



# βιοGenetika

ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ



## Κυστική Ίνωση

Η κυστική ίνωση (ΚΙ) ή αλλιώς ινοκυστική νόσος αποτελεί το πιο διαδεδομένο κληρονομικό νόσημα στον Καυκάσιο πληθυσμό. Ειδικότερα στην Ελλάδα, 50-60 παιδιά το χρόνο γεννιούνται με κυστική ίνωση ενώ το 4-5% του πληθυσμού θεωρούνται φορείς. Ο μέσος χρόνος ηλικίας διάγνωσης είναι 7 μηνών και σε περίπου 60% των πασχόντων η διάγνωση τίθεται μέχρι τον πρώτο χρόνο ζωής. Χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση, η ΚΙ καταλήγει σε θάνατο κατά τη νεογνική και παιδική περίοδο. Νέα θεραπευτικά πρωτόκολλα έχουν αυξήσει το μέσο όρο ζωής σε 30 χρόνια, όμως οι ασθενείς εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν σοβαρό πρόβλημα υγείας λόγω της δημιουργίας παχύρρευστης βλέννης και συχνών αναπνευστικών λοιμώξεων, που οδηγούν σε αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Στην Ελλάδα, οι **φορείς της Κυστικής Ίνωσης αποτελούν περίπου το 5%** του γενικού πληθυσμού (δηλαδή 1 στα 20 έως 25 άτομα), ενώ περίπου **1 στα 2.000 - 2.500 παιδιά στην Ελλάδα γεννιούνται με κυστική ίνωση**, δηλαδή **50 - 60**



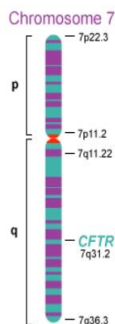
**παιδιά το χρόνο. Αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα φορέων γενετικό νόσημα** του ελληνικού πληθυσμού, μετά την Μεσογειακή Αναιμία αλλά **πρώτο σε αριθμό γεννήσεων πασχόντων παιδιών**. Η Μεσογειακή Αναιμία εμφανίζει ποσοστό φορέων περίπου διπλάσιο (8 - 10%). Ωστόσο, λόγω της πολιτικής πρόληψης της Μεσογειακής Αναιμίας στην χώρα μας και του



εκτεταμένου προγράμματος προγεννητικού ελέγχου που έχει εφαρμοσθεί τα τελευταία 20 χρόνια, οι γεννήσεις παιδιών με Μεσογειακή Αναιμία δεν ξεπερνούν τις 5 κάθε χρόνο. Στην Ελλάδα, εκτιμάται ότι υπάρχουν πάνω από 800 ασθενείς, ενώ η συχνότερη γονιδιακή μετάλλαξη που παρατηρείται στον ελλαδικό χώρο είναι η ΔF508 (f508del), η οποία θεωρείται από τις βαρύτερες σε συμπτωματολογία μεταλλάξεις.

### Γενετικά στοιχεία Κυστικής Ίνωσης

- Μεταβιβάζεται με **αυτοσωμικό υπολειπόμενο** τρόπο κληρονομής.
- Προκαλείται από μετάλλαξη ενός γονιδίου, στο μακρύ σκέλος του **7ου χρωμοσώματος** (CF gene, 7q31.2).
- Η πιο κοινή μετάλλαξη του γονιδίου αυτού, είναι η **ΔF508** (f508del), η οποία εκτιμάται ότι απαντάται σε ποσοστό 50 - 55% στην Ελλάδα
- **Φυσιολογικό γονίδιο**  
→ κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη, την **CFTR** (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), η οποία ελέγχει  
(CF gene, 7q31.2)



COURTESY OF NCBI

#### Βασική μετάλλαξη : ΔF508

CFTR Sequence:					
Nucleotide	ATC	AT	C T T	T	GGT GTT
Amino Acid	Ile	Ile	Phe	Gly	Val
	506		508		510
			Deleted in ΔF508		
ΔF508 CFTR Sequence:					
Nucleotide	ATC	ATT	GGT	GTT	
Amino Acid	Ile	Ile	Gly	Val	
	506				

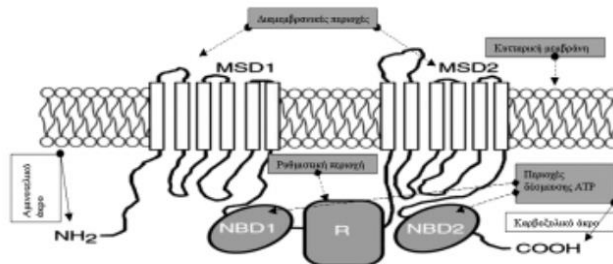


τη διέλευση του χλωρίου από τις μεμβράνες των επιθηλιακών κυττάρων διαφόρων οργάνων, όπως των πνευμόνων, του παγκρέατος, των ιδρωτοποιών αδένων και του εντέρου.

