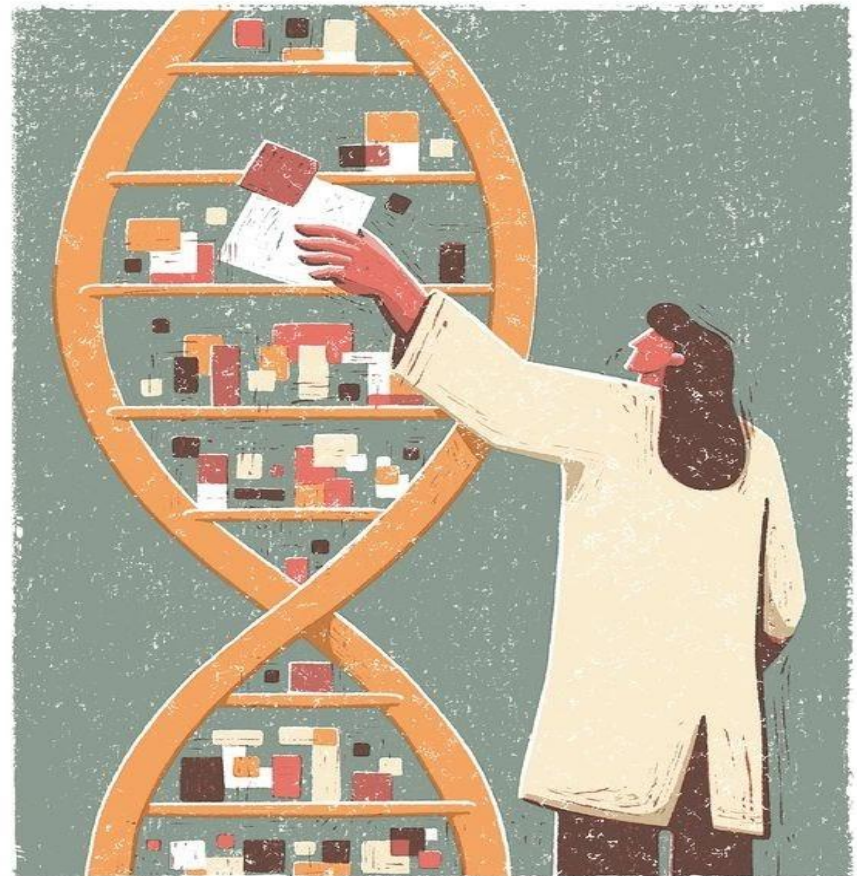


# ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ & ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

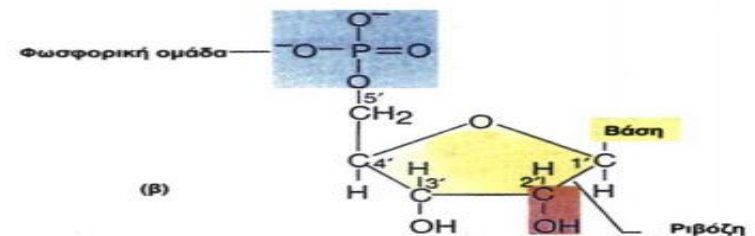
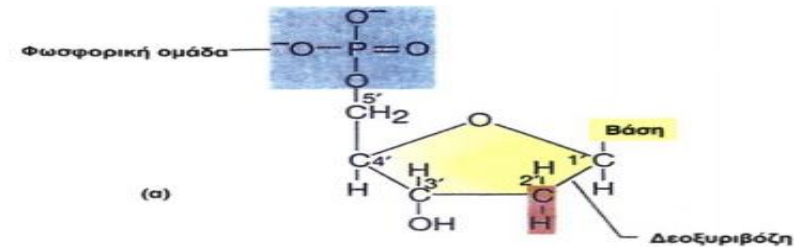
Αναστασία Γεωργαντά  
Βιολόγος  
Ογκολογική Μονάδα Γ' Παθολογικής  
Κλινικής και Ομώνυμου Εργαστηρίου  
ΓΝΑ «Σωτηρία»



# ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

*Οι ερευνητές:*

- ✓ Εντόπισαν στον πυρήνα των κυττάρων το DNA, έως το 1944 δεν ήταν γνωστό ότι αποτελεί το γενετικό υλικό των οργανισμών
- ✓ Πίστευαν ότι τα μόρια που μεταφέρουν τη γενετική πληροφορία είναι οι πρωτεΐνες λόγω πολυπλοκότητας
- ✓ Επειδή είναι αποτέλεσμα συνδυασμού είκοσι διαφορετικών αμινοξέων, ενώ τα νουκλεϊκά οξέα είναι συνδυασμός τεσσάρων μόνο νουκλεοτιδίων



# Επανάληψη πειράματος από Avery&McCarthy

## □ 1944

➤ Διαχωρίστηκαν τα συστατικά των νεκρών λείων βακτηρίων σε υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λιπίδια, RNA, DNA και ελέγχθη ποιο από αυτά είχε την ικανότητα μετασχηματισμού

## □ Διαπιστώθηκε:

➤ Το συστατικό που προκαλούσε το μετασχηματισμό των αδρών βακτηρίων σε λεία ήταν το DNA

➤ Παράλληλα, υπήρχαν πολλά βιοχημικά δεδομένα που υποστήριζαν ότι το DNA είναι το γενετικό υλικό

## □ DNA

➤ Η ποσότητα του DNA σε κάθε οργανισμό είναι σταθερή και δε μεταβάλλεται από αλλαγές στο περιβάλλον

➤ Η ποσότητα του DNA είναι ίδια σε όλα τα είδη κυττάρων ενός οργανισμού όπως στην περίπτωση του ανθρώπου σε αυτά του σπλήνα, της καρδιάς, του ήπατος κτλ.

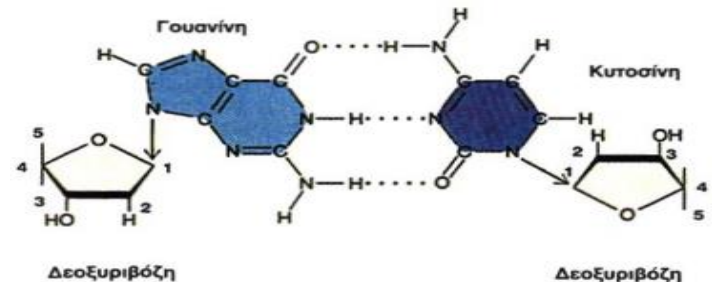
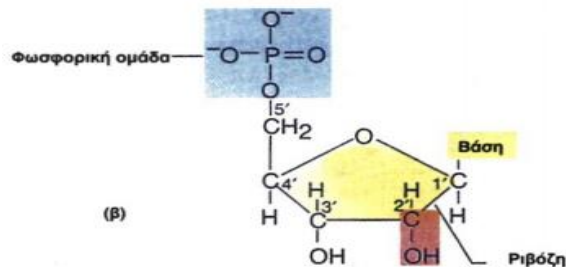
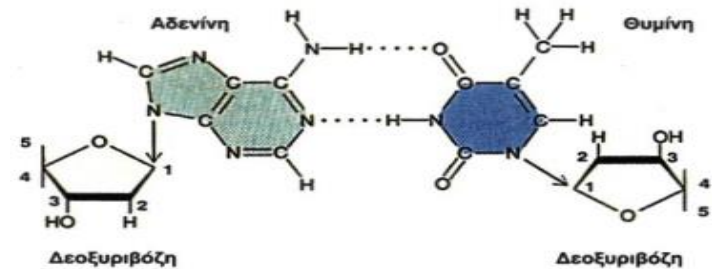
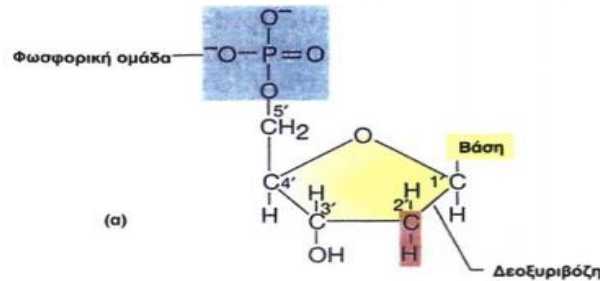
➤ Οι γαμέτες των ανώτερων οργανισμών, που είναι απλοειδείς, περιέχουν τη μισή ποσότητα DNA από τα σωματικά κύτταρα, που είναι διπλοειδή

➤ Η ποσότητα του DNA είναι, κατά κανόνα, ανάλογη με την πολυπλοκότητα του οργανισμού

# Τι είναι το DNA

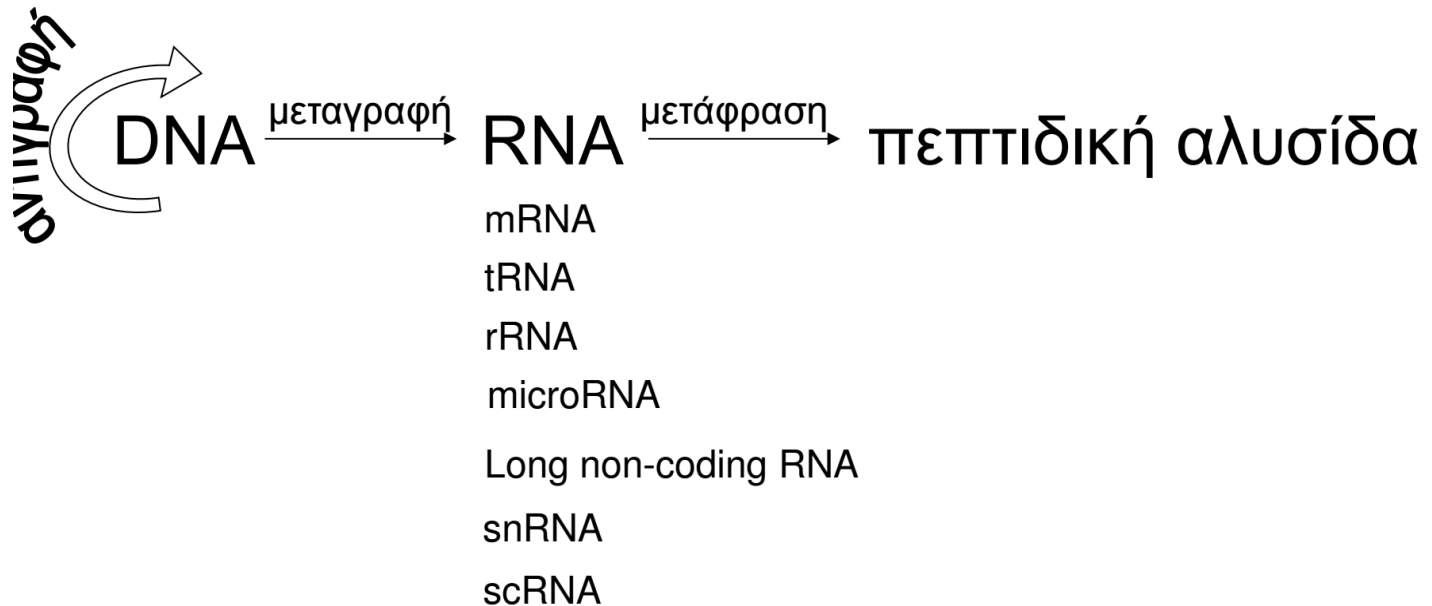
- Το DNA, όπως και το RNA, είναι ένα μακρομόριο, που αποτελείται από **νουκλεοτίδια**
- Κάθε νουκλεοτίδιο του DNA αποτελείται από μία πεντόζη, τη δεοξυριβόζη, ενωμένη με μία φωσφορική ομάδα και μία αζωτούχο βάση
- Στα νουκλεοτίδια του DNA η αζωτούχος βάση μπορεί να είναι μία από τις: αδενίνη(A), γουανίνη (G), κυτοσίνη (C) και θυμίνη (T)

Οι τέσσερις αζωτούχες βάσεις του DNA.  
Η αδενίνη συνδέεται με τη θυμίνη με δύο δεσμούς υδρογόνου  
και η γουανίνη συνδέεται με την κυτοσίνη 3 δεσμούς υδρογόνου



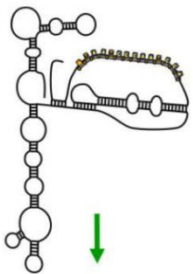
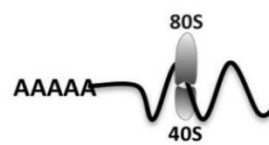
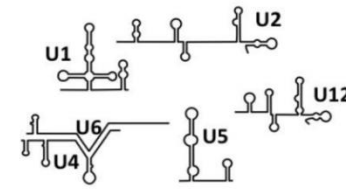
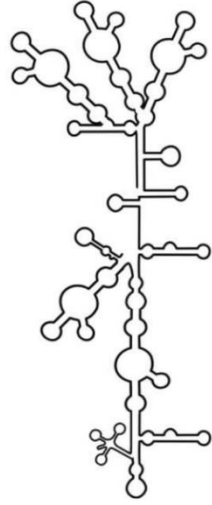
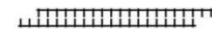
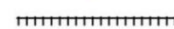
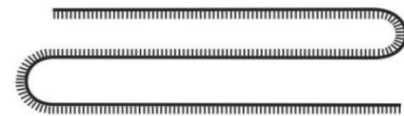

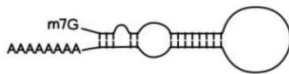

## ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

# ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΔΟΓΜΑ



# RNA

## Τύποι RNA

<p><b>tRNA</b></p>  <p>↓</p> <p>Μεταφορέας αμινοξέων κατά την μετάφραση</p>	<p><b>rRNA</b></p>  <p>↓</p> <p>Συστατικό των ριβοσωμικών υπομονάδων</p>	<p><b>snRNA</b></p>  <p>↓</p> <p>Συμμετέχει στην διαδικασία της συναρμογής (splicing) για την ωρίμανση του mRNA</p>	<p><b>lncRNA</b></p>  <p>↓</p> <p>Ρύθμιση μεταγραφής Ρύθμιση μετάφρασης Επιγενετικός έλεγχος</p>
<p><b>siRNA</b></p>  <p>↓</p>  <p>↓</p> <p>Έχει ρυθμιστικό ρόλο, συμβάλλοντας στην αποσιώπηση γονιδίων</p>	<p><b>piRNA</b></p>  <p>↓</p>  <p>↓</p> <p>Έχει ρυθμιστικό ρόλο, συμβάλλοντας στην αποσιώπηση γονιδίων</p>	<p><b>miRNA</b></p>  <p>↓</p>  <p>↓</p> <p>Έχει ρυθμιστικό ρόλο, συμβάλλοντας στην αποσιώπηση γονιδίων</p>	

# Βασικοί τύποι

## Ν. Π. ΑΝΑΓΝΟΥ, Ενότητα 12, ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΙΙ, MED367

### ΒΑΣΙΚΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΟΙ ΝΕΟΙ ΤΥΠΟΙ RNAs ΠΑΡΑΓΟΜΕΝΟΙ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

#### ΒΑΣΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

ΤΥΠΟΣ RNA	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ
mRNAs	Αγγελιοφόρα RNAs, κωδικοποιούν για πρωτεΐνες
rRNAs	Ριβοσωμικά RNAs, σχηματίζουν τη βασική δομή του ριβοσώματος και καταλύουν την σύνθεση πρωτεϊνών
tRNAs	Μεταφορικά RNAs, κεντρικός ρόλος στην σύνθεση πρωτεϊνών ως προσαρμογείς (adaptors) μεταξύ mRNA και αμινοξέος

#### ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΟΙ ΝΕΟΙ ΤΥΠΟΙ

snRNAs	Μικρά πυρηνικά RNAs, συμμετέχουν σε ποικιλία πυρηνικών λειτουργιών, περιλαμβανομένης της συναρμολόγησης του προ-mRNA
snoRNAs	Μικρά RNAs του πυρηνίσκου (nucleolar), χρησιμοποιούνται στην κατεργασία και στη χημική τροποποίηση των rRNAs
scaRNAs	Μικρά RNAs των σωματίων Cajal του πυρηνίσκου, χρησιμοποιούνται στην τροποποίηση των snoRNAs και των snRNAs
miRNAs	Μικρο-RNAs, ρυθμίζουν την γονιδιακή έκφραση επιλεγμένων ενδογενών mRNAs, κυρίως με αναστολή της μετάφρασης ή μεταγραφής
siRNAs	Μικρά RNAs παρεμβολής, καταστέλλουν την γονιδιακή έκφραση μέσω διάσπασης των mRNAs και το σχηματισμό πυκνής χρωματινής
piRNAs	Μικρά RNAs παρεμβολής, συμμετέχουν στη μεταγραφική αποσιώπηση των ρετροτρανσποζονίων σε κύτταρα της γαμετικής σειράς
gRNAs	Οδηγά RNAs, καθοδηγούν την εκδοτική κατεργασία (editing) των mRNAs με την προσθήκη ουρακίλης στην αλληλουχία του mRNA
Άλλα RNAs (ncRNAs)	Συμμετέχουν σε ποικιλία κυτταρικών διεργασιών, οι οποίες περιλαμβάνουν την σύνθεση τελομερών, την αδρανοποίηση του Χ-χρωμοσώματος, και την μεταφορά πρωτεϊνών στο ενδοπλασματικό δίκτυο
Μη-Κωδικοποιητικά	

sn = small nuclear

sno = small nucleolar (μικρά του πυρηνίσκου)

sca = small Cajal

mi = micro (μικρο-RNAs)

si = small interfering ή short interfering (μικρά παρεμβαλλόμενα)

pi = priwi-interacting (αλληλεπιδρούν με την πρωτεΐνη Piwi)

