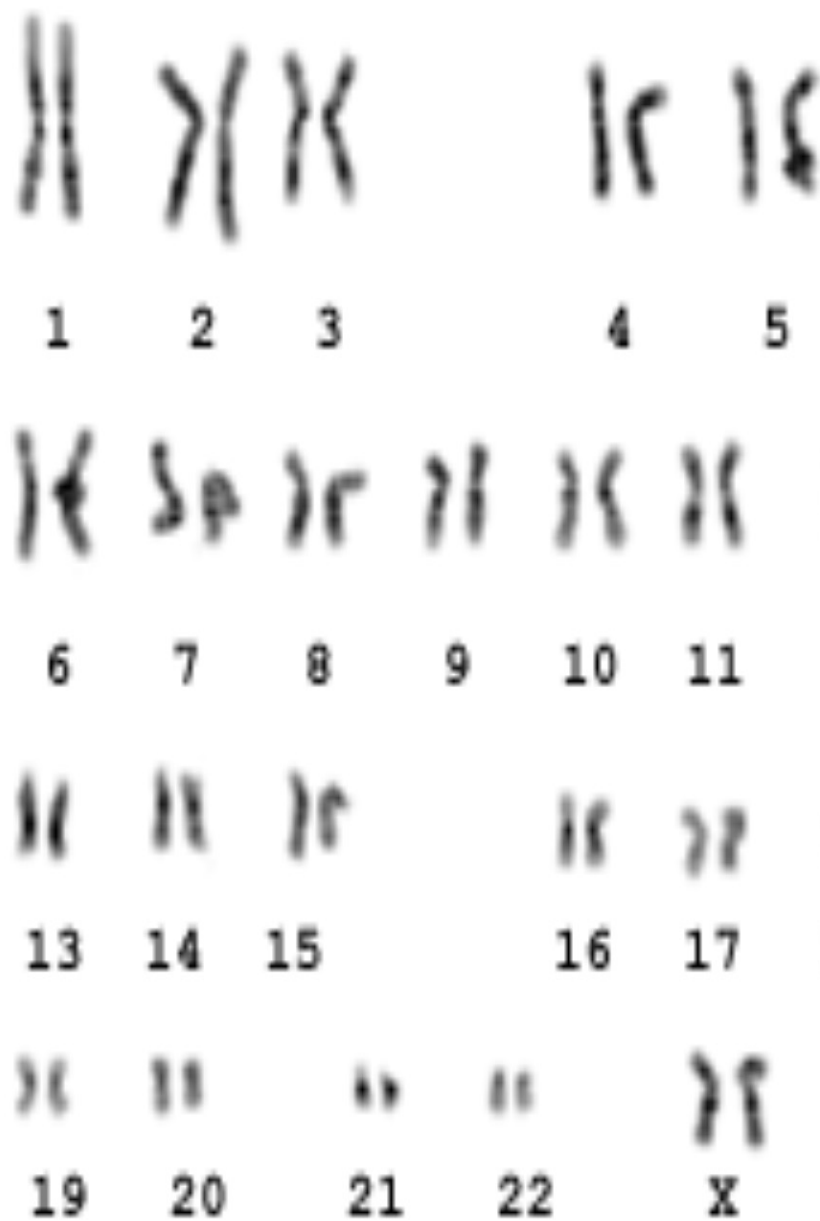
Ribosomal RNA (rRNA)



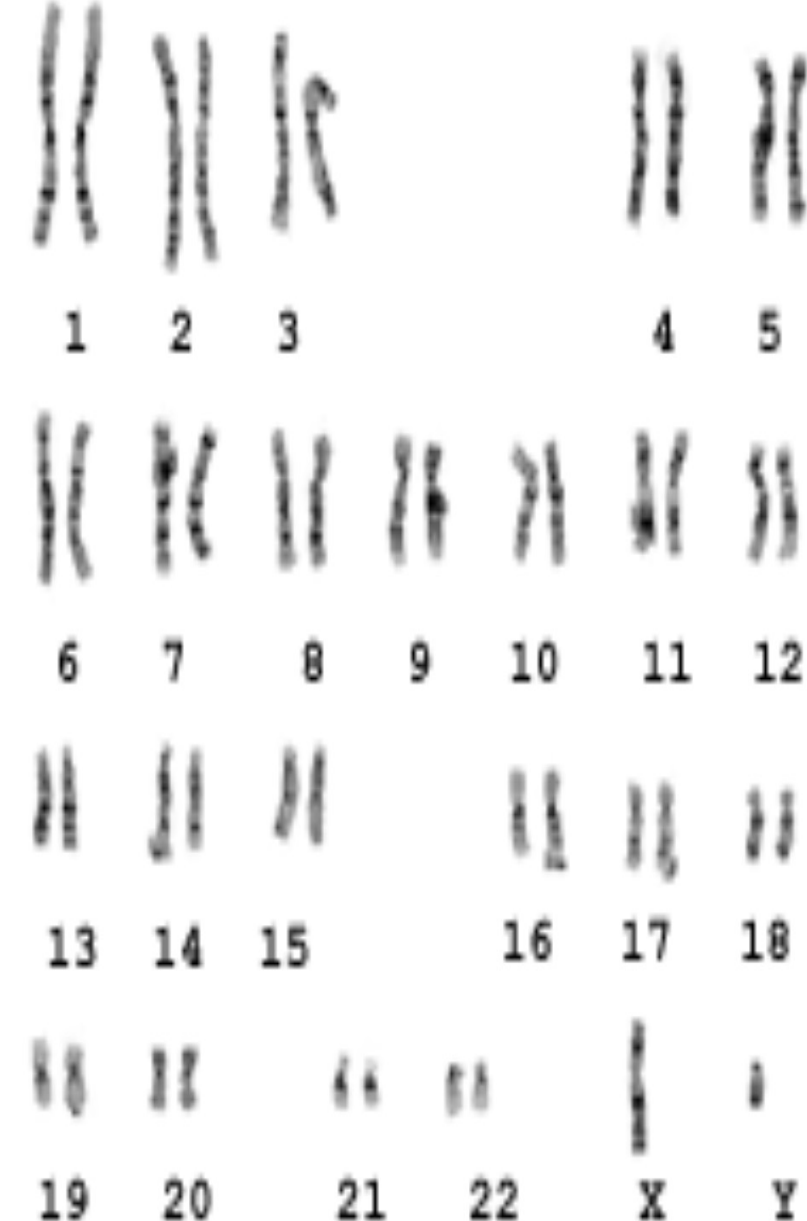
Ο προγεννητικός έλεγχος περιλαμβάνει τις εξετάσεις που συνιστώνται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και που αποσκοπούν στην έγκαιρη διάγνωση παθήσεων ή αναπτυξιακών ανωμαλιών στο έμβryo.