- **Μεταλλαγμένο γονίδιο**

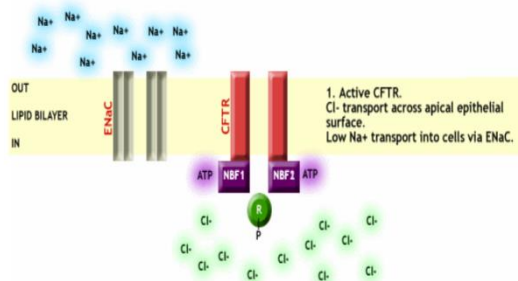
→ οδηγεί σε παραγωγή ανώμαλα - αναδιπλωμένης πρωτεΐνης CFTR (misfolded CFTR), με προβληματική λειτουργία → παραγωγή παχύρρευστης και κολλώδους βλέννης από το επιθήλιο διαφόρων οργάνων, η οποία φράσσει τους πόρους των αδένων ή των αγωγών που υπάρχουν σε αυτά → σταδιακή καταστροφή και τελικώς στην ανεπάρκεια αυτών

Το πολυπεπτιδικό παράγωγο του γονιδίου ονομάζεται «ρυθμιστής διαμεμβρανικής διακίνησης ιόντων» (CFTR, cystic fibrosis transmembrane regulator) και αποτελείται από 1480 αμινοξέα. Σχηματίζεται από δύο επαναλαμβανόμενα τμήματα, που το καθένα περιλαμβάνει μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη (MSD1 και MSD2) με 6 διαμεμβρανικά ελικοειδή τμήματα και μια περιοχή δέσμησης ATP (NBD1 και NBD2). Τα δύο αυτά τμήματα ενώνονται διαμέσου της ρυθμιστικής περιοχής (R). Η πρωτεΐνη



που βρίσκεται στο πάνω τμήμα της μεμβράνης των αναπνευστικών και εκκριτικών επιθηλιακών κυττάρων παρουσιάζει ποικίλες δραστηριότητες, η κυριότερη των οποίων είναι ότι αποτελεί κανάλι  $\text{Cl}^-$  που ενεργοποιείται με την παρουσία cAMP. Έχουν διατυπωθεί υποθέσεις ότι η πρωτεΐνη CFTR ρυθμίζει τη λειτουργία και άλλων επιθηλιακών αγωγών και επίσης διευκολύνει ή συμβάλει στη μεταφορά  $\text{HCO}_3^-$  με την απελευθέρωση ATP.

Όταν η πρωτεΐνη είναι λειτουργική, η NBD περιοχή έχει ανασταλτική δράση στο επιθηλιακό κανάλι Νατρίου. Φέρει δηλαδή την λειτουργία μιας αντλίας ή καναλιού που αντλεί ιόντα χλωρίου έξω από το κύτταρο, παράλληλα ωστόσο ρυθμίζει και την λειτουργικότητα και άλλων βιολογικών αντλιών.



Όταν παράγεται η μη λειτουργική πρωτεΐνη ή όταν δεν παράγεται καθόλου πρωτεΐνη τότε η ισορροπία των χλωριούχων ιόντων στο κύτταρο διαταράσσεται και αλλάζει δραματικά. Το επιθηλιακό κανάλι Νατρίου παύει να απορροφάται και παρατηρείται αύξηση στην αγωγιμότητα του Νατρίου. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε μη φυσιολογικές «αλμυρές» κυτταρικές εκκρίσεις που προάγουν την ανάπτυξη βακτηρίων στους πνεύμονες των ασθενών και είναι ικανές να προκαλέσουν σοβαρές βλάβες.



## Συμπτωματολογία

### Αναπνευστικό:

- επίμονος βήχας
- συριγμός
- δύσπνοια
- επαναλαμβανόμενες πνευμονικές λοιμώξεις

### Γαστρεντερικό:

- υποσιτισμός → μικρή σωματική ανάπτυξη και χαμηλή αύξηση του βάρους
- διογκωμένη κοιλιά
- δυσκοιλιότητα

### Γενικά:

- στειρότητα στους άντρες
- διαβήτης (CFRD - Cystic Fibrosis Related Diabetes)
- καρδιακά προβλήματα (πνευμονική καρδιά ή καρδιακή ανεπάρκεια)
- ηπατικά προβλήματα (κίρρωση)
- παγκρεατίτιδα
- οστεοπόρωση – οστεοπενία
- ρευματοειδής αρθρίτιδα
- ρινικοί πολύποδες
- πρόπτωση του ορθού

### Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της νόσου → αλμυρός ιδρώτας