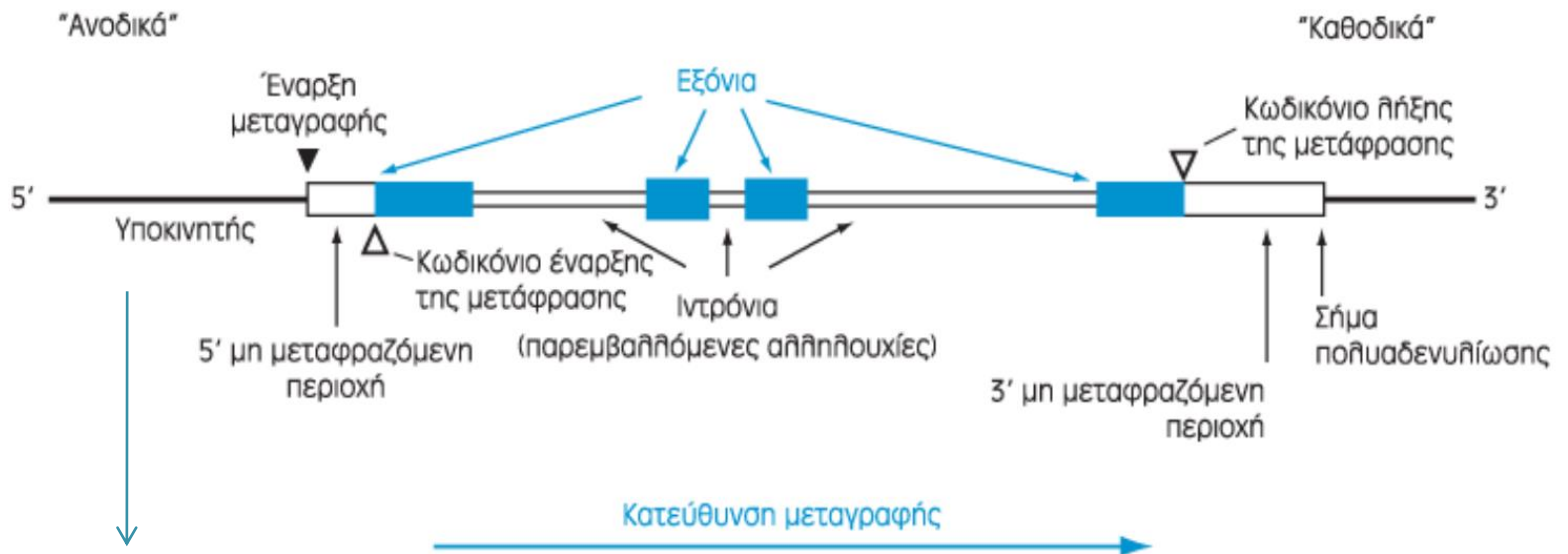
g = guide (οδηγά)

nc = non-coding (μή-κωδικοποιητικά)

Τεχνητά RNAs: shRNA = small hairpin RNA ή short hairpin RNA (shRNA) αποτελεί μία αλληλουχία RNA η οποία δημιουργεί ένα ισχυρό βρόγχο (hairpin) ο οποίος χρησιμοποιείται για την αποσιώπηση της γονιδιακής έκφρασης μέσω του μηχανισμού της RNA παρεμβολής. Πρόσφατα υφίστανται ενδείξεις για ενδογενή είδη shRNAs (Nature Precedings : hdl:10101/npre.2008).

# Γενική δομή ενός υποθετικού γονιδίου

- Η φυσική και λειτουργική μονάδα κληρονομικότητας με εν δυνάμει δυνατότητα παραγωγής λειτουργικού προϊόντος (πρωτεΐνη/RNA). Περιλαμβάνει ρυθμιστικές αλληλουχίες.



Ο υποκινητής διαθέτει ειδικές αλληλουχίες σήματα στις οποίες συνδέονται οι παράγοντες μεταγραφής

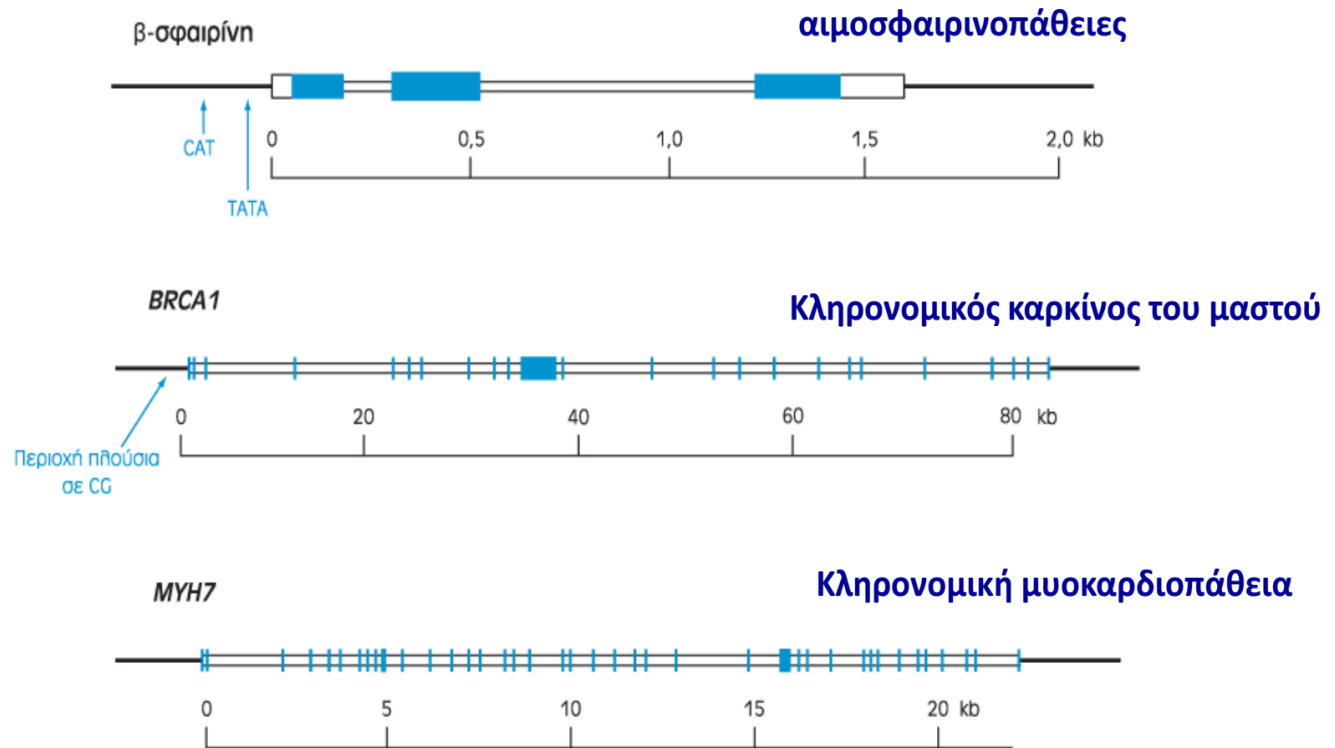


# ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΟΥ

- 1) Ρυθμιστική περιοχή
  - Υποκινητής
  - Ενισχυτής
  - Αποσιωπητής
- 2) Δομική περιοχή
  - 5' Αμετάφραστη περιοχή
  - 3' Αμετάφραστη περιοχή
  - Ιντρόνια
  - Εξόνια
  - Σήμα πολυαδενυλίωσης
  - Κωδικόνιο έναρξης
  - Κωδικόνιο λήξης

**ΤΟ ΟΡΙΟ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΔΥΟ ΠΕΡΙΟΧΩΝ ΕΙΝΑΙ  
Η ΑΡΧΗ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗΣ**

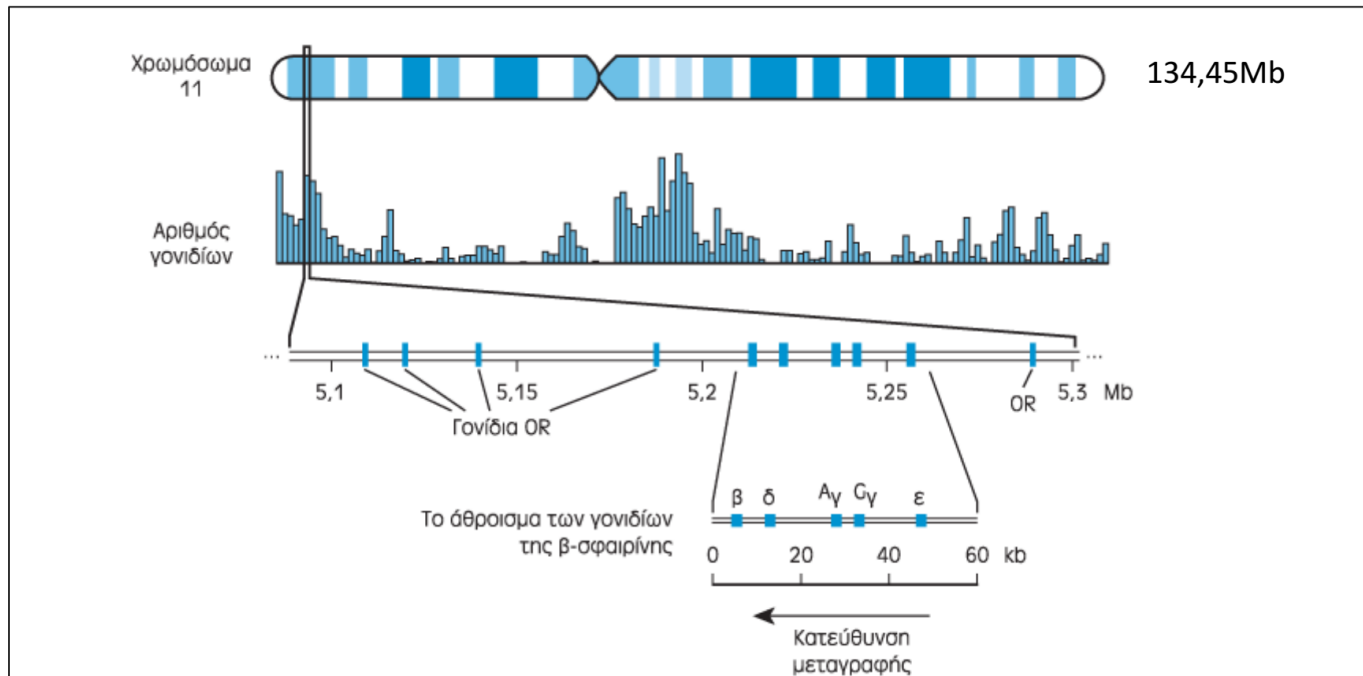
# Σημαντικών-από ιατρικής πλευράς-γονιδίων



Και οι υποκινητές έχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά πχ η αλληλουχία **TATA & CAAT**

# Η πυκνότητα γονιδίων διαφέρει μεταξύ χρωμοσωμάτων αλλά και κατά μήκος ενός χρωμοσώματος

Τα Χρωμοσώματα 19 and 22 είναι πλούσια σε γονίδια ενώ τα Chr 4 & 18 έχουν συγκριτικά μικρότερο αριθμό γονιδίων.



## ΓΟΝΙΔΙΟ & ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ

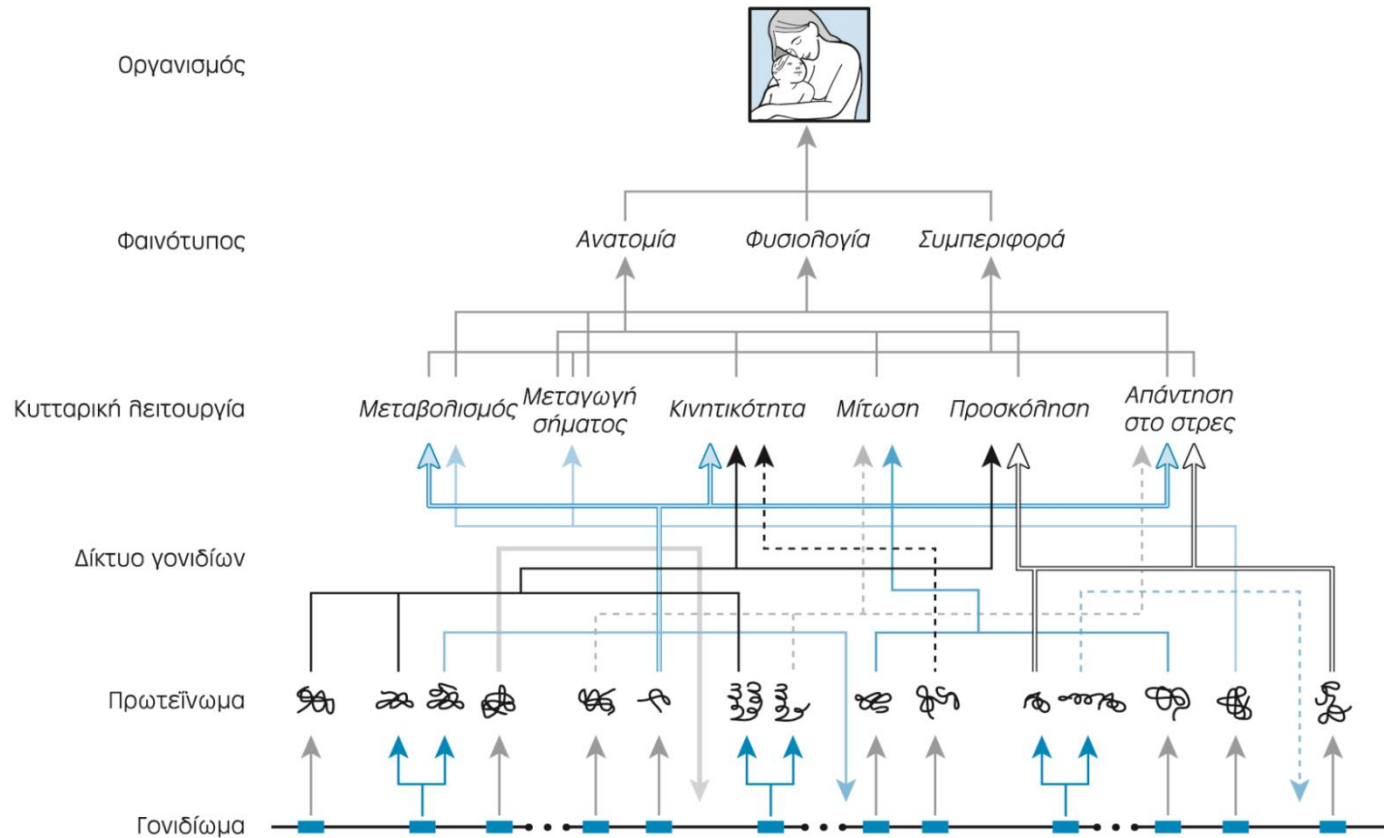
### □ ΓΟΝΙΔΙΟ:

- ✓ Μονάδα κληρονομικότητας
- ✓ Αλληλουχία χρωμοσωματικού DNA με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά απαραίτητα για την παραγωγή λειτουργικού προϊόντος δηλαδή:
  - Πεπτιδικής αλυσίδας
  - Ενός μορίου RNA (όχι μόνο Mrna)

### □ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ :

- ✓ Η πλήρης αλληλουχία του DNA, που περιέχει ολόκληρη τη γενετική πληροφορία ενός γαμέτη, ενός ατόμου, ενός πληθυσμού ή ενός είδους
- ✓ Το γονιδίωμα αποτελεί το σύνολο του DNA σε ένα κύτταρο
- ✓ Περιλαμβάνει γονίδια και μη κωδικοποιούσες αλληλουχίες

# Γονιδίωμα



**Εικόνα 3-1** ■ Η ενίσχυση της γενετικής πληροφορίας από το γονιδίωμα στο πρωτεϊνωμα, τα γονιδιακά δίκτυα και τέλος την κυτταρική λειτουργία και τον φαινότυπο. Πολλά γονίδια στο γονιδίωμα χρησιμοποιούν εναλλακτικές κωδικές πληροφορίες για την παραγωγή πολλών διαφορετικών πρωτεϊνών. Πολλές πρωτεΐνες συμμετέχουν σε πολυδιαγονιδιακά δίκτυα που αποκρίνονται σε κυτταρικά σήματα με έναν συντονισμένο και συνδυαστικό τρόπο, γεγονός που οδηγεί σε διεύρυνση των κυτταρικών λειτουργιών που καθορίζουν τους διάφορους φαινοτύπους. (Βασισμένο στο αρχικό σχήμα των Greg Wray, Duke University, Durham, North Carolina).