Karyotype is a picture of all of an individual's genetic information as seen through a microscope. There are 22 pairs of numbered chromosomes (autosomes) and one pair of sex-determining chromosomes. A male carries both an X- and a Y-chromosome, whereas a female has two X-chromosomes. **Because a man can pass down either an X- or a Y-chromosome, he is the one who randomly determines the sex of the baby.**

Female Karyotype (46-XX)



Male Karyotype (46-XY)



Οι **μεταλλάξεις** αποτελούν σπάνια γεγονότα καθώς απαντώνται με συχνότητα $<1\%$ στο σύνολο του γενικού πληθυσμού. **Μπορεί να συμβούν είτε στα γαμετικά κύτταρα και κατά συνέπεια κληρονομούνται είτε στα σωματικά κύτταρα οπότε και δεν μεταβιβάζονται στις επόμενες γενιές.** Οι μεταλλάξεις συμβάλλουν στην εμφάνιση γενετικών νοσημάτων.

Κατηγορίες **μεταλλάξεων**

Υπάρχουν δύο κατηγορίες μεταλλάξεων ανάλογα με το μέγεθος της αλλαγής: οι **γονιδιακές** και οι **χρωμοσωμικές** μεταλλάξεις.

Οι **γονιδιακές** μεταλλάξεις συμβαίνουν σε επίπεδο γονιδίου και περιλαμβάνουν **αλλαγές στην αλληλουχία μικρού αριθμού βάσεων ή η αντικατάσταση μίας μόνο βάσης** ενώ οι χρωμοσωμικές αφορούν αλλαγές σε μεγαλύτερο τμήμα του χρωμοσώματος.

Γονιδιακές μεταλλάξεις

Υπάρχουν αρκετοί τύποι γονιδιακών μεταλλάξεων με τις «σημειακές μεταλλάξεις» να αποτελούν τον κυριότερο τύπο. Μία «**σημειακή μετάλλαξη**» είναι η **αντικατάσταση μίας μόνο βάσης**.

Αυτοσωμ(ατ)ικά υπολειπόμενα νοσήματα

Αυτοσωματικά υπολειπόμενα νοσήματα

Οι φορείς δεν εκδηλώνουν κλινικά συμπτώματα

Σε ζευγάρια όπου και οι δύο είναι φορείς, η πιθανότητα γέννησης πάσχοντος παιδιού είναι **25%**

Σε κάποιες περιπτώσεις, ανάλογα με το σημείο στο οποίο εντοπίζεται μία **μετάλλαξη** στο **γονίδιο** (**a distinct sequence of nucleotides forming part of a chromosome**) **επηρεάζεται** αντίστοιχα **η παραγόμενη πρωτεΐνη**. Επομένως, μία μετάλλαξη μπορεί να έχει ως συνέπεια την **αντικατάσταση ενός αμινοξέος από ένα άλλο** με (ενδεχόμενο) αποτέλεσμα την παραγωγή μίας **πρωτεΐνης με διαφορετική δομή και λειτουργία**.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα ασθένειας που προκύπτει ως αποτέλεσμα **μεταλλάξεων σε επίπεδο γονιδίου** είναι η **κυστική ίνωση**.

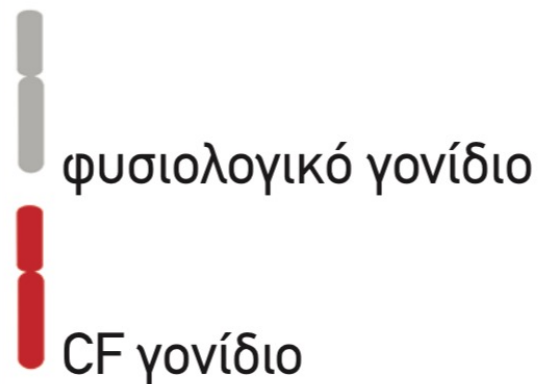
Birth prevalence: 1 in 2500.

Carrier frequency: 1 in 25.

UpToDate 2022

Αυτοσωματικό υπολειπόμενο νόσημα

Γονείς



Πατέρας

φορέας του γονιδίου CF



Μητέρα

φορέας του γονιδίου CF

Οι φορείς δεν εκδηλώνουν κλινικά συμπτώματα

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



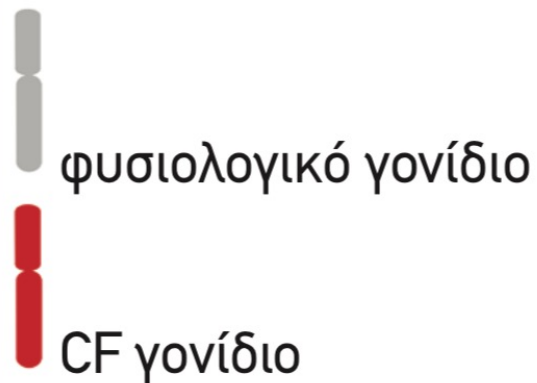
Παιδί

με Κυστική Ίνωση

Αυτοσωματικό υπολειπόμενο νόσημα

Γονείς

Πάσχουν με την ίδια πιθανότητα και τα δύο φύλα



Πατέρας

φορέας του γονιδίου CF



Μητέρα

φορέας του γονιδίου CF

Όταν και οι δύο γονεΐς 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

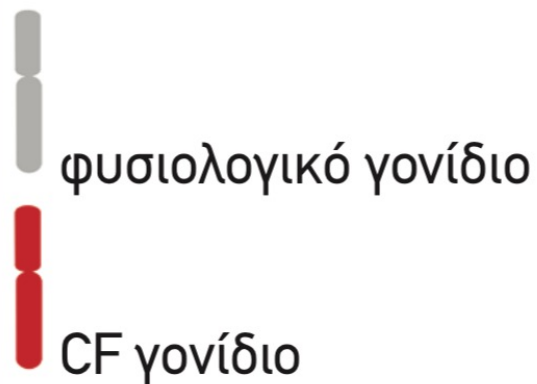
Αυτοσωματικό υπολειπόμενο νόσημα

Γονείς

-Κυστική Ίνωση

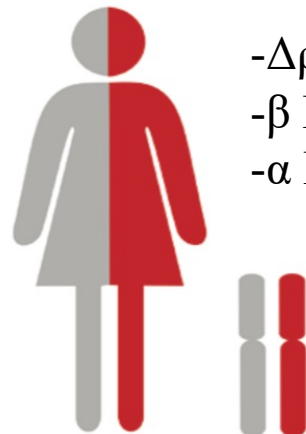
Με τον ίδιο τρόπο κληρονομούνται:

- Δρεπανοκυτταρική Αναιμία
- β Μεσογειακή Αναιμία
- α Μεσογειακή Αναιμία



Πατέρας

φορέας του γονιδίου CF



Μητέρα

φορέας του γονιδίου CF

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

Παιδιά



Παιδί

υγιής



Παιδί

φορέας του γονιδίου CF



Παιδί

φορέας του γονιδίου CF

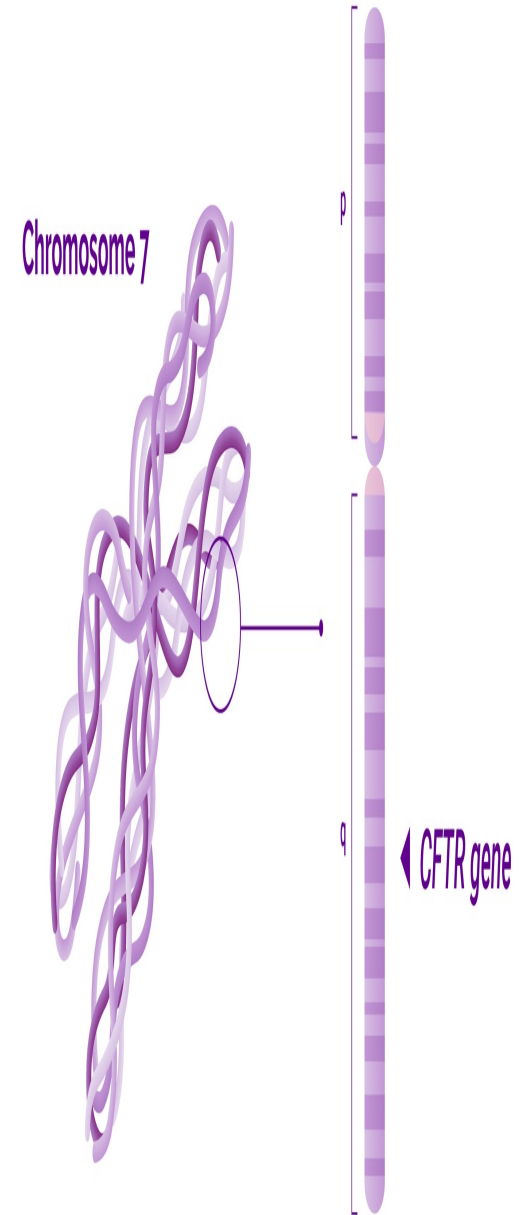


Παιδί

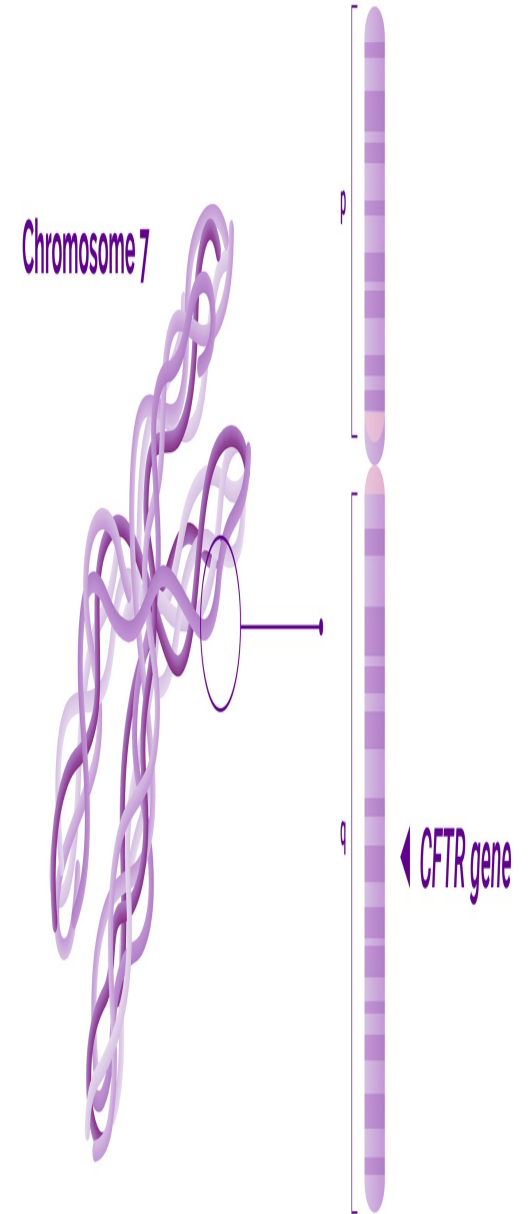
με Κυστική Ίνωση

Στην Ελλάδα είναι η
δεύτερη πιο κοινή
γενετική νόσος, μετά τη
β-θαλασσαιμία και τις
άλλες
αιμοσφαιρινοπάθειες, με
ποσοστό φορέων <5%.

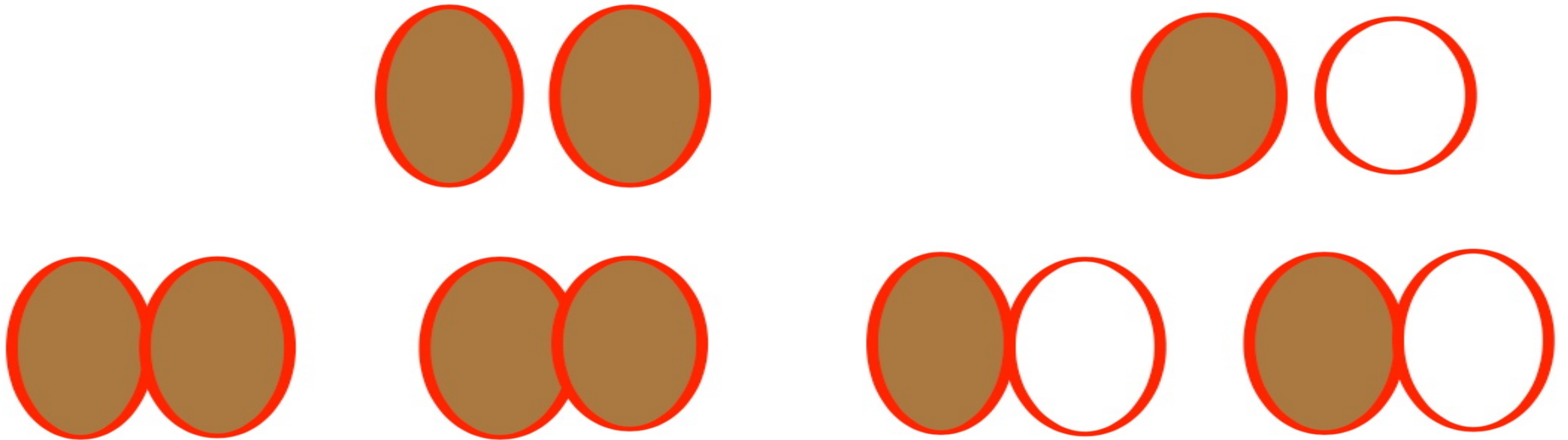
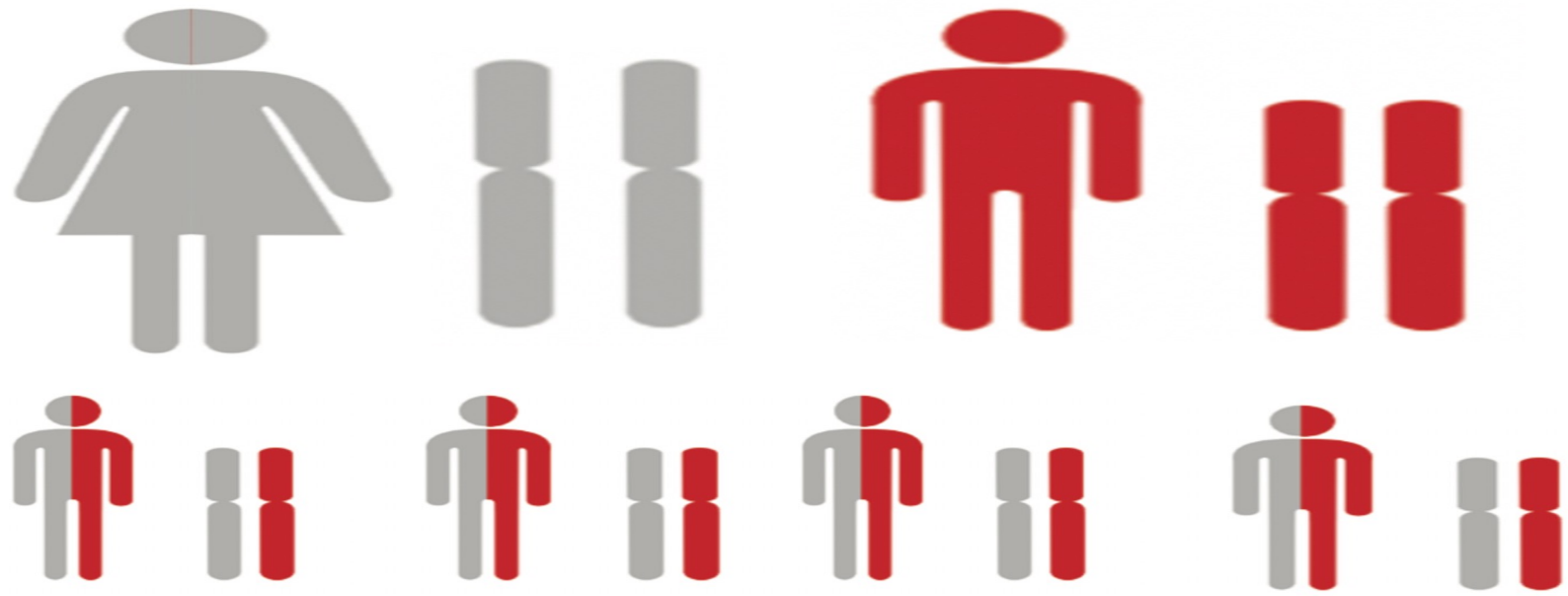
Η **πρωτεΐνη CFTR** είναι μία **διαμεμβρανική πρωτεΐνη** των **επιθηλιακών κυττάρων** που δρα ως **κανάλι** ιόντων **χλωρίου** ρυθμίζοντας την ισορροπία μεταξύ των ιόντων στο εσωτερικό των κυττάρων. Αποτελεί μία πολυοργανική νόσο που προσβάλλει τα επιθηλιακά κύτταρα πολλών ζωτικών οργάνων και ιδιαίτερα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



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)).



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.



Η μετάλλαξη με τη μεγαλύτερη συχνότητα παγκοσμίως είναι η f508del. The **delta F508 deletion**-CFTR accounts for a large proportion of disease-causing alleles in White (70%)

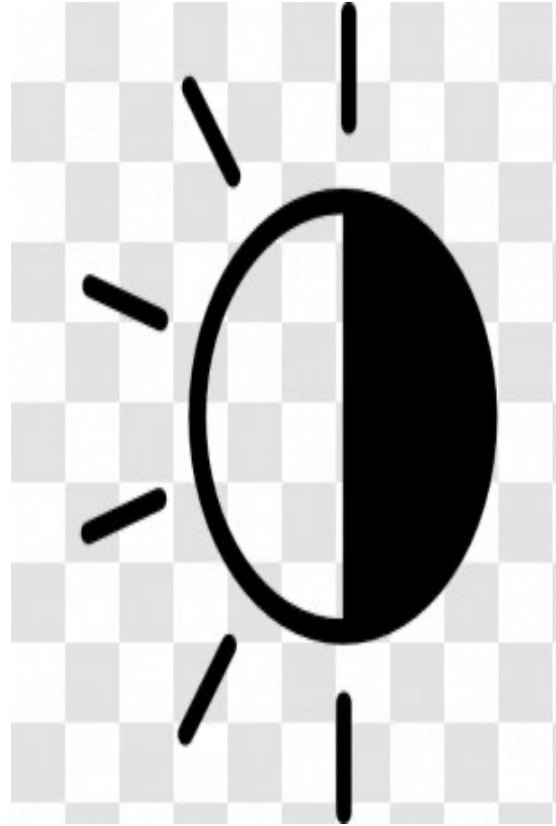
Over **2100** different mutations in the CFTR gene have been identified

<http://genet.sickkids.on.ca>

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

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 UpToDate 2022

Θα έπρεπε να υποβάλλονται σε προγεννητικό έλεγχο για κυστική ίνωση (**KI**) **όλα** τα ζευγάρια που θέλουν να τεκνοποιήσουν διότι η KI 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.

Αιμοσφαιρινοπάθειες

Universal screening will detect more **hemoglobinopathy** carriers than selective screening based on race and ethnicity, given the increasingly diverse ethnic and geographic distribution of **hemoglobinopathy** genotypes

Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Η βασική ανωμαλία αφορά το γονίδιο της β σφαιρίνης όπου μία **σημειακή μετάλλαξη** έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της αδενίνης από θυμίνη με συνέπεια την αντικατάσταση **του φυσιολογικού αμινοξέος που είναι το γλουταμι(νι)κό οξύ από το αμινοξύ βαλίνη (στην 6^η θέση).**

Sickle cell disease (SCD) is an inherited group of disorders characterized by the presence of **hemoglobin S (Hb S)** from homozygosity for the sickle mutation (Hb SS).