## Γονιδίωμα

Γονιδίωμα	Αριθμός Γονιδίων	Ζεύγη Βάσεων
<b>Οργανισμοί</b>		
Φυτά	<50,000	<10 <sup>11</sup>
Θηλαστικά	30,000	~3 x 10 <sup>9</sup>
Σκώληκες	14,000	~10 <sup>8</sup>
Μύγες	12,000	1.6 x 10 <sup>8</sup>
Μύκητες	6,000	1.3 x 10 <sup>7</sup>
Βακτήρια	2-4,000	<10 <sup>7</sup>
Μυκόπλασμα	500	<10 <sup>6</sup>
<b>dsDNA ιοί</b>		
Ιός της δαμαλίτιδας	<300	187,000
Ραρονα-ιοί (SV40)	~6	5,226
Φάγος T4	~200	165,000
<b>ssDNA ιοί</b>		
Παρβοϊοί	5	5,000
Φάγος φX174	11	5,387
<b>dsRNA ιοί</b>		
Ρεοϊός	22	23.000
<b>ssRNA ιοί</b>		
Corona-ιοί	7	20,000
Γρίπη	12	13,500
TMV	4	6,400
Φάγος MS2	4	3,569
STNV	1	1,300
<b>Ιοειδή</b>		
PSTV RNA	0	359

**ΕΙΚΟΝΑ 1.21** Το εύρος της διαφοράς ως προς την ποσότητα του νουκλεϊνικού οξέος στο γονιδίωμα είναι τεράστιο.

# Mendel

- ❑ Ο Mendel έθεσε την υπόθεση ότι το κάθε πακέτο γενετικών πληροφοριών (γονίδιο για εμάς) υπάρχει 2 φορές στον κάθε άνθρωπο
- ❑ Αυτό ισχύει για όλα τα κύτταρα πλην του ωαρίου και του σπερματοζωαρίου. Για το λόγο αυτό οι ανώτεροι οργανισμοί ονομάζονται **διπλοειδοί**
- ❑ Τα 2 γονίδια που αφορούν το ίδιο φαινοτυπικό χαρακτηριστικό μπορεί να έχουν διαφορετικές ή και συγκρουόμενες πληροφορίες

Dominant

Recessive

Co-dominant

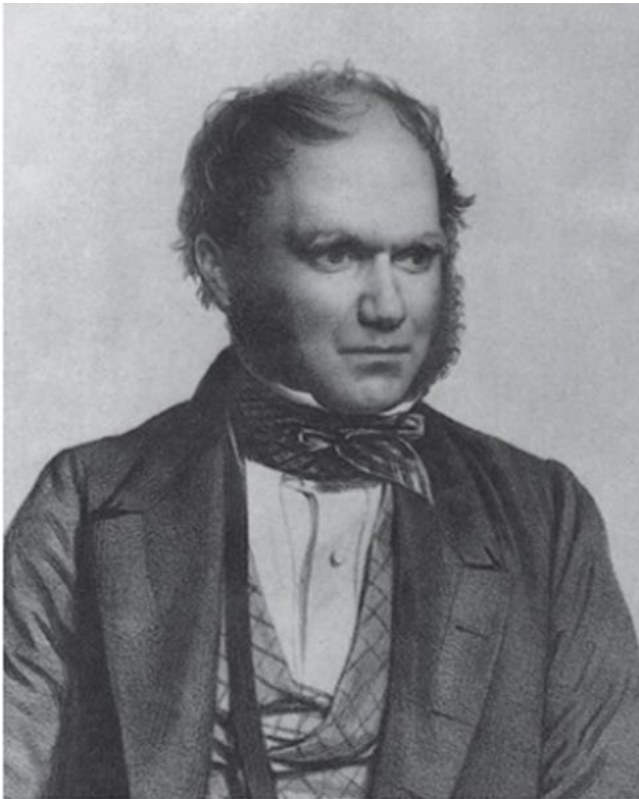
Incomplete penetrance

- ❖ Ο **φαινότυπος** ενός ατόμου δεν αντικατοπτρίζει πιστά το γονότυπό του. Ένας άνθρωπος μπορεί να περιέχει ένα φυσιολογικό (wild type) γονίδιο και το αλληλίο να είναι ογκογονίδιο αλλά υπολειπόμενο. Το υπολειπόμενο γονίδιο θα αποκαλυφτεί φαινοτυπικά μόνο σε κατάσταση ομοζυγωτίας



- **Wild type (αρχέγονος τύπος):** το γονίδιο που βρίσκεται στην πλειοψηφία των μονάδων ενός είδους, υπονοώντας ότι η ύπαρξή του **στο μεγαλύτερο αριθμό συμμετέχει στη 'φυσιολογική' λειτουργία ή δομή ενός οργανισμού**
- **Μετάλλαξη:** η διαφοροποίηση της πληροφορίας ενός γονιδίου, δηλαδή η διαφοροποίηση ενός αλληλίου

# Μεταλλάξεις



- ❑ Οι μεταλλάξεις δίνουν τη δυνατότητα σε ένα είδος να δοκιμάζει συνεχώς νέα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά με σκοπό την εξέλιξη
- ❑ Το σύνολο των γονιδίων ενός είδους με το πέρασμα των αιώνων γίνεται όλο και πιο ετερογενές

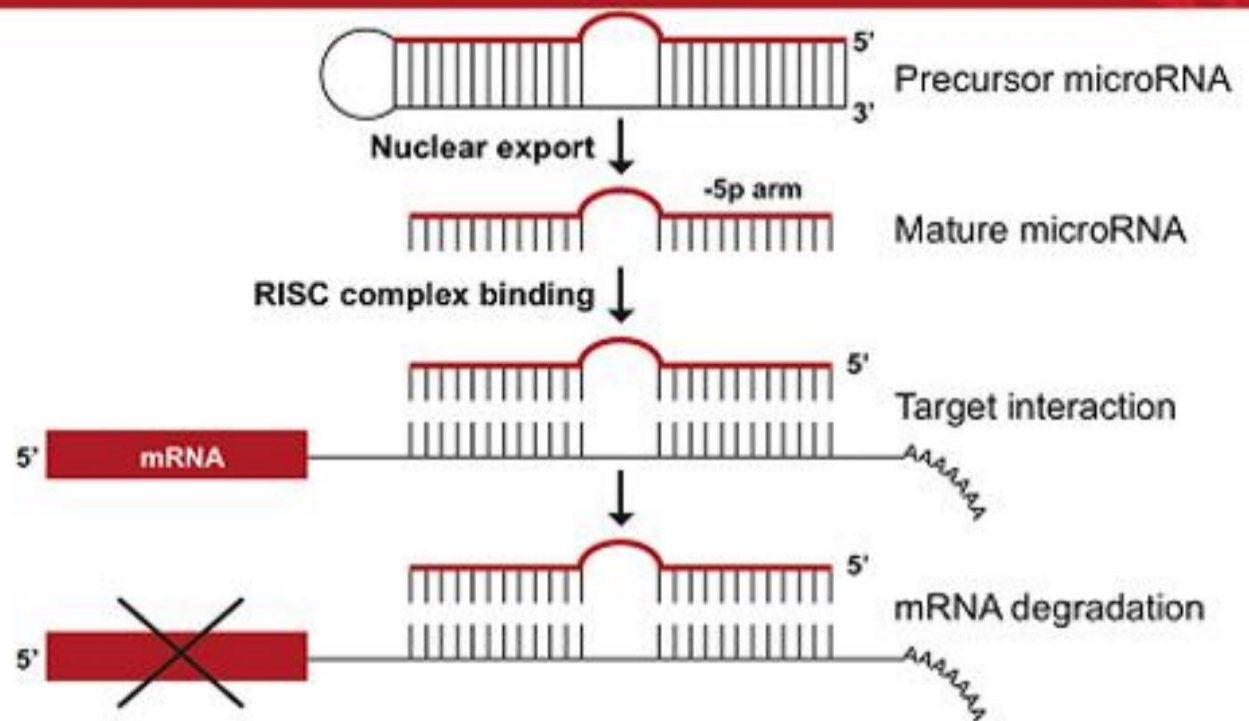
## Ανθρώπινο γονιδίωμα

- ❑ Το **γονιδίωμα** βρίσκεται σε μια **συνεχή διαφοροποίηση** μέσα στο πέρασμα χιλιάδων ετών. Όταν ο φαινότυπος του γονιδίου προσφέρει 'καλύτερο' φαινότυπο τα γονίδια παραμένουνε στο γονιδίωμα
- ❑ **Καλύτερος φαινότυπος:** τα μέλη του είδους που φέρουνε αυτά τα χαρακτηριστικά έχουνε καλύτερες πιθανότητες να αφήσουνε απογόνους από τα μέλη που δεν τα φέρουν

Το γονιδίωμα περιέχει αλληλουχίες που μεταγράφονται αλλά δεν μεταφράζονται

*Μικρά RNAs (microRNAs)*

## Gene regulation by microRNAs



## Το γονιδίωμα περιέχει αλληλουχίες που μεταγράφονται αλλά δεν μεταφράζονται

- ❑ Μικρά RNAs (microRNAs):
  - ❖ Μέγεθος 22 bp (προέρχονται από την «ωρίμανση» μεταγραφημάτων ~ 80 bp).
  - ❖ Υπολογίζονται σε >2600 στο γονιδίωμα του ανθρώπου.
  - ❖ Αλληλεπιδρούν με περιοχές **mRNA γονιδίων** και ρυθμίζουν τη σταθερότητα, αποδόμησή ή τον ρυθμό μεταγραφής τους

## Μικρά RNAs (microRNAs):

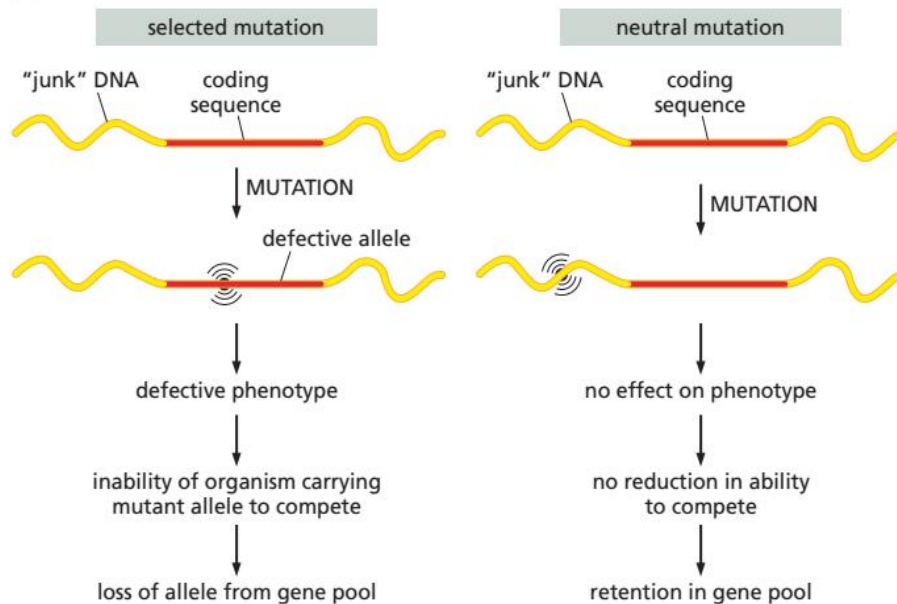
- ❖ Περίπου το 60% των γονιδίων του ανθρώπου υπολογίζεται να ρυθμίζεται από miRNAs
- ❖ Συμβολισμός: hsa-miR-124 / Homo sapiens miRNA
- ❖ Παράδειγμα του ρόλου τους στην κλινική ιατρική: Κληρονομική απαλοιφή της γονιδιακής περιοχής της οικογένειας miR-17~92 οδηγεί σε διαταραχές στην ανάπτυξη.

## Γονιδίωμα και ποικιλομορφία

- Το γονιδίωμα είναι κατά ~99.9% ίδιο σε όλους τους ανθρώπους. Επομένως υπάρχει 0.1% ποικιλότητα ανάμεσα σε άτομα του είδους
- Σημαντικός βαθμός γενετικής ποικιλομορφίας:  $3.2 \times 10^9$  bp/γονιδίωμα  $\times$  0.001 διαφορές/bp =  $3.2 \times 10^6$  διαφορές/γονιδίωμα
- **Δύο βασικοί τύποι ποικιλότητας**
- Μονονουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms, SNPs)
- ❑ Πολυμορφισμοί αριθμού αντιγράφων (Copy number polymorphisms, CNPs, or Copy Number Variations)

# Ουδέτερες μεταλλάξεις

Οι ουδέτερες μεταλλάξεις δεν φιλτράρονται από τη φυσική επιλογή αφού δεν επηρεάζουν το φαινότυπο και συνεχώς συσσωρεύονται

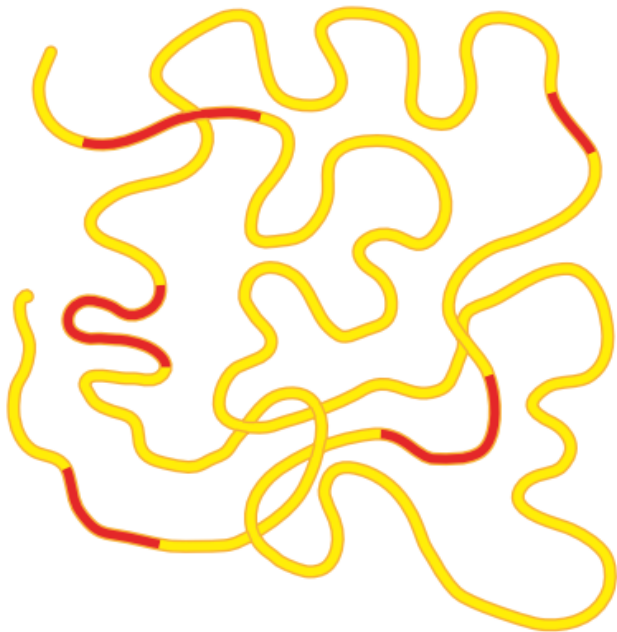


Σε αντίθεση με το 3.5% του DNA που εκφράζεται στο φαινότυπο και φιλτράρεται συνεχώς

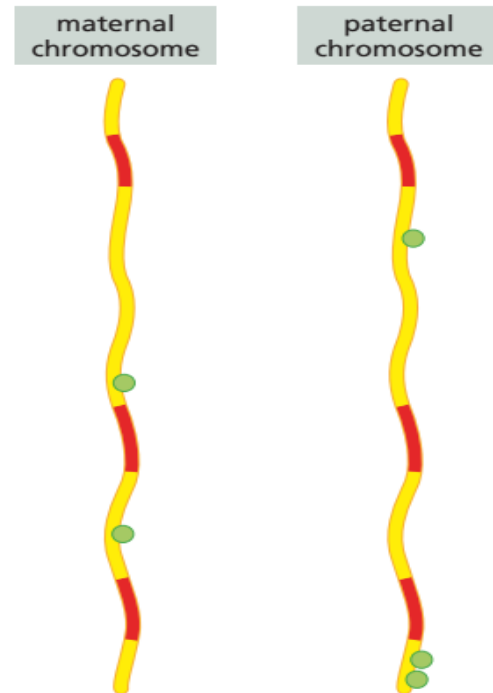


## Ουδέτερες μεταλλάξεις

Η διαφοροποίηση στις ουδέτερες μεταλλάξεις ονομάζονται **γενετικός πολυμορφισμός** και δείχνουν τις διαφοροποιήσεις ανάμεσα σε κάθε μέλος ενός είδους



Ομόζυγα αλληλία ως προς το κωδικοποιό DNA, ετερόζυγα ως προς το Junκ(πολυμορφισμός)



## Το πρόγραμμα χαρτογράφησης του γονιδιώματος του ανθρώπου

- ❖ International Human Genome Sequencing Consortium:
- ❖ Προτάθηκε το 1985, ξεκίνησε το 1988.
- ❖ 20 διεθνείς δημόσιοι οργανισμοί.
- ❖ Αποτελέσματα διαθέσιμα στην επιστημονική κοινότητα