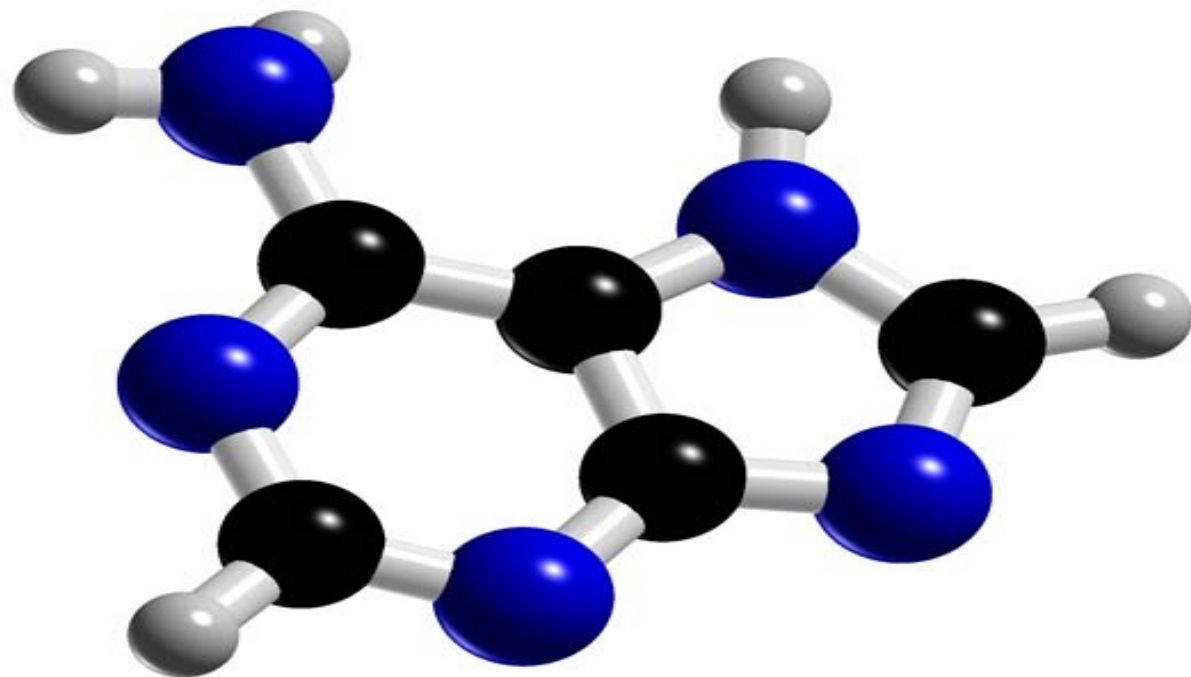
ADENINE: C₅H₅N₅

THYMINE: C₅H₆N₂O₂

CYTOSINE: C₄H₅N₃O₁

GUANINE: C₅H₅N₅O₁

Αδενίνη



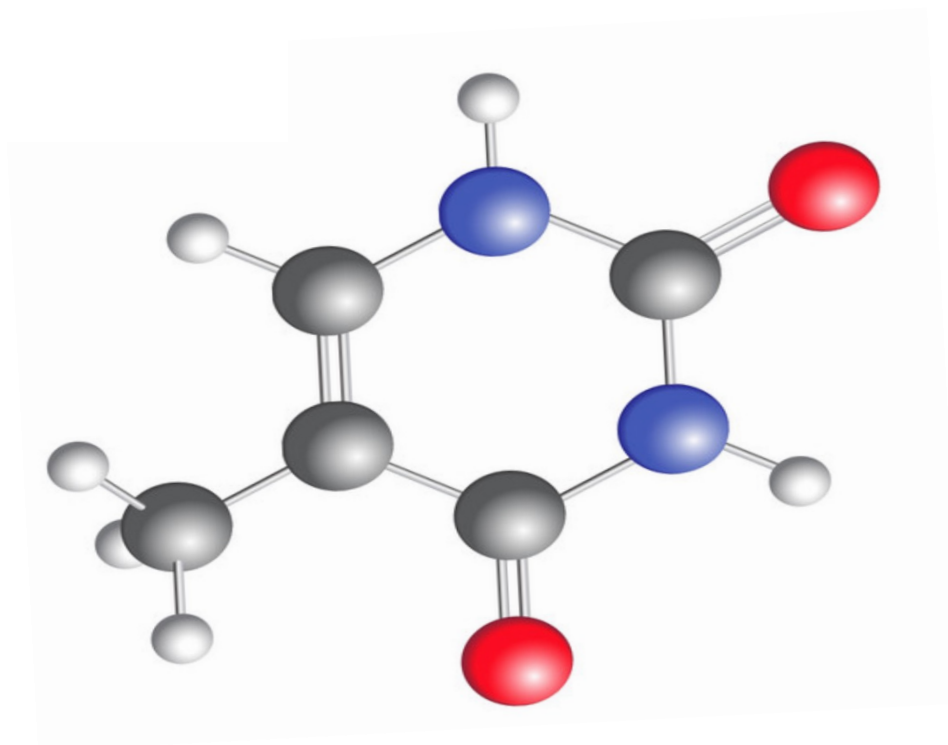
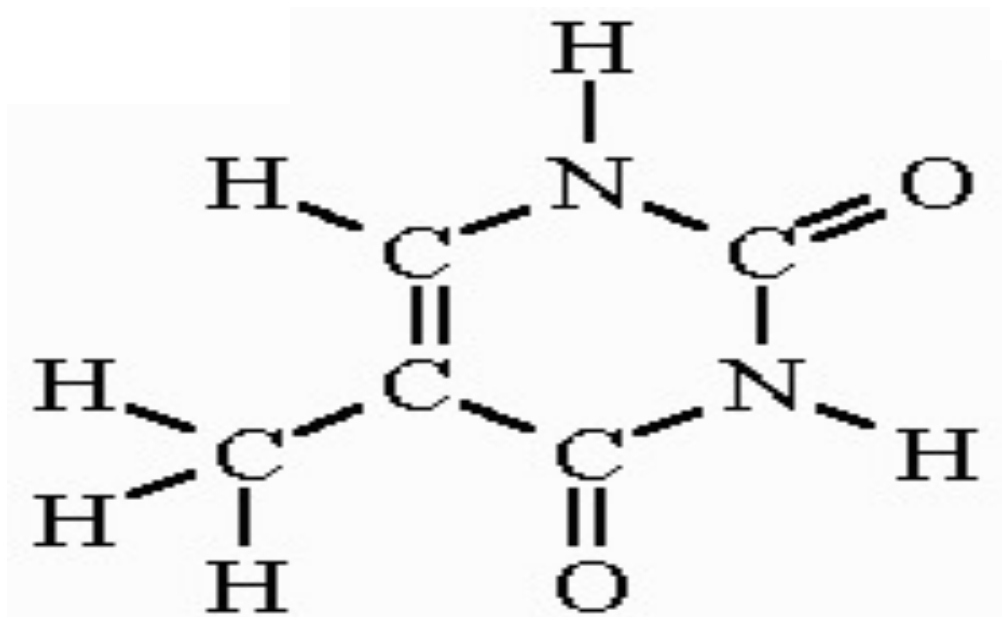
ADENINE: C₅H₅N₅

THYMINE: C₅H₆N₂O₂

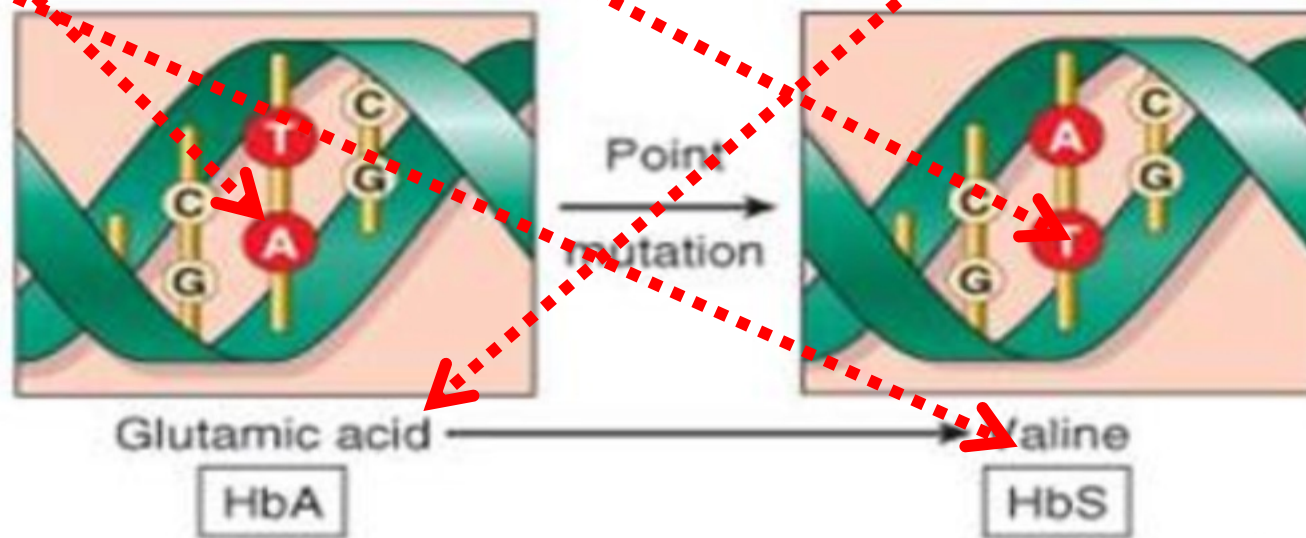
CYTOSINE: C₄H₅N₃O₁

GUANINE: C₅H₅N₅O₁

Θυμίνη

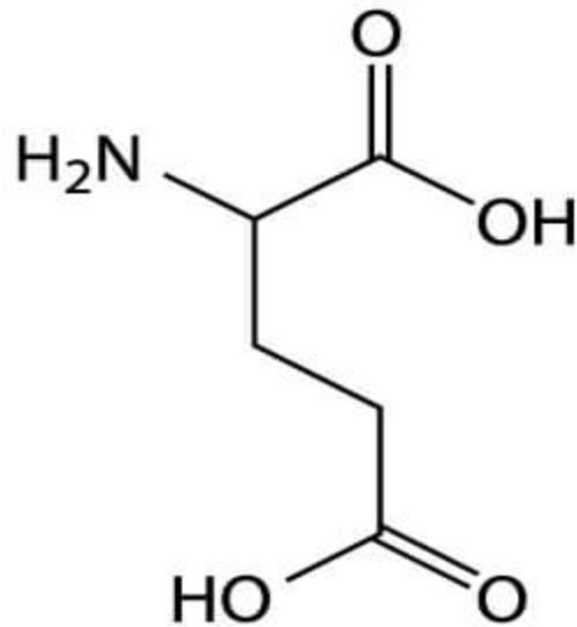


Η βασική ανωμαλία αφορά το γονίδιο της β σφαιρίνης όπου μία σημειακή μετάλλαξη έχει ως αποτέλεσμα την **αντικατάσταση της αδενίνης από θυμίνη** με συνέπεια την αντικατάσταση του φυσιολογικού αμινοξέος που είναι το γλουταμι(νι)κό οξύ από το αμινοξύ βαλίνη.

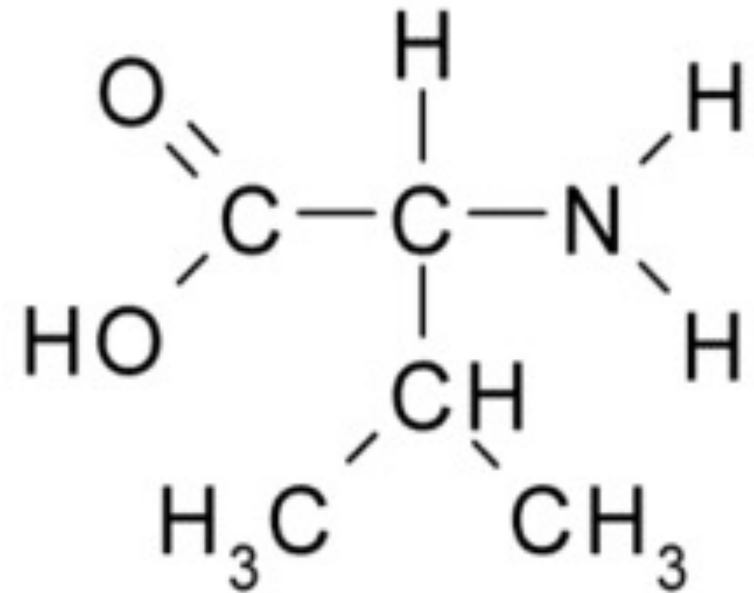


Representing replacing adenine with thymine

Η βασική ανωμαλία αφορά το γονίδιο της β σφαιρίνης όπου μία σημειακή μετάλλαξη έχει ως αποτέλεσμα την **αντικατάσταση της αδενίνης από θυμίνη** με συνέπεια την αντικατάσταση **του φυσιολογικού αμινοξέος που είναι το γλουταμινικό οξύ από το αμινοξύ βαλίνη.**



Glutamic acid



valine

Normal

Partial DNA Sequence
of Beta Globin Gene:

CCT	GAG	GAG
GGA	CTC	CTC

Mutation

CCT	GTG	GAG
GGA	CAC	CTC

Η βασική ανωμαλία αφορά το γονίδιο της β σφαιρίνης όπου μία σημειακή μετάλλαξη έχει ως αποτέλεσμα την **αντικατάσταση της αδενίνης από θυμίνη** με συνέπεια την αντικατάσταση **του φυσιολογικού αμινοξέος που είναι το γλουταμινικό οξύ από το αμινοξύ βαλίνη**.

Partial Amino Acid
Sequence for Beta Globin:

Pro	Glu	Glu
-----	-----	-----

Pro	Val	Glu
-----	-----	-----

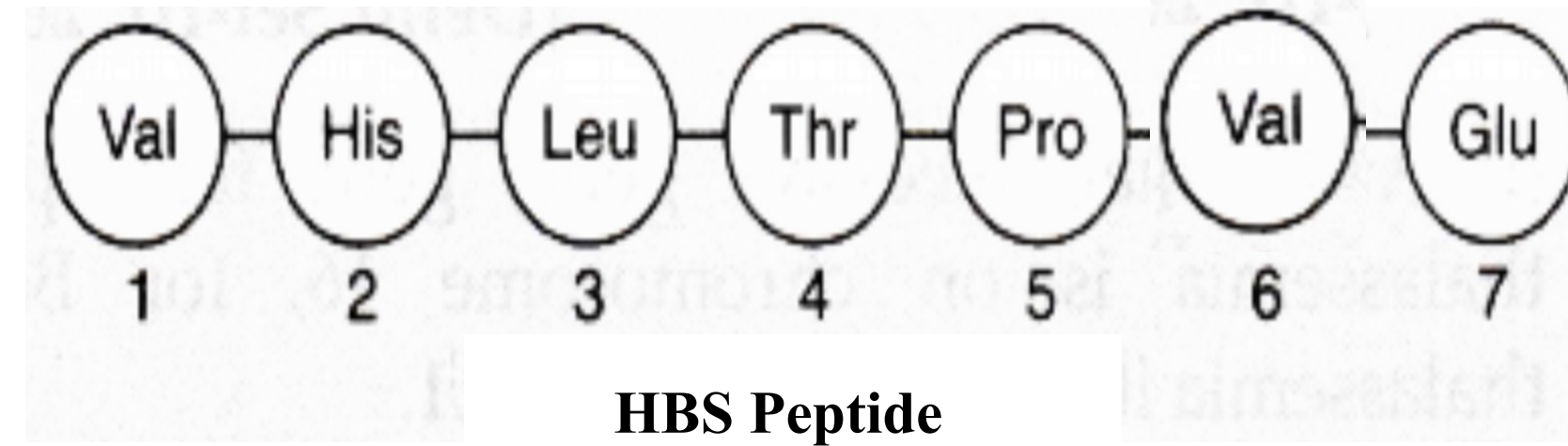
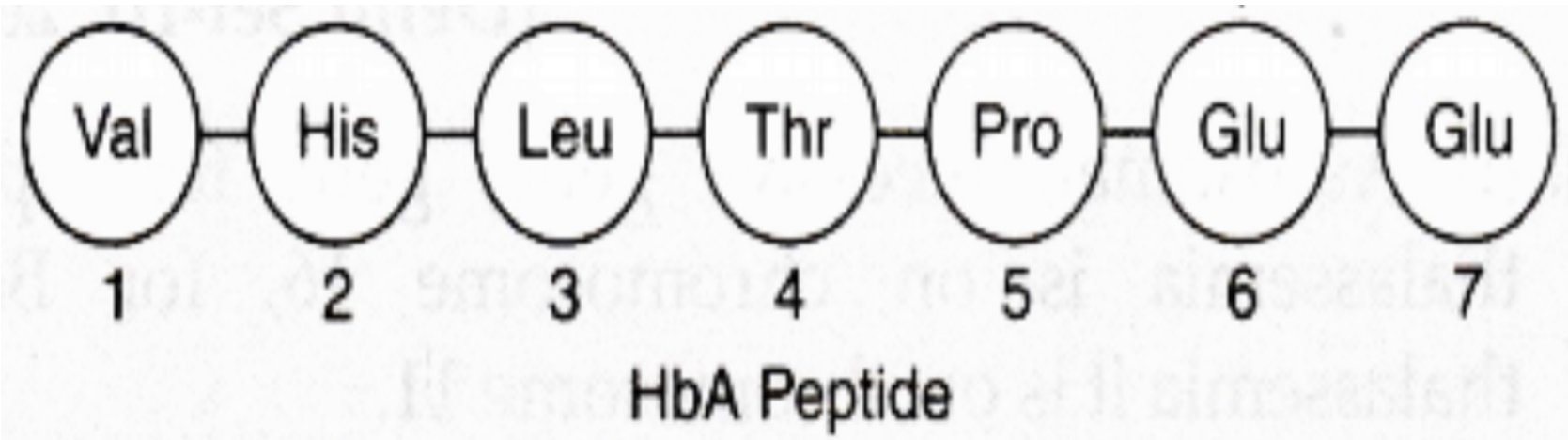
Red Blood Cell:



Αντικατάσταση του φυσιολογικού αμινοξέος που είναι το γλουταμινικό οξύ (6^η θέση) από το αμινοξύ βαλίνη.

Ιστιδίνη

Θρεονίνη



Αντικατάσταση του φυσιολογικού αμινοξέος που είναι το γλουταμινικό οξύ (6^η θέση) από το αμινοξύ βαλίνη.

Sequence for Normal Hemoglobin

START	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys
-------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Sequence for Sickle Cell Hemoglobin

START	Val	His	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	Lys
-------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Characterization of adult hemoglobins in the fetal and newborn periods can be difficult because of the predominance of hemoglobin F (Hb F), which confounds detection of **hemoglobin S (Hb S)**.

Clinical manifestations of SCD are not present at birth, and usually begin to become apparent after the first few months of life as the concentration of Hb S rises and Hb F declines.

The recommended approach to neonatal testing is to obtain blood samples by heel stick or cord blood and spot the sample onto filter paper for stable transport and subsequent electrophoresis.

Newborns with **homozygous sickle cell anemia** (Hb SS) have predominantly **Hb F with a small amount of Hb S and no Hb A**.

The newborn with *sickle cell trait* will have Hb F, Hb S and *Hb A*.

The recommended approach to neonatal testing is to obtain blood samples by heel stick or cord blood and spot the sample onto filter paper for stable transport and subsequent electrophoresis.

Infants with SCD generally are healthy at birth and develop symptoms only when fetal hemoglobin levels decline later in infancy or early childhood.

Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία οφείλεται σε γενετική ανωμαλία και εμφανίζει αυξημένο ποσοστό στη μαύρη φυλή. Ονομάστηκε έτσι από το δρεπανοειδές σχήμα που έχουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια (δρεπανοκύτταρα) λόγω της ύπαρξης σε αυτά της ανώμαλης **αιμοσφαιρίνης S**, που προκύπτει **μετά από αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος με βαλίνη στην έκτη θέση των β-αλυσίδων**. Η αιμοσφαιρίνη αυτή έχει ως συνέπεια την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων 6 φορές γρηγορότερα από τα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια που ζουν 120 ημέρες. Η φυσιολογική λειτουργία του μυελού των οστών δεν μπορεί να ανταποκριθεί σε αυτό τον ρυθμό καταστροφής. Η ετερόζυγη μορφή (στίγμα) έχει πολύ ήπιες κλινικές εκδηλώσεις ενώ η ομόζυγη μορφή εμφανίζεται με όλες τις εκδηλώσεις της νόσου, δηλαδή χρόνια αιμολυτική αναιμία, δημιουργία εμφράκτων και κρίσεις πόνου (που ποικίλουν σε διάρκεια και ένταση). Οι κρίσεις της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας προέρχονται κυρίως από απόφραξη των αγγείων της μικρής κυκλοφορίας λόγω του ανώμαλου σχήματος και της ακαμψίας των ερυθροκυττάρων με την παθολογική αιμοσφαιρίνη. Τα έμφρακτα που δημιουργούνται από τα δρεπανοκύτταρα προκαλούν προοδευτική καταστροφή οργάνων (νεφροί, μυοκάρδιο, αμφιβληστροειδής).

Οι **κρίσεις πόνου** εντοπίζονται σε αρθρώσεις και οστά και επιδεινώνονται, κυρίως, σε λοιμώξεις, σε κάποιες από τις οποίες είναι επιρρεπείς οι ασθενείς (όπως η πνευμονία, σε συχνότητα ~10%). Σχετική έρευνα έδειξε επίσης περαιτέρω επιβάρυνση των οστεοπορωτικών ή οστεοπενικών εκδηλώσεων της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας στη διάρκεια της κύησης (Al-Turki 2009). Οι **κρίσεις** μπορούν να συμβούν ακόμα σε **αφυδάτωση και συνθήκες έλλειψης οξυγόνου** (υψηλό υψόμετρο). Η δρεπανοκυτταρική αναιμία στη διάρκεια της κύησης συνδέεται με αύξηση του κινδύνου τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Σε ορισμένες χώρες, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, όταν συνοδεύεται από κρίσεις, αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες μητρικού θανάτου (Orji et al 2002).

Sickle cell disease – Older children or adults diagnosed with Sickle Cell Disease (SCD) may be at risk for many acute and chronic complications.