- ❖ Craig Venter & Celera Genomics:
- ❖ Ιδρύθηκε το 1998.
- ❖ Καινοτόμος τεχνολογία.
- ❖ Περιορισμένη πρόσβαση στις αλληλουχίες



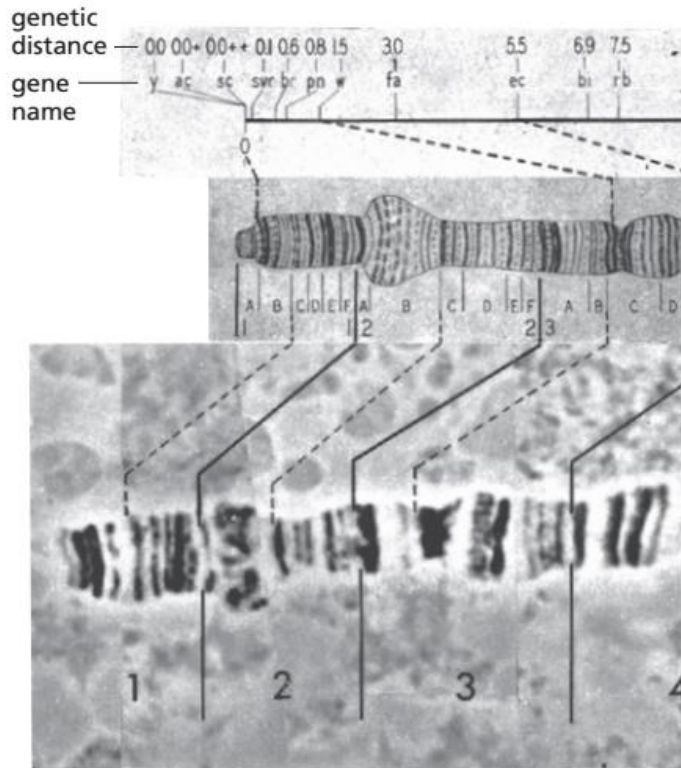
- ❖ Ο ανταγωνισμός τελειώνει το 2001 όταν οι δύο ομάδες δημοσιεύουν την αλληλουχία του 90% του γονιδιώματος του ανθρώπου
- ❖ ~ 3.2 δισεκατομμύρια βάσεις (bp).
- ❖ Celera: Υποχρέωση ελεύθερης πρόσβασης στα δεδομένα από την ημέρα δημοσίευσης
- ❖ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

## Τι έχουμε μάθει από την αλληλούχησης του ανθρώπινου γονιδιώματος

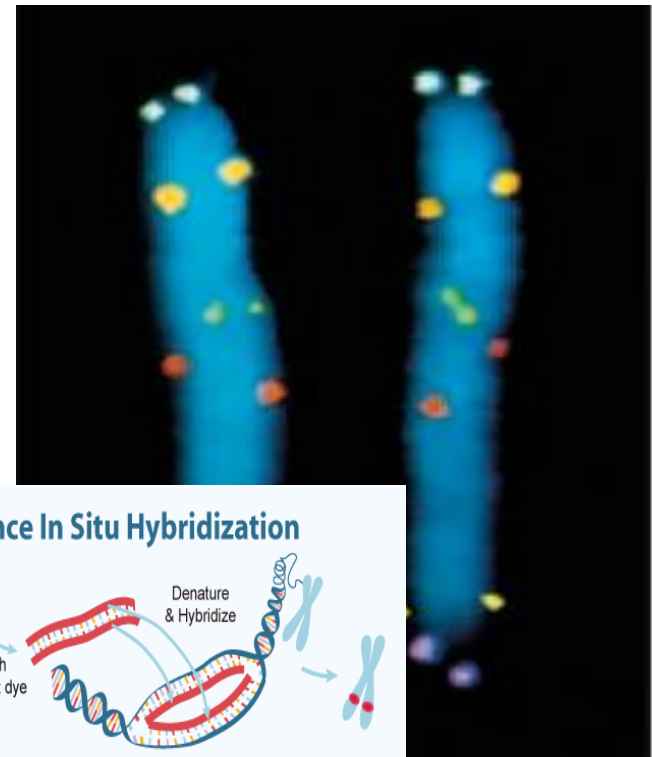
- ✓ Το γονιδίωμα είναι κατά ~99.9% ίδιο σε όλους τους ανθρώπους.
- ✓ Μόνο το ~ 2,5% του γονιδιώματος περιέχει γονίδια (κωδικοποιούν λειτουργικά προϊόντα/ πρωτεΐνες και RNA).
- ✓ Ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων της **γονιδιωματικής και πρωτεωμικής** υποδεικνύει την ύπαρξη ~ 20.500 γονιδίων
- ✓ Σχεδόν οι μισές πρωτεΐνες του ανθρώπου έχουν κάποια ομολογία με αντίστοιχες άλλων οργανισμών (σε συμφωνία με τη θεωρία της εξέλιξης των Charles Darwin και Alfred Russel Wallace, 1858)
- ✓ Η λειτουργία πολλών πρωτεϊνών στον άνθρωπο είναι άγνωστη ή ελλιπώς κατανοητή (ανάγκη για λειτουργική γονιδιωματική)
- ✓ Περίπου το 97,5% του γονιδιώματος είναι «JUNK»

# Χαρτογράφηση

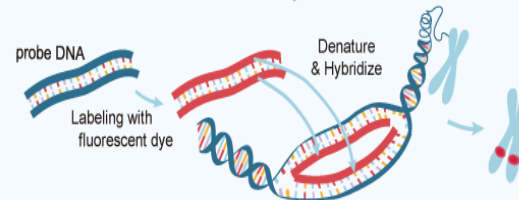
Χαρτογράφηση του γονιδίου της δροσόφιλα, όπου η θέση κάθε γονιδίου (**locus**) καταγράφεται



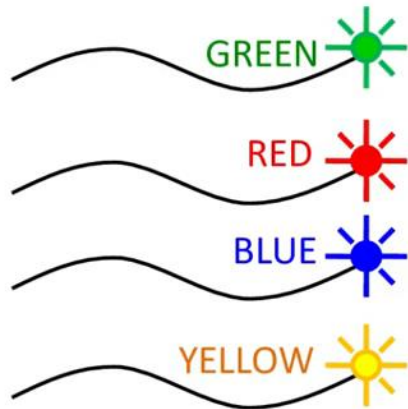
Χαρτογράφηση με ανοσοιστοχημεία φθορισμού (FISH)



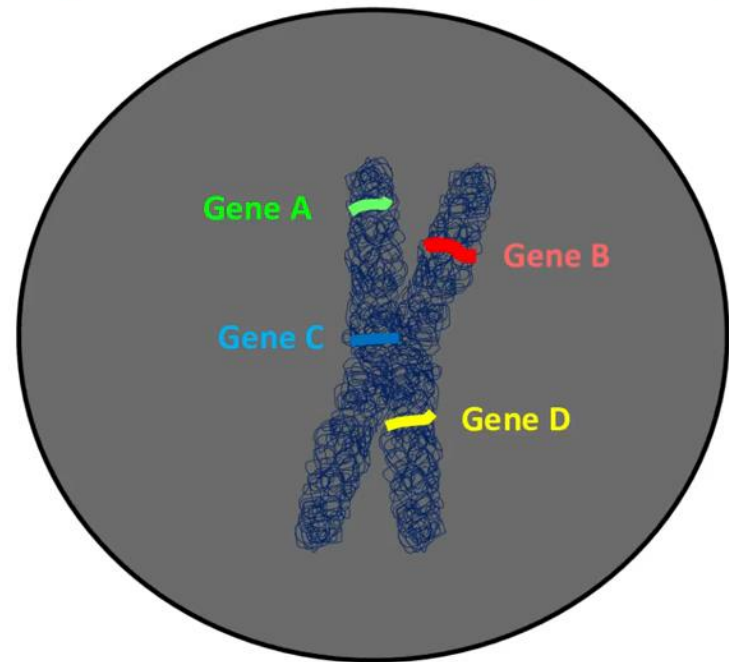
## Fluorescence In Situ Hybridization



**Quickly  
Understand**



# Fluorescence in-situ Hybridization (FISH)

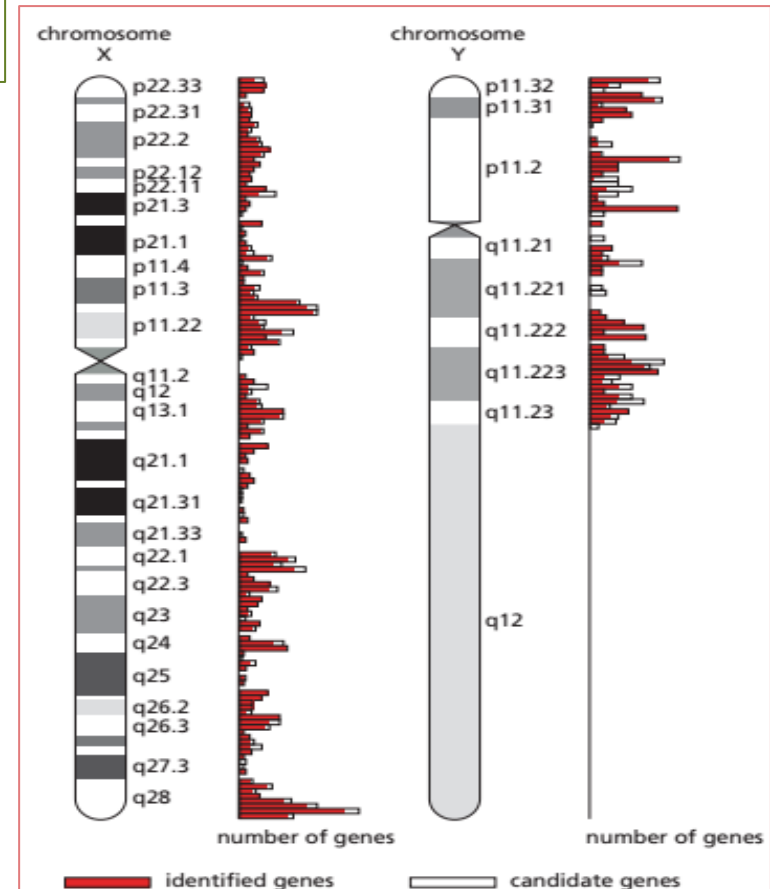
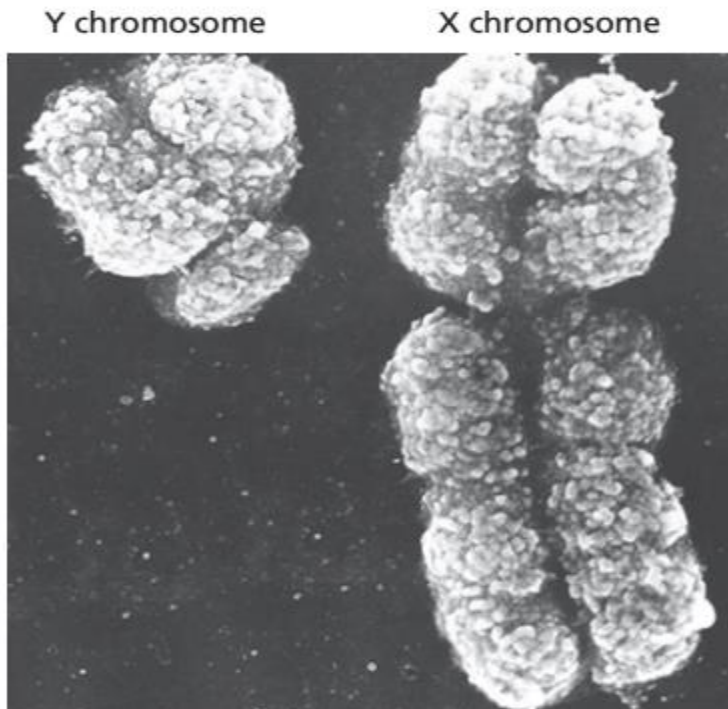


## Χαρτογράφηση

- ❑ Τα γονίδια δημιουργούν το φαινότυπο ενός οργανισμού **δρώντας τοπικά** και επηρεάζοντας τη συμπεριφορά των κυττάρων
- ❑ Κύτταρα που παραβιάζουν 'ελαφρώς' τον κανόνα του διπλοιδισμού είναι τα φυλετικά χρωμοσώματα X και Y

# Χαρτογράφηση

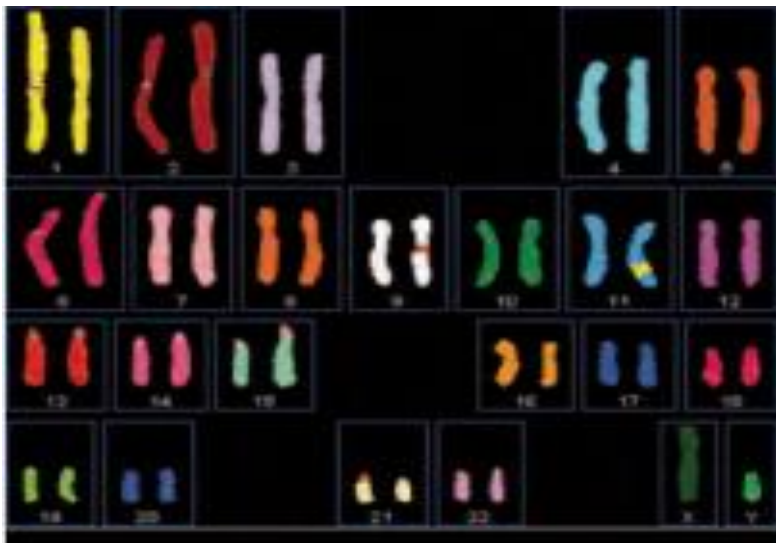
Στον άνθρωπο το X χρωμόσωμα περιέχει περίπου 900 γονίδια ενώ το Y χρωμόσωμα 78 εκ των οποίων λειτουργικά είναι τα 27



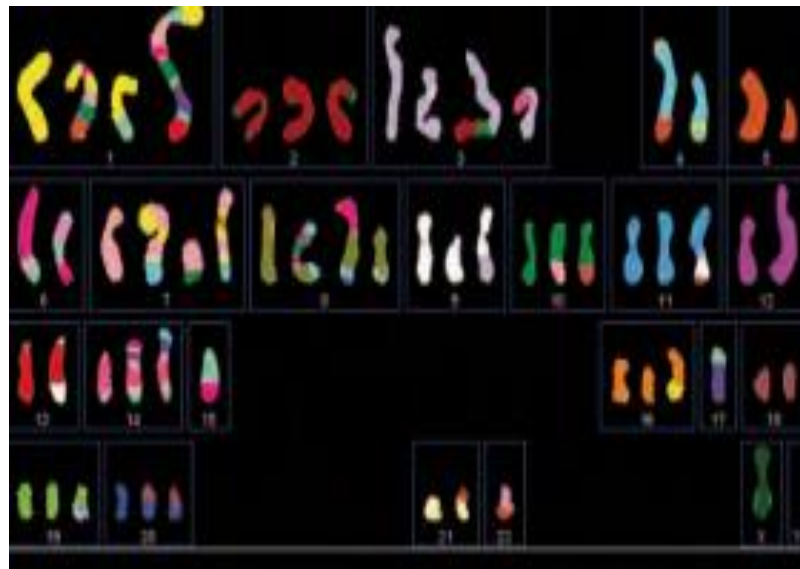
# Καρυότυπος

- **Ευπλοιδία:** η φυσιολογική κατάσταση των χρωμοσωμάτων, ένας φυσιολογικός καρυότυπος
- **Ανευπλοιδία:** οποιαδήποτε απόκλιση από την ευπλοιδία

Φυσιολογικός καρυότυπος

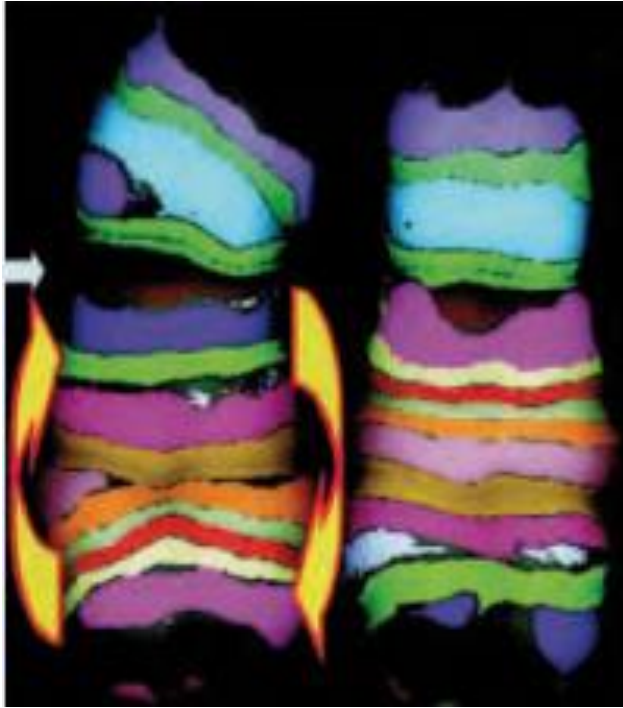


Καρυότυπος σε κύτταρο από καρκίνο παγκρέατος

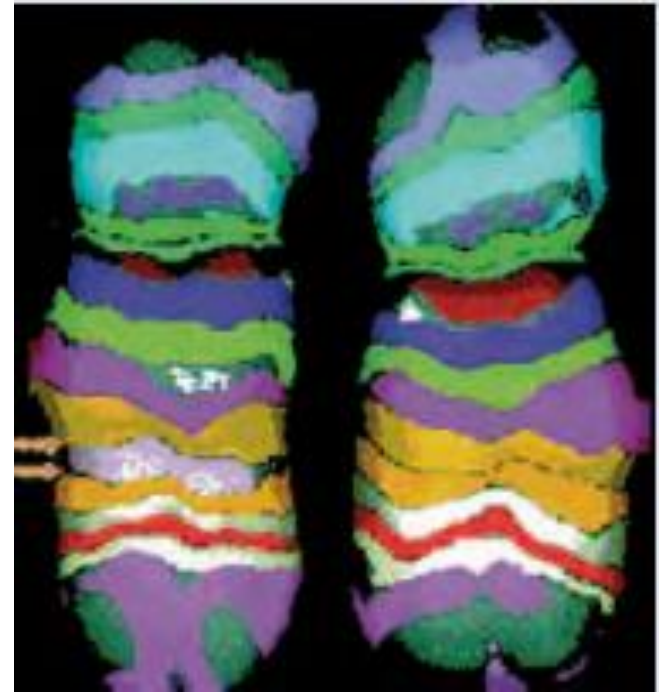




## Μεταλλάξεις



Αναστροφή (inversion) στο  
χρωμόσωμα 5 με mFISH (multicolour  
FISH)

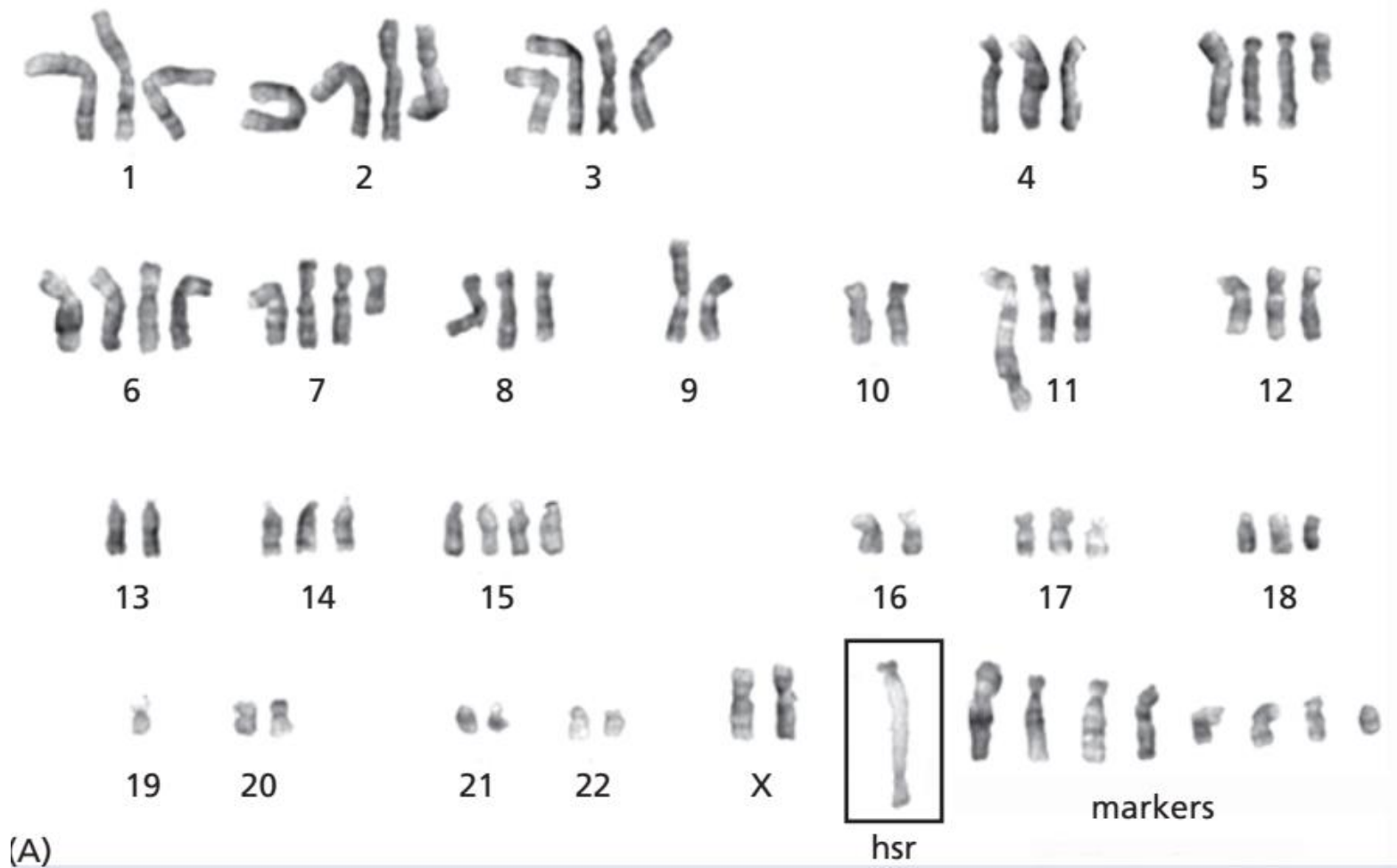


Διαγραφή (deletion) μετά από  
ακτινοβολία με πλουτώνιο

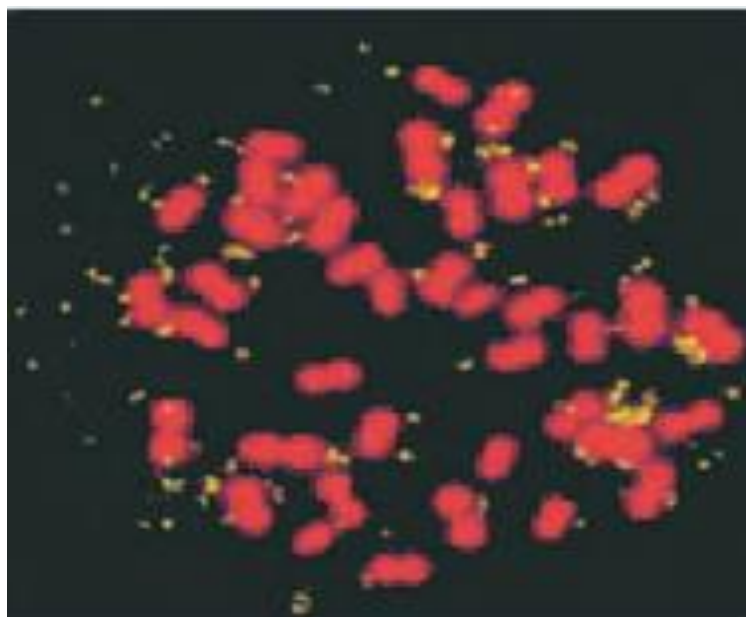
Ενίσχυση γονιδίου



# **GENE AMPLIFICATION**

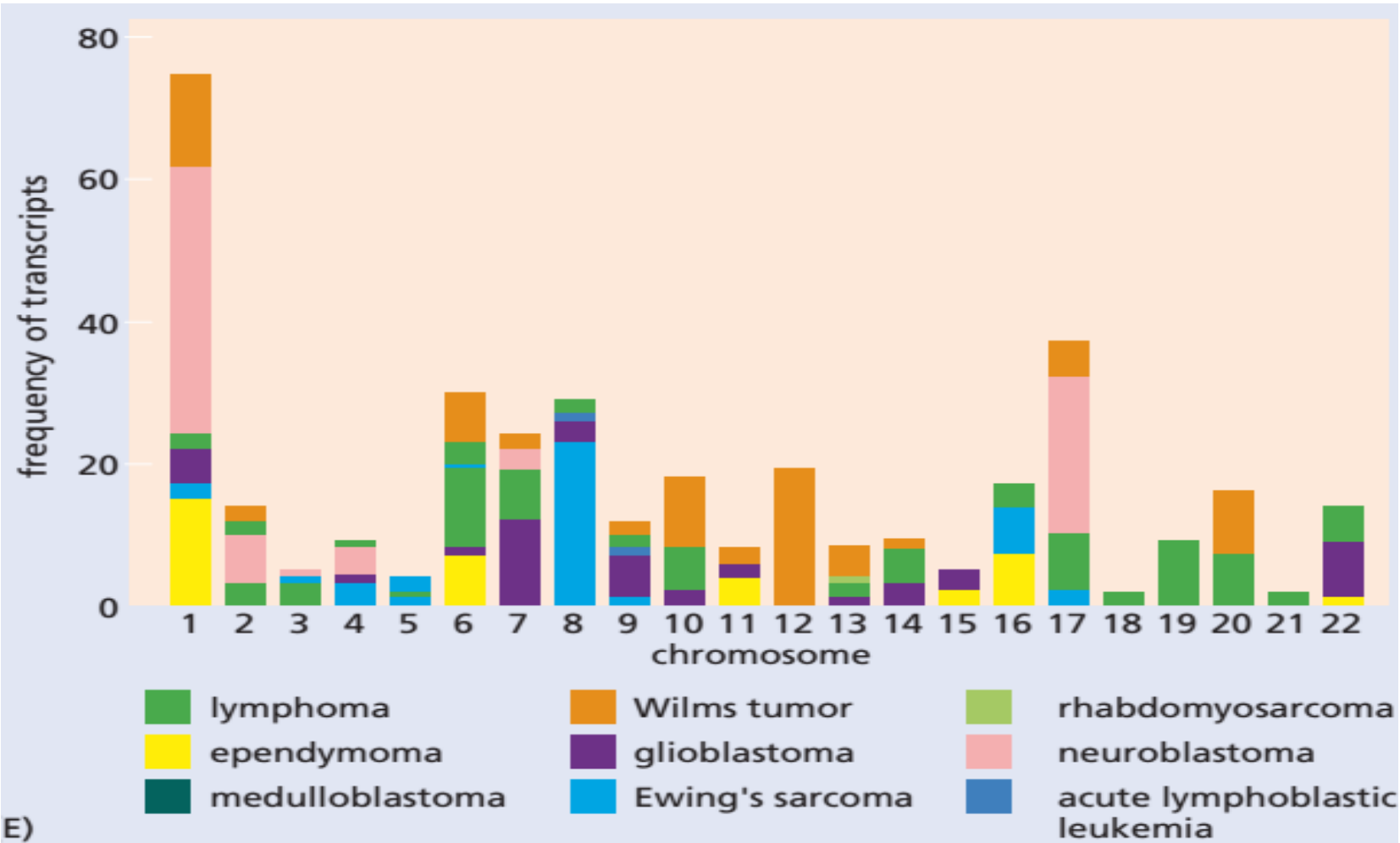


hsr = homogeneously staining region = περιοχή του χρωμοσώματος που έχει αντιγραφεί πολλές φορές και τα τμήματα ενώθηκαν μεταξύ τους



DMs (double-minute) χρωμόσωμα: σπασμένο κομμάτι χρωμοσώματος που αντιγράφεται στη μετάφαση και κληροδοτείται σαν εξω-χρωμοσωματικό υλικό σε κάθε κύκλο διαίρεσης

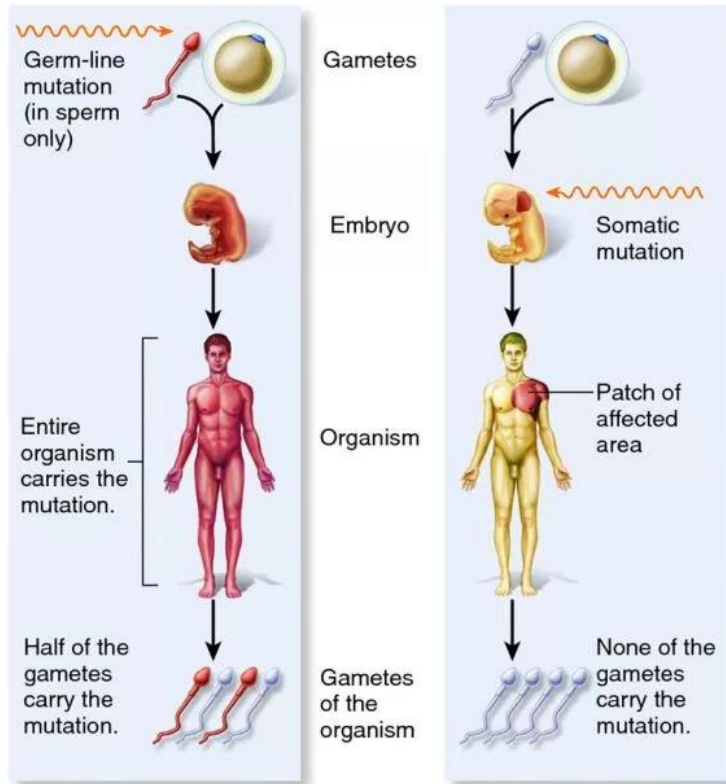
DMs (double-minute) γενετικό υλικό σε HER2 amplified καρκίνο μαστού σε ποντίκι



E)

ΔΙΑΦΟΡΑ ΑΝ'ΑΜΕΣΑ ΣΕ ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ  
(**GERMLINE**) ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ (**SOMATIC**) ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ





(a) Germ-line mutation

(b) Somatic cell mutation

Κάθε σωματική (somatic) μετάλλαξη που θα συμβεί σε 1 κύτταρο, θα μεταφερθεί με κάθε διαίρεση του στα επόμενα κύτταρα που θα προέλθουν από το κύτταρο αυτό. Όλα αυτά τα κύτταρα αποτελούν 1 κλώνο

Σήμερα ξέρουμε ότι μια νεοπλασματική μάζα σε έναν ασθενή περιέχει πολλούς διαφορετικούς κλώνους (ετερογένεια του όγκου)

# SNPs

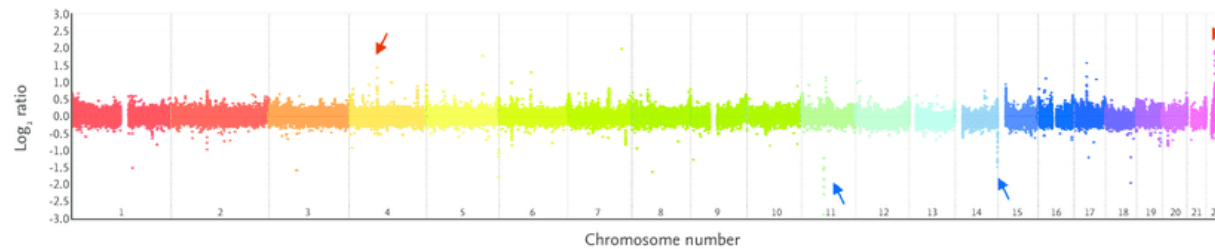
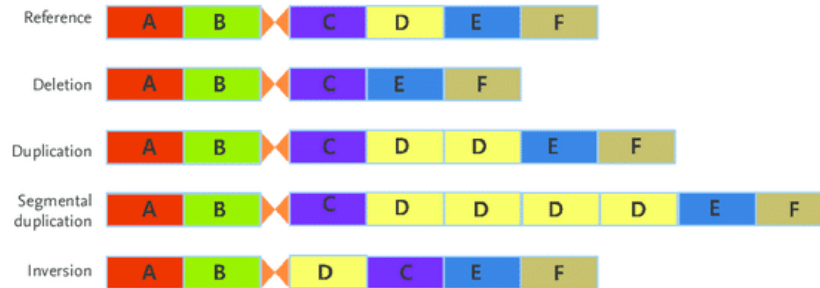