Οι **κρίσεις πόνου** εντοπίζονται σε αρθρώσεις και οστά και επιδεινώνονται, κυρίως, σε λοιμώξεις, σε κάποιες από τις οποίες είναι επιρρεπείς οι ασθενείς (όπως η πνευμονία, σε συχνότητα ~10%). Σχετική έρευνα έδειξε επίσης περαιτέρω επιβάρυνση των οστεοπορωτικών ή οστεοπενικών εκδηλώσεων της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας στη διάρκεια της κύησης (Al-Turki 2009). **Οι κρίσεις μπορούν να συμβούν ακόμα σε αφυδάτωση και συνθήκες έλλειψης οξυγόνου** (υψηλό υψόμετρο). Η δρεπανοκυτταρική αναιμία στη διάρκεια της κύησης συνδέεται με αύξηση του κινδύνου τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Σε ορισμένες χώρες, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, όταν συνοδεύεται από κρίσεις, αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες μητρικού θανάτου (Orji et al 2002). Οι κρίσεις στη διάρκεια της κύησης αναμένονται αυξημένες με δεδομένη τη σχετικά αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης λοιμώξεων της εγκύου αλλά και άλλους πιθανούς επιβαρυντικούς παράγοντες. **Στις έγκυες με δρεπανοκυτταρική αναιμία υπάρχει αυξημένη συχνότητα ουρολοιμώξεων (ιδιαίτερα ασυμπτωματικής βακτηριουρίας)** και νεφρολιθίασης (Beckman et al 2002, Ιατράκης 2011), ενδομητρίτιδας (>2%) και, ίσως, πνευμονικής εμβολής. Ενώ παλαιότερα υποστηρίχτηκε ότι το στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα για προεκλαμψία, αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε μεταγενέστερη έρευνα (Stamilio et al 2003). **Οι επιπλοκές που αφορούν το έμβryo σχετίζονται**, κυρίως, με αυτόματες εκτρώσεις, **βραδύτητα ανάπτυξης** (Beckman et al 2002), **υποξία και ενδομήτριο θάνατο**.

Διάγνωση: Η διάγνωση γίνεται από την κλινική εικόνα της νόσου στην ομόζυγη μορφή, που είναι χαρακτηριστική, με την ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης και το τεστ δρεπάνωσης (το οποίο όμως δεν ξεχωρίζει την ομόζυγη από την ετερόζυγη κατάσταση). Η ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης για την αναζήτηση του στίγματος δρεπανοκυτταρικής **αναιμίας** είναι από τις εξετάσεις ρουτίνας της προγεννητικής φροντίδας σε Αφρο-Αμερικανίδες.

Findings in sickle cell anemia — The chronic hemolysis in those with sickle cell anemia (ie, Hb SS) is usually associated with a mild to moderate **anemia (hematocrit 20 to 30 percent),**

Αντιμετώπιση: **Όπως και εκτός κύησης, θα πρέπει να αποφεύγονται οι παράγοντες εκείνοι που θα μπορούσαν να προκαλέσουν κρίσεις.** Επομένως, πρέπει να γίνεται έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των λοιμώξεων, της θρομβοφλεβίτιδας, της αφυδάτωσης κ.λπ. Εκτός κύησης, υπάρχει δυνατότητα αύξησης της ενδογενούς παραγωγής αιμοσφαιρίνης με τη χορήγηση υδροξυουρίας για αύξηση του ποσοστού της αιμοσφαιρίνης F. Ωστόσο, η υδροξυουρία θεωρήθηκε τερατογόνος αν και μεταγενέστερα ερευνητικά δεδομένα το αμφισβητούν (Ballas et al 2009). Μεταγγίσεις (με σκοπό τη διατήρηση του Ht >30 %) κρίθηκαν παλαιότερα απαραίτητες αλλά υπάρχουν οι γνωστοί κίνδυνοι από τις πολλαπλές μεταγγίσεις. Οι μεταγγίσεις θα χρειαστούν κυρίως στις κρίσεις της νόσου (Beckman et al 2002). Η προσεκτική παρακολούθηση της εγκύου στη διάρκεια του τοκετού σκοπεύει στη μη εμφάνιση κρίσεων. Πλάγια θέση της επιτόκου στη διάρκεια του τοκετού συστήνεται και εδώ ενώ η **χορήγηση μικρής ποσότητας οξυγόνου (4 L/min) στη διάρκεια, κυρίως, των συστολών της μήτρας φαίνεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις.**

Είναι απαραίτητη η κατάλληλη ενυδάτωση της επιτόκου αφού, γενικά, η αφυδάτωση αυξάνει την πιθανότητα κρίσης. Επιτρέπεται η περιορισμένη χρήση μεπεριδίνης αλλά η επισκληρίδια αναισθησία, μάλλον, θα βοηθήσει καλύτερα. **Συστήνεται συνεχής καρδιοτοκογραφικός έλεγχος, αφού υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμβρυϊκής δυσφορίας σε σχέση με τις φυσιολογικές κυήσεις.** Ο τρόπος του τοκετού, όπως και σε άλλες αναιμίες, δεν πρέπει, ίσως, να καθορίζεται από τη νόσο. Ωστόσο, υποστηρίχτηκε η συστηματική εκτέλεση καισαρικής τομής (ΚΤ) σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία αν η ασθενής έχει ικανοποιητικό αιματοκρίτη και υπάρχει διαθέσιμο πρόσφατο αίμα για μετάγγιση. Αιμολυτική κρίση ή θρόμβωση μπορεί να παρατηρηθεί και μετά τον τοκετό λόγω αιμοδυναμικών αλλαγών και γι' αυτό χρειάζεται προσεκτική παρακολούθηση της ασθενούς και αυξημένη ετοιμότητα. Η νόσος δεν αποτελεί αντένδειξη θηλασμού.

Σύμφωνα με παλαιότερη κυρίως βιβλιογραφία, για την αντισύλληψη συστήθηκαν τα παρακάτω: Ως αντισυλληπτική μέθοδος, καλό είναι να αποφεύγονται τα αντισυλληπτικά δισκία λόγω των αλλαγών που μπορούν να προκαλέσουν στην πηκτικότητα του αίματος (η δρεπανοκυτταρική αναιμία είχε συμπεριληφθεί στις σχετικές αντενδείξεις λήψης αντισυλληπτικών δισκίων).

Contraceptive advice for patients with **sickle cell disease**

The pill may not be suitable for you if you have a history of blood clots in your lungs or leg because the combined pill slightly increases your risk of developing a blood clot. **People who have sickle cell disease are more prone to blood clots** so doctors may **advise against this method** and recommend a suitable alternative.

Clinical haematology Published: September 2019 Review date:
September **2022** Reference no: 253 © Imperial College Healthcare
NHS Trust

Contraceptive advice for patients with **sickle cell disease**

“Barrier” methods

These are a **very safe** although **less reliable form of contraception**.

Clinical haematology Published: September 2019 Review date:

September **2022** Reference no: 253 © Imperial College Healthcare

NHS Trust

Prenatal screening for sickle cell trait
Hemoglobin electrophoresis is acceptable if
other tests are not available.

Sickle cell trait (rather than sickle cell disease) is established by finding both hemoglobin A and hemoglobin S, with the amount of hemoglobin A greater than hemoglobin S.

If the results of the maternal hemoglobin analysis demonstrate that the mother is a heterozygote carrier for hemoglobinopathy (both hemoglobin A and hemoglobin S) or homozygous (no hemoglobin A), then paternal evaluation is needed to assess fetal risk.

Maternal conditions requiring partner testing include clinically significant maternal hemoglobinopathies (eg, SS, hemoglobin S/beta thalassemia), as well as carrier states (hemoglobin AS).

Prior to testing, paternity should be discussed, including the possibility that the putative father may not be the biologic father.