- ✓ Πάνω από 100 εκατομμύρια SNPs έχουν βρεθεί σε διαφορετικούς πληθυσμούς.
- ✓ Ποικιλομορφία στον φαινότυπο αλλά και στην επιδεκτικότητα σε πολυγονιδιακά νοσήματα
- ✓ Παρατηρούνται τόσο σε περιοχές του γονιδιώματος που κωδικοποιούν, όσο και σε ρυθμιστικές ή άλλες μη-μεταφραζόμενες περιοχές
- ✓ Χρήσιμοι κατάλογοι είναι οι dbSNP & SNPedia όπου σε κάθε SNP δίνεται ένας κωδικός (accession number, π.χ. rs4680, rs9930506)



# CNVs

*Μόνο το ~ 2,5% του  
γονιδιώματος περιέχει  
γονίδια (κωδικοποιεί  
πρωτεΐνες/RNA)*



- Διαφορετικός αριθμός αντιγράφων γονιδίων.
- Συχνά το αποτέλεσμα μακρόχρονης περιβαλλοντικής «επίδρασης» στο γονιδίωμα.
- Παράδειγμα το γονίδιο *AMY1*

## Λειτουργική γονιδιωματική

- ❖ Η χαρτογράφηση των πολυμορφισμών (SNP) του ανθρώπου  
Περισσότερα από 100 εκατομμύρια SNPs
- Λειτουργική σχέση με:
  - ❖ Νοσήματα (π.χ. παχυσαρκία, νευροεκφυλιστικά, καρδιαγγειακά κλπ)
  - Απόκριση σε φάρμακα (φαρμακογενετική)
    - ❖ Εξέλιξη
    - ❖ Φυσική επιλογή
    - ❖ Φαινότυπο
- **Σχεδόν οι μισές πρωτεΐνες του ανθρώπου έχουν κάποια ομολογία με αντίστοιχες άλλων οργανισμών** (σε συμφωνία με τη θεωρία της εξέλιξης των Charles Darwin και Alfred Russel Wallace, 1858)

## Περίπου το 97,5% του γονιδιώματος είναι «JUNK»

- ❑ **Είναι μακρές επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA**
- ❖ Μεγαλύτερο ποσοστό εμφανίζεται στον άνθρωπο από οποιοδήποτε οργανισμό
- ❖ Αποτέλεσμα **μετακίνησης αλληλουχιών DNA** και ενσωμάτωσης **ρετροϊών** στη **διάρκεια της εξέλιξης**.
- ❖ Δεν έχει προφανή βιολογική λειτουργία
- Ενδείξεις για:
  - I. δομικό ρόλο στα χρωμοσώματα
  - II. επιγενετική οργάνωση της χρωματίνης.
- ❖ Μειώνει τον κίνδυνο μεταλλαγών σε γονίδια (Susumu Ohno, 1972)

## Genomic Medicine

# Αξιοποίηση της γενετικής πληροφορίας στις υπηρεσίες υγείας (διάγνωση και θεραπεία)

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

## 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report

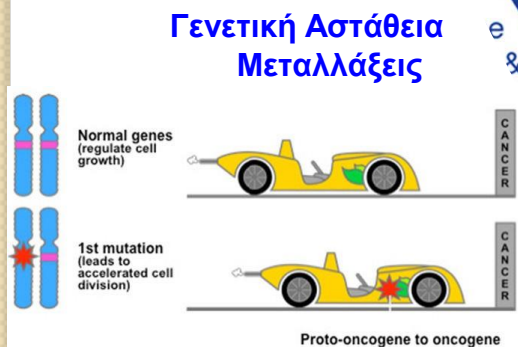
The 100,000 Genomes Project Pilot Investigators

- Διάγνωση 25-30% σπάνιων νοσημάτων για τα οποία δεν υπήρχε κατάλληλη μεθοδολογία διάγνωσης
- Θεραπεία (ανά περίπτωση με εύκολα προσβάσιμους τρόπους)
- Εξοικονόμηση πόρων για το σύστημα υγείας

# ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ



Cell 144, March 4, 2011

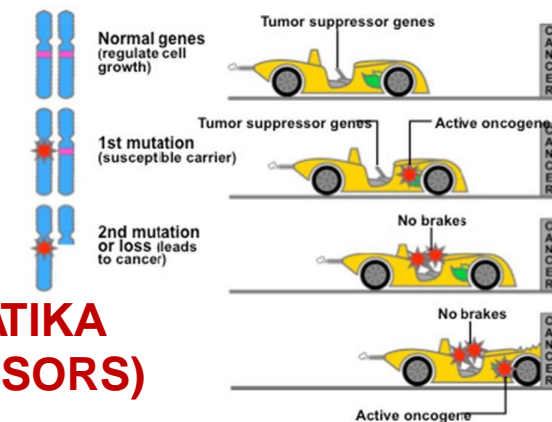


**ΟΓΚΟΓΟΝΙΑΔΙΑ  
(ONCOGENES)**

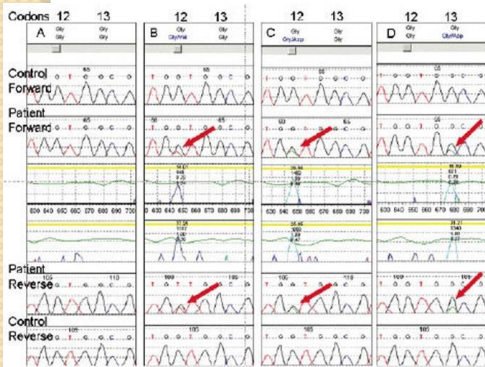
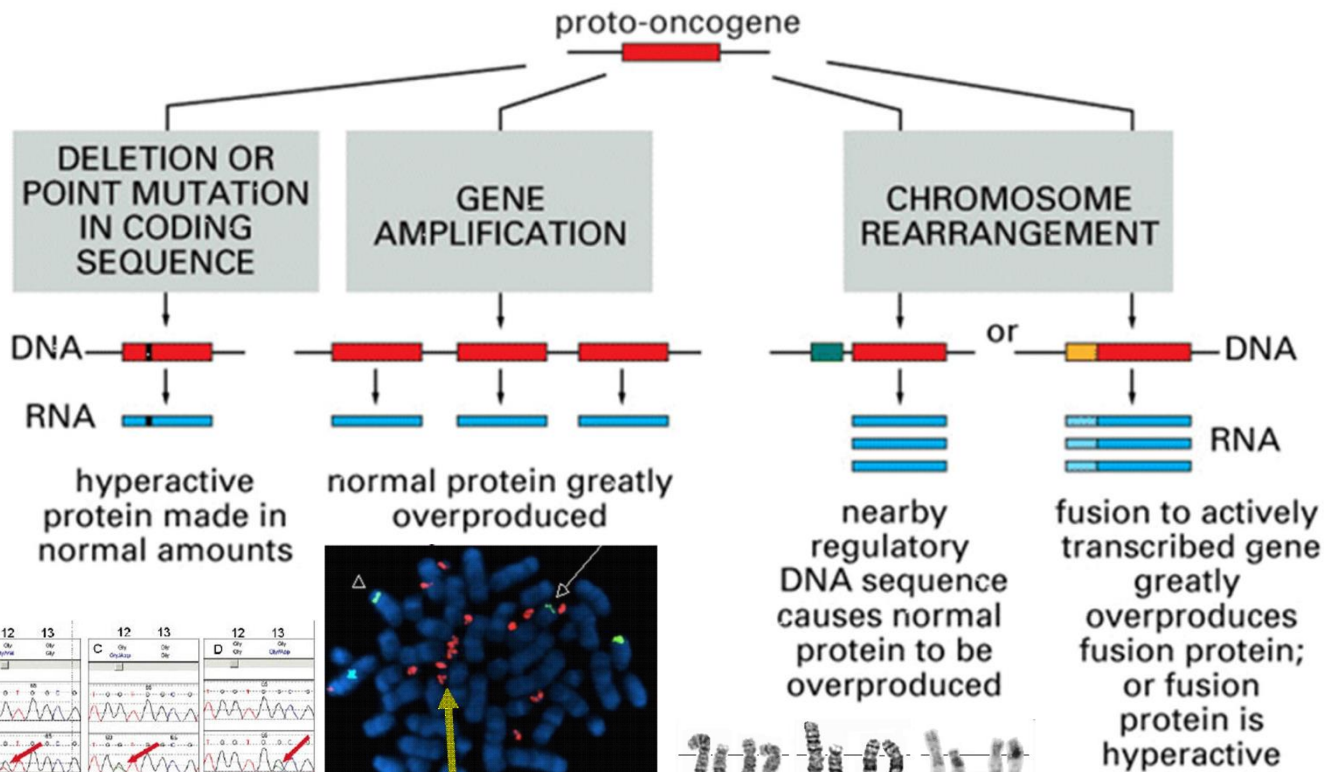
**Αγγειογένεση**

**Διήθηση Μετάσταση**

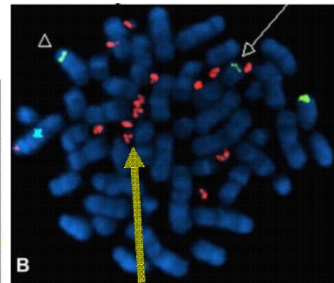
**ΟΓΚΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ  
(TUMOR SUPPRESSORS)**



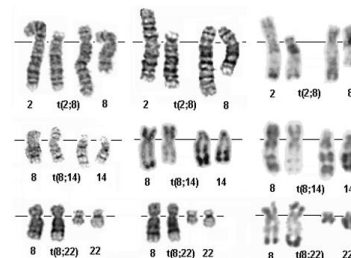
# Τρόποι Ενεργοποίησης Ογκογονιδίων



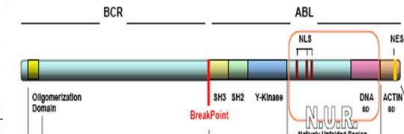
**KRAS, codon 12 & 13**



**Double minutes (chromatin bodies)-c-myc**



**Chromosomal Translocations**



**BCR-ABL in CML**

## Σύνδρομα κληρονομικής προδιάθεσης

- ❖ Γνωστά >50 σύνδρομα κληρονομικής προδιάθεσης για καρκίνο
- ❖ Τα περισσότερα κληρονομούνται κατά τον επικρατή χαρακτήρα
- ❖ Γαμετικές (germline) μεταλλάξεις
- ❖ De novo γαμετικές μεταλλάξεις (δεν ανιχνεύονται στους γονείς)
- ❖ Αυξάνουν την προδιάθεση για περισσότερους του ενός καρκίνου.

# POTE BRCA?



## NCCN Guidelines Version 1.2017 BRCA-Related Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

### BRCA1/2 TESTING CRITERIA<sup>a,b</sup>

Meeting one or more of these criteria warrants further personalized risk assessment, genetic counseling, and often genetic testing and management. Testing of an individual without a cancer diagnosis should only be considered when an appropriate affected family member is unavailable for testing.

- Individual from a family with a known deleterious *BRCA1/BRCA2* gene mutation
  - Personal history of breast cancer<sup>b</sup> + one or more of the following:
    - ▶ Diagnosed ≤45 y
    - ▶ Diagnosed ≤50 y with:
      - ◊ An additional breast cancer primary<sup>c</sup>
      - ◊ ≥1 close blood relative<sup>d</sup> with breast cancer at any age
      - ◊ ≥1 close relative with pancreatic cancer
      - ◊ ≥1 relative with prostate cancer (Gleason score ≥7)
      - ◊ An unknown or limited family history<sup>a</sup>
    - ▶ Diagnosed ≤60 y with:
      - ◊ Triple negative breast cancer
    - ▶ Diagnosed at any age with:
      - ◊ ≥2 close blood relatives with breast cancer, pancreatic cancer, or prostate cancer (Gleason score ≥7) at any age
      - ◊ ≥1 close blood relative<sup>d</sup> with breast cancer diagnosed ≤50 y
      - ◊ ≥1 close blood relative<sup>d</sup> with ovarian<sup>e</sup> carcinoma
      - ◊ A close male blood relative<sup>d</sup> with breast cancer
      - ◊ For an individual of ethnicity associated with higher mutation frequency (eg, Ashkenazi Jewish) no additional family history may be required<sup>f</sup>
  - Personal history of ovarian<sup>e</sup> carcinoma
  - Personal history of male breast cancer
  - Personal history of prostate cancer (Gleason score ≥7) at any age with ≥1 close blood relative<sup>d</sup> with ovarian carcinoma at any age or breast cancer ≤50 y or two relatives with breast, pancreatic, or prostate cancer (Gleason score ≥7) at any age
  - Personal history of pancreatic cancer at any age with ≥1 close blood relative<sup>d</sup> with ovarian carcinoma at any age or breast cancer ≤50 y or two relatives with breast, pancreatic cancer, or prostate cancer (Gleason score ≥7) at any age
  - Personal history of pancreatic cancer and Ashkenazi Jewish ancestry
  - *BRCA1/2* mutation detected by tumor profiling in the absence of germline mutation analysis
  - Family history only (significant limitations of interpreting test results for an unaffected individual should be discussed):
    - ▶ First- or second-degree blood<sup>d</sup> relative meeting any of the above criteria
    - ▶ Third-degree blood<sup>d</sup> relative who has breast cancer<sup>b</sup> and/or ovarian<sup>e</sup> carcinoma and who has ≥2 close blood relatives<sup>d</sup> with breast cancer (at least one with breast cancer ≤50 y) and/or ovarian<sup>e</sup> carcinoma
- BRCA testing criteria met → [See Follow-up \(BRCA-2\)](#)
- If BRCA testing criteria not met, consider testing for other hereditary syndromes → If criteria for other hereditary syndromes not met, then cancer screening as per [NCCN Screening Guidelines](#)

<sup>e</sup>Includes fallopian tube and primary peritoneal cancers. *BRCA*-related ovarian cancers are associated



# BRCA TESTING

CONFIDENTIAL



## Comprehensive BRCAAnalysis® BRCA1 and BRCA2 Analysis Result



### Test Results and Interpretation

**NO MUTATION DETECTED**

<u>Test Performed</u>	<u>Result</u>	<u>Interpretation</u>
<i>BRCA1</i> sequencing	No Mutation Detected	No Mutation Detected
5-site rearrangement panel	No Mutation Detected	No Mutation Detected
<i>BRCA2</i> sequencing	No Mutation Detected	No Mutation Detected

# BRCA Deletion/Duplication Results: Νέες τεχνικές

CONFIDENTIAL



AMENDED REPORT

*BRCA*Analysis<sup>®</sup> Rearrangement Test  
Full Gene BRCA1-BRCA2 Large Rearrangement Analysis Result



## Test Results and Interpretation

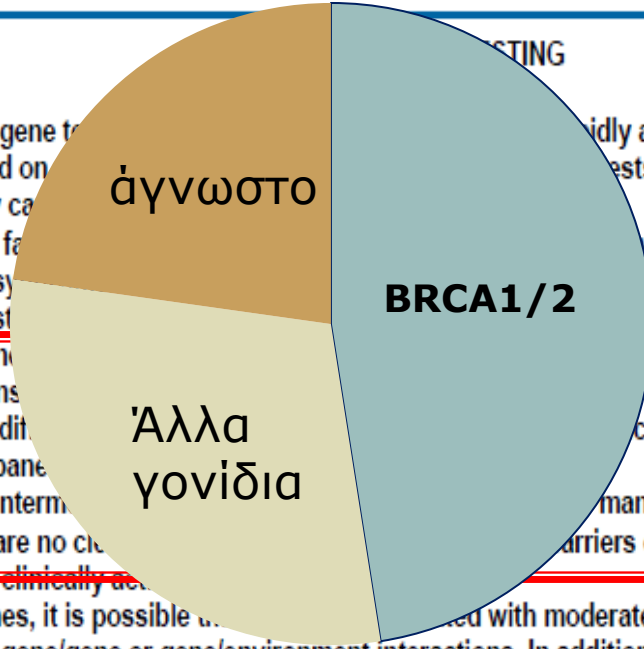
**POSITIVE FOR A DELETERIOUS MUTATION**

<u>Test Performed</u>	<u>Result</u>	<u>Interpretation</u>
BRCA1 full gene rearrangement	No Mutation Detected	No Mutation Detected
BRCA2 full gene rearrangement	Exon 16 Rearrangement	<b>Deleterious</b>

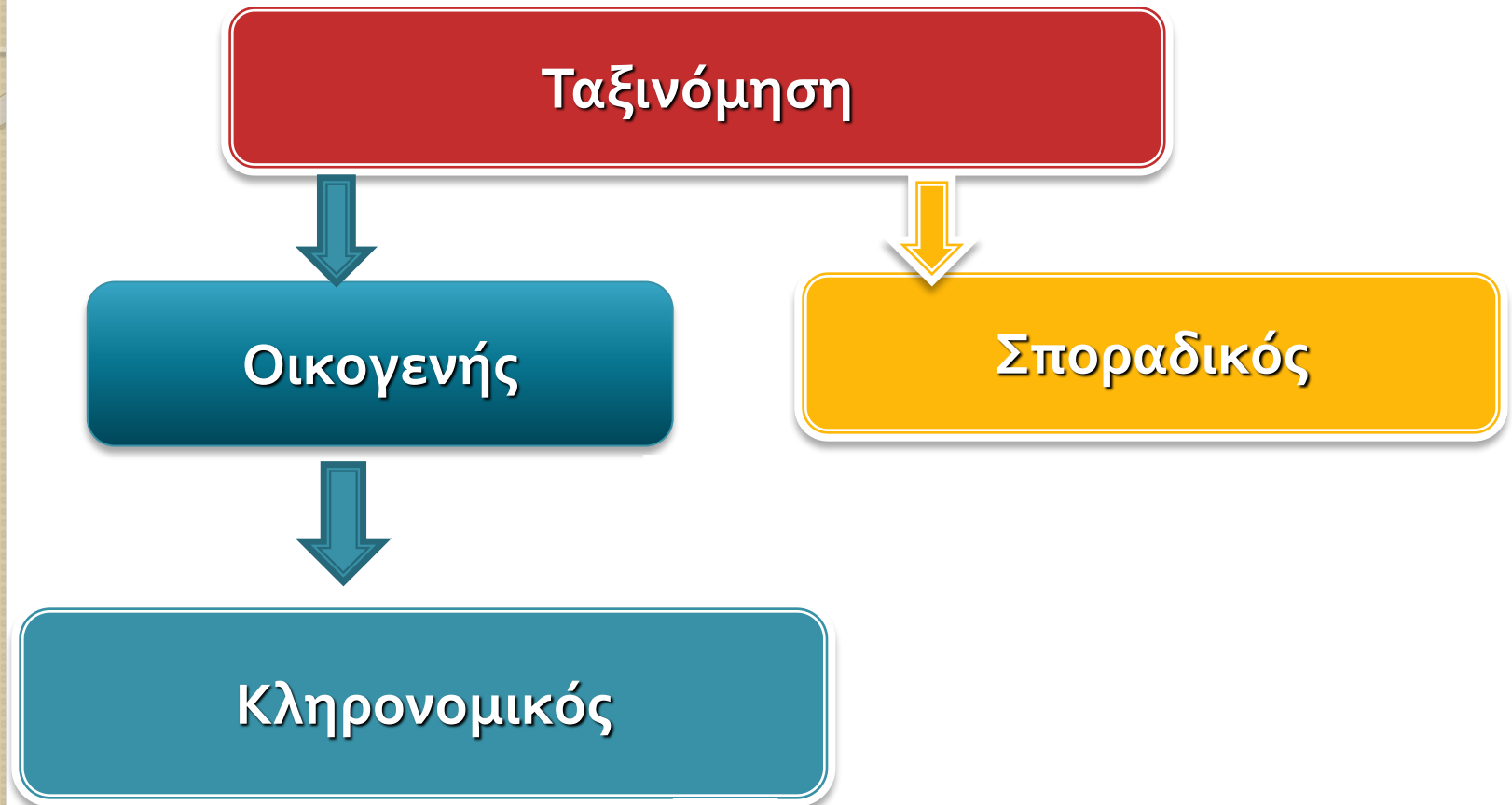


Overview of multi-gene testing

- The recent introduction of multi-gene tests has rapidly altered the clinical approach to testing at-risk patients and their families. Based on these tests simultaneously analyze a set of genes that are associated with a specific family cancer syndrome.
- Patients who have a personal or family history of a cancer syndrome are most appropriately managed by genetic testing for that specific syndrome. If a hereditary cancer syndrome, then multi-gene testing may be more efficient and/or cost-effective than testing for a single syndrome, but whose results are more complex (due to the identification of variants and many other factors), choosing the specific laboratory and test panel.
- Multi-gene testing can include “internal” testing for many of these genes, there are limited data on the degree of cancer risk and there are no clear carriers of mutations. Not all genes included on available multi-gene tests are necessarily clinically actionable.
- As is the case with high-risk genes, it is possible that testing for moderate-risk genes may not be entirely due to that gene alone, but may be influenced by gene/gene or gene/environment interactions. In addition, certain mutations in a gene may pose higher or lower risk than other mutations in that same gene. Therefore, it may be difficult to use a known mutation alone to assign risk for relatives.
- In many cases the information from testing for moderate penetrance genes does not change risk management compared to that based on family history alone.
- Mutations in many breast cancer susceptibility genes involved in DNA repair may be associated with rare autosomal recessive conditions.
- There is an increased likelihood of finding variants of unknown significance when testing for mutations in multiple genes.
- It is for these and other reasons that multigene testing is ideally offered in the context of professional genetic expertise for pre- and post-test counseling.



# Καρκίνος του μαστού και ωοθηκών



# Κληρονομικό σύνδρομο μαστού και ωοθηκών

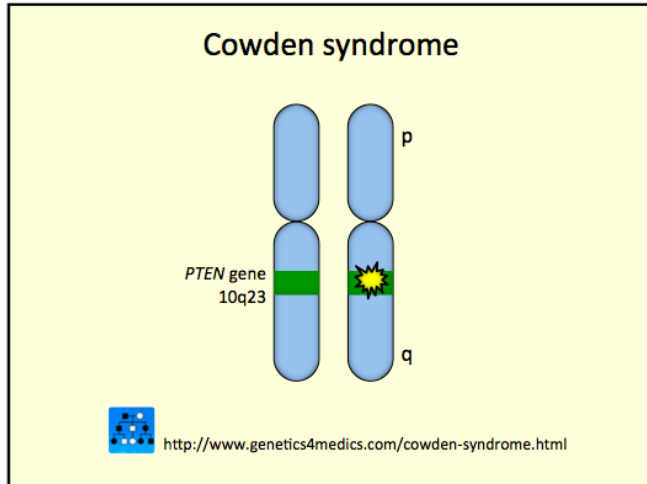
- ❑ ~90% του κληρονομικού ωοθηκικού καρκίνου
- ❑ 30-70% του κληρονομικού καρκίνου του μαστού
- ❑ Αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου προστάτη
- ❑ Υπεύθυνα γονίδια : **BRCA1, BRCA2**
- ❑ Συχνά τριπλά αρνητικοί καρκίνοι του μαστού

## Γονίδια σχετιζόμενα με τον καρκίνο μαστού & ωοθηκών

Gene	Associated syndrome	Major associated abnormalities
<i>BRCA1</i>	Hereditary breast cancer and ovarian cancer	Breast, ovarian, fallopian tube, male breast, pancreas, prostate cancers
<i>BRCA2</i>	Hereditary breast cancer and ovarian cancer	Breast, ovarian, fallopian tube, male breast, pancreas, prostate cancers
<i>TP53</i>	Li-Fraumeni	Breast cancer, soft tissue and bone sarcomas, leukemia, brain cancer, adrenocortical cancer, choroid plexus cancer, bronchoalveolar lung cancer
<i>PTEN</i>	Cowden/PTEN hamartoma	Hamartomas, papillomas of the lips and mucous membranes, acral skin keratoses, trichillemomas of skin, macrocephaly, breast cancer, endometrial cancer, non-medullary thyroid cancer, colon cancer, renal cell cancer
<i>CDH1</i>	Hereditary diffuse gastric cancer	Lobular breast cancer, diffuse gastric cancer
<i>STK11</i>	Peutz-Jeghers	Hamartomatous gastrointestinal tract polyps; characteristic mucocutaneous pigmentation; cancers of the breast, small bowel, stomach, colorectal, pancreas, lung, endometrium and ovary; sex cord tumor
Mismatch repair genes ( <i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> , <i>EPCAM</i> )	Lynch (hereditary nonpolyposis colon cancer)	Colon, endometrial, ovarian, stomach cancers

# PTEN Γονίδιο

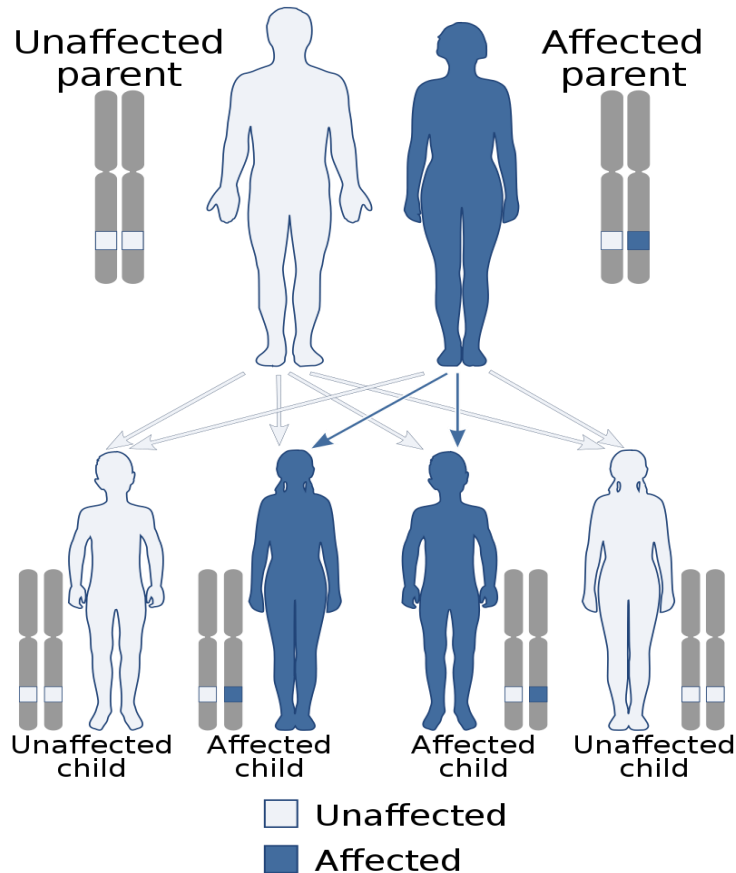
- ❑ Το **γονίδιο PTEN** κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που αποτελεί αρνητικό ρυθμιστή του μονοπατιού σηματοδότησης **HER2/PI3K/Akt**
  - ❑ Ελέγχει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αναγκάζει τα κύτταρα να υποβληθούν σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) εάν αυτό είναι απαραίτητο.
  - ❑ Το γονίδιο **PTEN** δεν βρίσκεται στα φυλετικά χρωμοσώματα
  - ❑ Στον **καρκίνο του πνεύμονα** η πρωτεϊνική υποέκφραση του PTEN συμβαίνει συχνά, ωστόσο ο προγνωστικός της ρόλος παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστος.
- **Χαρακτηριστικό παράδειγμα:**



- ❑ Το σύνδρομο Cowden-CS χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο τόσο για καλοήθεις όσο και για κακοήθεις όγκους του μαστού, του θυρεοειδούς και του ενδομητρίου.
- ❑ Με το σύνδρομο Cowden, η πρώτη μετάλλαξη κληρονομείται από την μητέρα ή τον πατέρα και επομένως είναι παρούσα σε όλα τα κύτταρα του σώματος. Αυτό ονομάζεται **μετάλλαξη βλαστικής σειράς**
- ❑ Οι πάσχοντες έχουν γενικά μακροκεφαλία και σχεδόν όλοι θα αναπτύξουν τις παθολογικές βλεννογόνο-δερματικές αλλοιώσεις από την τρίτη δεκαετία της ζωής

## TP53 γονίδιο

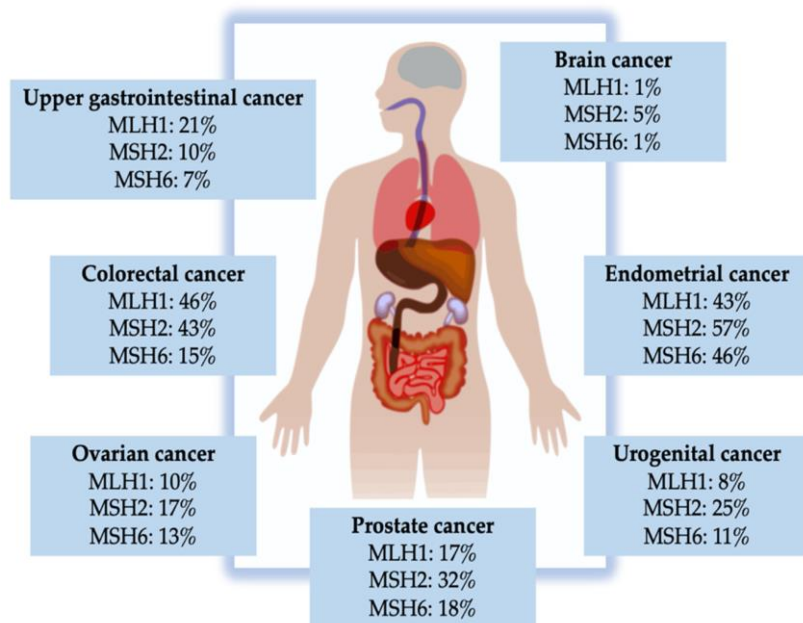
### Autosomal dominant



- ❖ Το σύνδρομο Λι-Φραουμένι (LFS) είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή που προκαλεί ένα ευρύ φάσμα ορισμένων, καρκίνων, ιδιαίτερα σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες.
- ❑ Οφείλεται σε μεταλλάξεις (αλλαγές) στο **ογκοκατασταλτικό γονίδιο** γνωστό ως **TP53**
- ❑ Η πρωτεΐνη p53 που παράγεται από αυτό το γονίδιο είναι κατεστραμμένη ή δυσλειτουργική και δεν είναι σε θέση να βοηθήσει στην πρόληψη της ανάπτυξης κακοήθων όγκων.
- ❑ Σαρκώματα μαλακών ιστών και οστών, καρκίνος του μαστού, όγκοι εγκεφάλου, καρκίνωμα του φλοιού των επινεφριδίων και οξεία λευχαιμία
- ❑ Το σύνδρομο κληρονομείται με **αυτοσωμικό επικρατές τρόπο**
- ❑ Η πρωτεΐνη p53 που υπάρχει σε όλα τα κύτταρα του σώματος και αλληλεπιδρά με το DNA, παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής διαίρεσης, την επιδιόρθωση του DNA, και το προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση)
- ❑ Περισσότερες από 200 διαφορετικές μεταλλάξεις, καθώς και ελλείψεις ενός ή περισσότερων εξονίων του γονιδίου TP53.

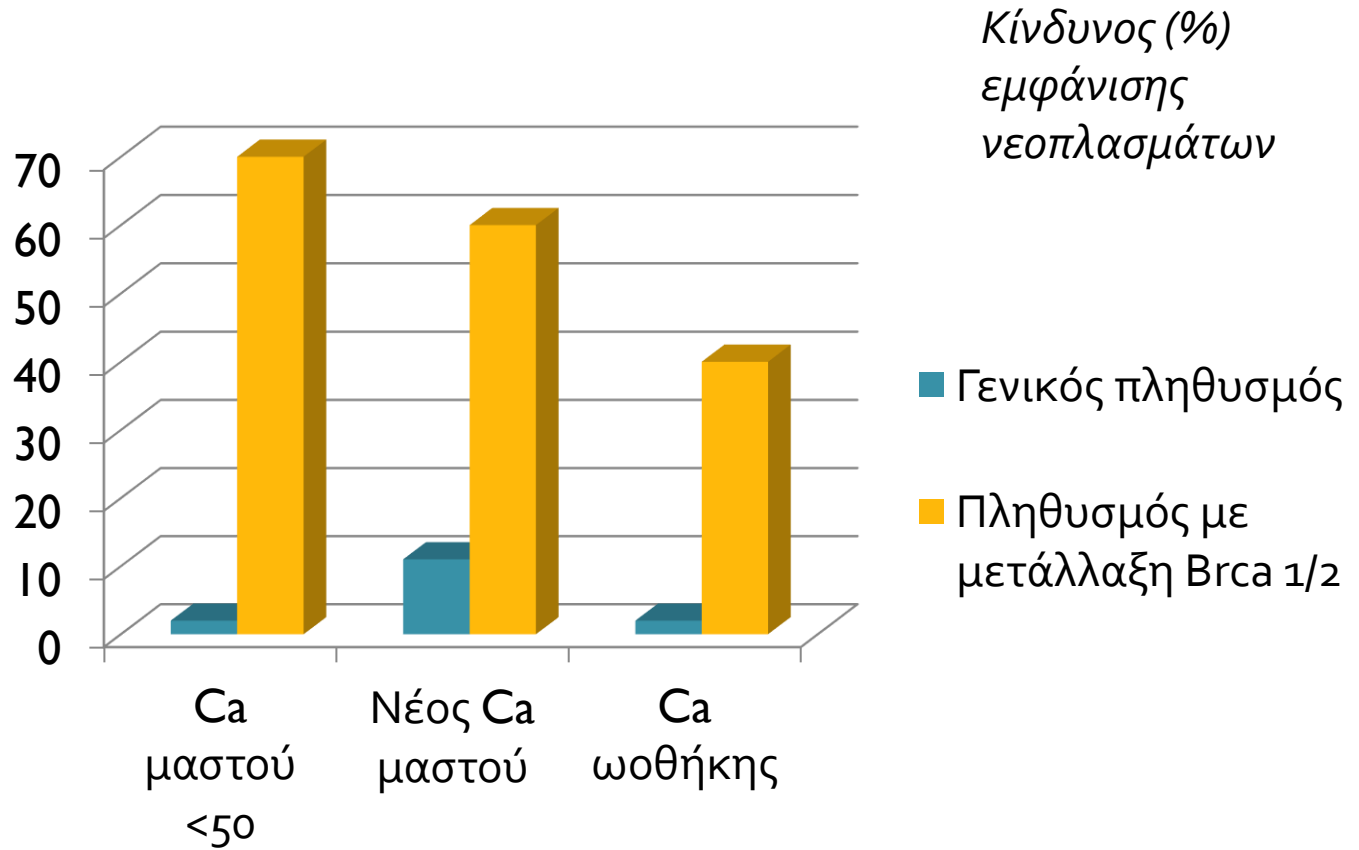


## Genome Instability and Mutation



- ❑ Το σύνδρομο **Lynch** είναι ένας τύπος κληρονομικού καρκινικού συνδρόμου που σχετίζεται με γενετική προδιάθεση για διαφορετικούς τύπους καρκίνου.
- ❑ Αυτό σημαίνει ότι τα άτομα με σύνδρομο Lynch έχουν υψηλότερο κίνδυνο ορισμένων τύπων καρκίνου.
- ❑ Το σύνδρομο Lynch είναι επίσης γνωστό ως κληρονομικός **μη-πολυποδικός ορθοκολικός καρκίνος (HNPCC)**
- ❑ Βλάβες στα γονίδια MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2, που ρυθμίζουν την επιδιόρθωση του DNA
- ❑ Κληρονομικές μεταλλάξεις στα δυο γονίδια **MLH1** και **MSH2** σχετίζονται με ~90% των μεταλλάξεων που ανιχνεύονται σε οικογένειες με τη νόσο
- ❑ Διαγνωστική μέθοδος: **(NGS) όλων των εξονίων και των περιοχών συρραφής ιντρονίων-εξονίων των γονιδίων MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2**

## Σύνδρομο κληρονομικού Καρκίνου μαστού /ωοθηκών

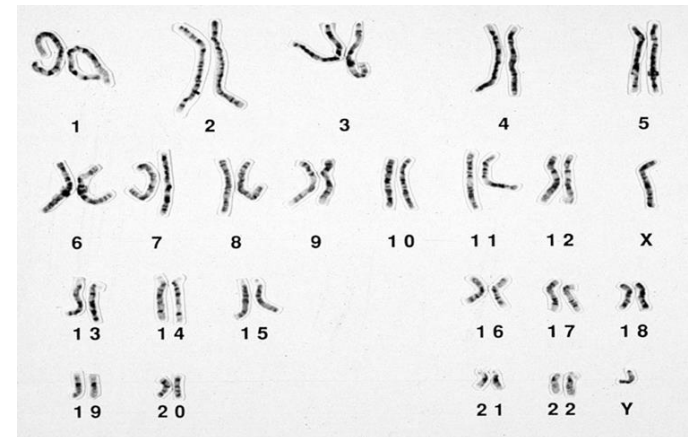


# BRCA γονίδια

**BRCA1** (17q21) 1994

**BRCA2** (13q12) 1995

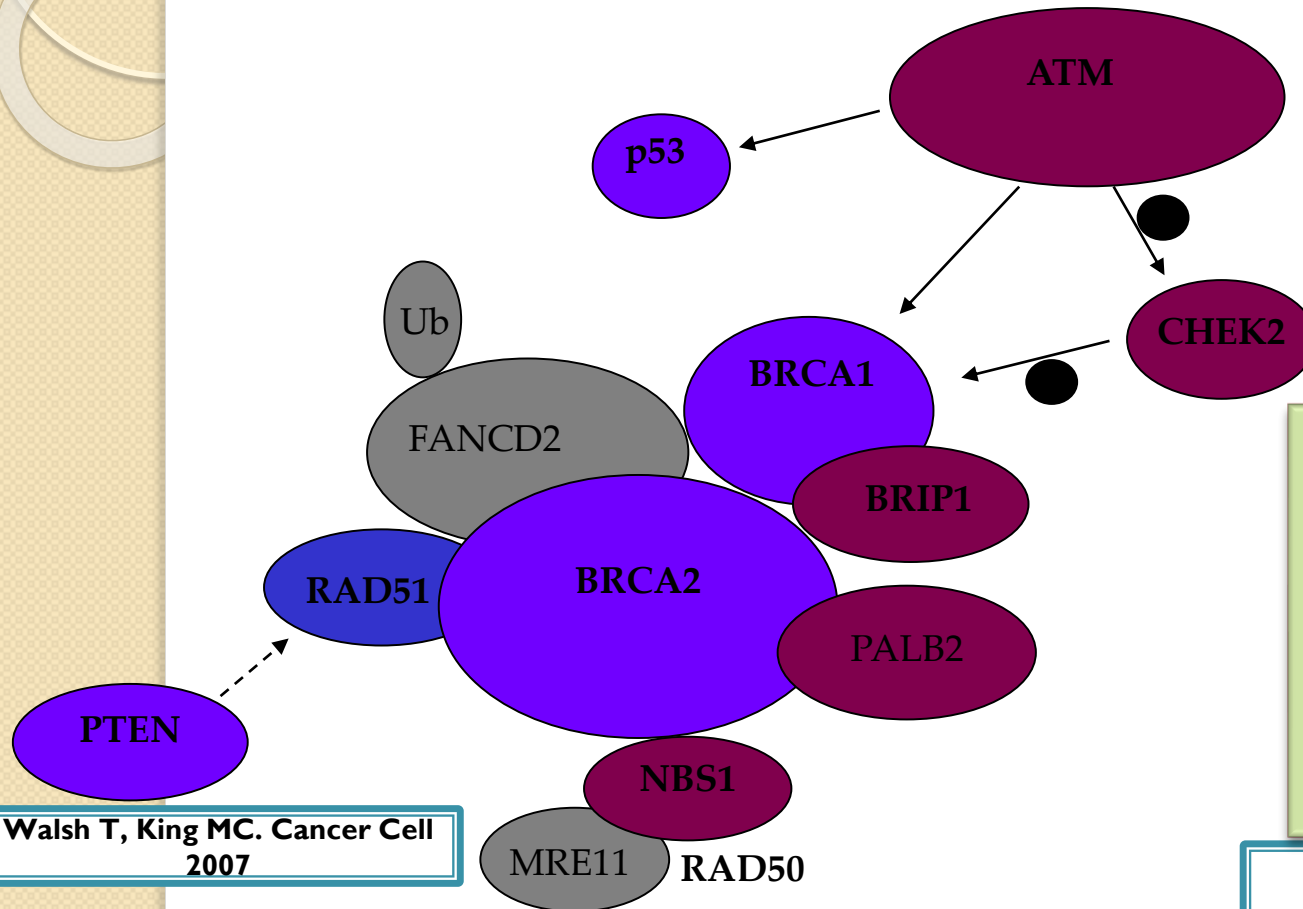
- Συχνότητα:
  - 1/500-1/800 (0.2%) στο γενικό πληθυσμό
  - 1/50 (2%) στη φυλή ασκενάζυ
- Διαφορετικές μεταλλάξεις εντοπίζονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς



## Μετάλλαξη-**BRCA** γονίδια

- ❑ Ογκοκατασταλτικά γονίδια
- ❑ Εμπλέκονται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου
- ❑ Εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA
- ❑ Οι μεταλλάξεις τους επιτρέπουν την συσσώρευση άλλων μεταλλάξεων και τη προαγωγή της καρκινογένεσης
- ❑ Αυτοσωματικό επικρατητικό πρότυπο μετάλλαξης

Μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 & BRCA2 εξηγούν μόνο ένα ποσοστό των περιπτώσεων μαστού/ωοθηκών



Κάθε μετάλλαξη είναι σπάνια και τουλάχιστον 20 γονίδια έχουν συσχετισθεί, μέχρι σήμερα, με την προδιάθεση για τον καρκίνο του μαστού

Walsh T, King MC. Cancer Cell 2007

McClellan J, King MC. Cell 2010

## Διαδικασία γενετικής συμβουλευτικής

- ❖ Αξιολόγηση στόχων & προσδοκιών συμβουλευόμενου
- ❖ Αξιολόγηση κινδύνου: λήψη οικογενειακού ιστορικού & φυσική εξέταση
- ❖ Διαφοροδιάγνωση
- ❖ Συζήτηση κληρονομικού συνδρόμου ( κίνδυνος καρκίνου, στρατηγικές μείωσης κινδύνου )
- ❖ Επιλογές γονιδιακού ελέγχου (οφέλη, κίνδυνοι, περιορισμοί)
- ❖ Γονιδιακός έλεγχος
- ❖ Συνέχιση παρακολούθησης

## Πληροφορίες ατομικού αναμνηστικού

- Ηλικία
- Ατομικό αναμνηστικό καλοήθων/κακοήθων όγκων
- Μείζονα νοσήματα
- Νοσηλείες
- Χειρουργεία
- Βιοψίες
- Αναπαραγωγικό ιστορικό
- Προσυμπτωματικοί έλεγχοι για καρκίνο
- Περιβαλλοντικές εκθέσεις
- Εθνικότητα

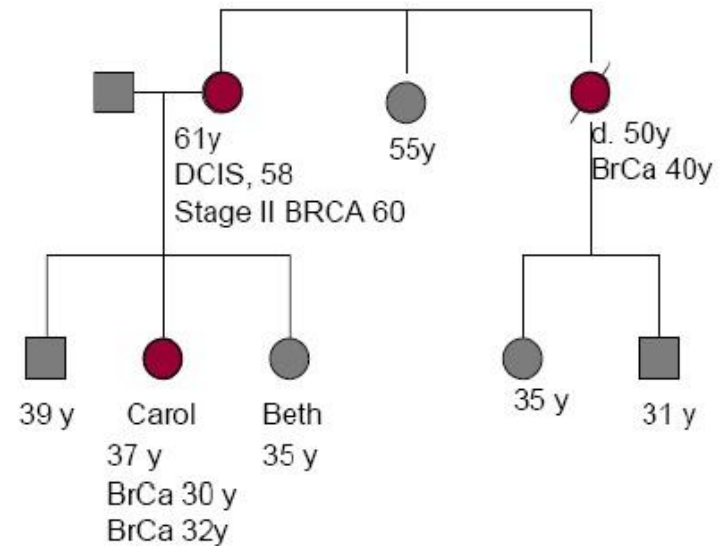
## Λήψη οικογενειακού ιστορικού

- Απαραίτητη η λήψη οικογενειακού ιστορικού των τριών τελευταίων γενεών
- Συμπλήρωση ερωτηματολογίου σχετικά με την καταγωγή, φυσικές δραστηριότητες
- Διατροφικές συνήθειες, το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς
- Πλήρη κλινικο-παθολογικά δεδομένα
  - π.χ. Φορείς BRCA1 εμφανίζουν αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων
  - ενώ Φορείς BRCA2 εμφανίζουν θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων
- Η παθολόγος μετάλλαξη μπορεί να κληρονομηθεί εξ' ίσου από τον πατέρα και τη μητέρα
- Οι άρρενες φορείς στο BRCA1 συνήθως δεν αναπτύσσουν τη νόσο
- Οι γυναίκες φορείς μεταλλάξεων στο BRCA1 αναπτύσσουν τη νόσο πολύ νωρίτερα από τις φορείς στο BRCA2



## Στρατηγική γονιδιακού ελέγχου

- ❑ Ο γονιδιακός έλεγχος πρέπει να γίνει στο άτομο που είναι πιο πιθανό να φέρει μετάλλαξη !!!
- ❑ ήδη εμφάνισε καρκίνο μαστού ή/και ωοθηκών
- ❑ εμφάνισε τον καρκίνο μαστού ή/και ωοθηκών στη μικρότερη ηλικία
- ❑ αμφοτερόπλευρη εκδήλωση



Το πιο κατάλληλο άτομο δεν είναι πάντα διαθέσιμο !

## Μαθηματικά μοντέλα Πιθανότητα φορείας μεταλλάξεων

- ❑ Αν πιθανότητα φορείας  $> 10\%$  τότε πραγματοποιείται γονιδιακός έλεγχος
- ❑ BRCA<sub>PRO</sub> πιο αξιόπιστο
- ❑ Υπάρχουν διάφορα μοντέλα

## Πώς διενεργείται ο Γονιδιακός έλεγχος;

- ❑ Απλή λήψη αίματος
- ❑ Σε εξειδικευμένα εργαστήρια Γενετικής
- ❑ Με ειδικό εξωτερικό ποιοτικό έλεγχο
- ❑ Είναι διαπιστευμένα

# Μέθοδος

- Η γενετική ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 (DNA sequencing): η εγκυρότερη μέθοδος για να ανιχνευθούν οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με την κληρονομική προδιάθεση εμφάνισης καρκίνου του μαστού και ωοθηκών
- 99 % ευαισθησία
- Μέθοδος για τον εντοπισμό μεγάλων γενετικών αναδιατάξεων (ελλείψεων, αναδιπλασιασμών) που απενεργοποιούν τα γονίδια BRCA1 και BRCA2

# Γονιδιακός έλεγχος Που;

- ❑ Πολλαπλά πρωτοπαθή νεοπλάσματα στο ίδιο άτομο
- ❑ Πολλαπλές διαγνώσεις κακοήθειας, συμβατές με συγκεκριμένα σύνδρομα (π.χ. μαστού & ωοθηκών ή παχέος εντέρου & ενδομήτριου)
- ❑ Διαγνώσεις σε πολλαπλές γενιές

## Γονιδιακός έλεγχος Γιατί;

- Αναγνώριση του κληρονομικού καρκίνου
- Πρώιμη διάγνωση του καρκίνου
- Εντατική παρακολούθηση
- Προφύλαξη (χημειοπροφύλαξη - χειρουργική)

## Αποτελέσματα γονιδιακού ελέγχου

- ❑ Εύρεση μετάλλαξης → ΘΕΤΙΚΟ
- ❑ Δεν ανιχνεύεται μετάλλαξη → ΑΡΝΗΤΙΚΟ
- ❑ Εύρεση γενετικής αλλαγής άγνωστης σημασίας

## Conclusions

### ❖ Καρκινογένεση: μια σύνθετη μακροχρόνια διαδικασία

- ✓ Τα φυσιολογικά κύτταρα ενός οργάνου εκτρέπονται από την προδιαγεγραμμένη πορεία τους, αυτή δηλαδή της εξειδικευμένης λειτουργίας, του πολλαπλασιασμού τους ανάλογα με τις ανάγκες του οργάνου και τέλος της απόπτωσής τους.

### ❖ Η καρκινική εξαλλαγή εξελίσσεται σε στάδια

- ✓ Σε κάθε κυτταρικό μονοπάτι υπάρχει ένα έναυσμα, ένα ερέθισμα, που επενεργεί σε ένα ιδιαίτερο μόριο, τον υποδοχέα
- ✓ Ο τελικός αποδέκτης του ερεθίσματος είναι κάποιο γονίδιο που παίρνει την εντολή να λειτουργήσει και να παράξει την πρωτεΐνη του, η οποία στη συνέχεια θα συμμετάσχει στη δικής της λειτουργία
- ✓ Από το αρχικό ερέθισμα μέχρι το τελικό αποτέλεσμα μεσολαβεί μια σειρά καθορισμένων σταδίων, διαμορφώνεται δηλαδή μια διαδρομή με ενδιάμεσες στάσεις, ειδική για κάθε λειτουργία του κυττάρου
- ✓ Δημιουργείται έτσι ένα τεράστιο δίκτυο μονοπατιών και πιθανών τελικών αποτελεσμάτων, ανάλογα με την ποικιλία των ερεθισμάτων που δέχεται το κύτταρο.



# Conclusions

- ❖ Δίνονται έτσι απαντήσεις σε ερωτήματα σε σχέση με το πώς αλλά και το πότε συμβαίνουν οι κομβικές αλλαγές της καρκινογένεσης.
- ❖ Δίνεται και η δυνατότητα παρέμβασης με κατάλληλα μόρια, που παρεισφύουν στα εμπλεκόμενα κυτταρικά μονοπάτια και επηρεάζουν το τελικό αποτέλεσμα, δρώντας θεραπευτικά.



## Τέλος Παρουσίασης



Ευχαριστώ για την προσοχή σας !