→ ενέχει σοβαρό κίνδυνο αφυδάτωσης → ισχυρό διαγνωστικό κριτήριο → test ιδρώτα → μετρά την ποσότητα του άλατος (χλωριούχο νάτριο) στον ιδρώτα του δέρματος



Συνηθεις κλινικές εκδηλώσεις της Κυστικής Ίνωσης, ανά ηλικία	
Εμβρυϊκή Νεογνική	<ul style="list-style-type: none"><li>• Υπερηχογενές έντερο</li><li>• Ειλεός από μηκύνιο-Βύσμα μηκυνίου</li><li>• Παρατεινόμενος ίκτερος</li><li>• Ελλιπής πρόσληψη βάρους</li></ul>
Βρεφική Παιδική	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ογκώδεις, δύσσπαστες λιπαρές κενώσεις-Πρόπτωση ορθού-Υποπρωτεϊναιμία,οιδήματα</li><li>• Αναμμία- Επιμένουσα βρογχιολίτις- Ατελεκτασία</li><li>• Αφυδάτωση</li></ul>
Εφηβική	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ρινοκοί πολύποδες -Υποτροπιάζουσες βρογχίτιδες</li><li>• Πνευμονίες- Κίρρωση-Παγκρεατίτιδα</li></ul>
Ενηλίκων	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ρινοκοί πολύποδες-Αφυδάτωση-Παγκρεατίτιδα-Στερότητα-Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια</li></ul>

Στην Ελλάδα έχουν αναγνωρισθεί 83 μεταλλάξεις (91% των χρωμοσωμάτων της κυστικής ίνωσης). **Οκτώ μεταλλάξεις καλύπτουν ποσοστό 74% των χρωμοσωμάτων (Kanavakis, 2006)**. Σε περίπτωση που συνυπάρχουν δύο μεταλλάξεις, η δεύτερη μετάλλαξη επηρεάζει την έκφραση της βασικής μετάλλαξης και τροποποιεί το φαινότυπο.

### Προληπτικός και προγεννητικός έλεγχος κ. ίνωσης

Στους ασθενείς ελληνικής καταγωγής έχουν ανιχνευτεί περισσότερες από 120 διαφορετικές μεταλλάξεις, κάποιες εκ των οποίων αφορούν ελάχιστες οικογένειες. Αυτή η **μεγάλη ετερογένεια καθιστά τον μοριακό έλεγχο ιδιαίτερα απαιτητικό**. Στον Ελληνικό πληθυσμό η πιθανότητα να είναι κάποιος φορέας, πριν τον έλεγχο, είναι 1 στις 25. Μετά το πλήρη έλεγχο, ένα αρνητικό αποτέλεσμα μετατρέπει την πιθανότητα σε 1 στις 500. Η διαδικασία της πρόληψης της νόσου με σκοπό τη μείωση της επίπτωσης της στο γενικό πληθυσμό βασίζεται στην αποκάλυψη των φορέων και την προγεννητική διάγνωση. Λόγω



της υψηλής συχνότητας φορέων και της απουσίας οποιασδήποτε βιοχημικής ή αιματολογικής εξέτασης η οποία μπορεί να αποκαλύψει τους φορείς, **ο προληπτικός έλεγχος αφορά όλο το πληθυσμό και όχι μόνο όσους έχουν πάσχοντες συγγενείς.**

Ο έλεγχος για κυστική ίνωση συστήνεται να γίνεται:

- Σε ζευγάρια που επιθυμούν να προχωρήσουν σε εγκυμοσύνη για να διαπιστωθεί εάν κάποιος από τους δύο είναι φορέας μετάλλαξης. Αυτό συστήνουν φορείς όπως το ACOG (Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων) και η Ελληνική Μαιευτική Γυναικολογική Εταιρεία (ΕΜΓΕ).
- Σε περίπτωση εγκυμοσύνης, για να εκτιμηθεί η πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί που να νοσεί.
- Είναι επιτακτικότερο να γίνεται εάν υπάρχει ιστορικό κυστικής ίνωσης σε μέλη της οικογένειας ή στενούς συγγενείς των μελλοντικών γονέων.
- Σε περίπτωση υπογονιμότητας λόγω προβλημάτων στο σπέρμα του άνδρα.
- Σε περίπτωση εξωσωματικής γονιμοποίησης γίνεται έλεγχος και σε δότες σπέρματος και δότριες ωαρίων.

Με τη μοριακή γενετική εξέταση που πραγματοποιείται στο περιφερικό αίμα του ασθενούς εντοπίζονται οι μεταλλάξεις που προκαλούν τη νόσο. Ο μοριακός έλεγχος ολόκληρου του γονιδίου, συμπεριλαμβανομένων των ελλειμμάτων και διπλασιασμών, εντοπίζει το σύνολο περίπου των μεταλλάξεων στο γονίδιο.

Στο Κέντρο Μοριακής Βιολογίας και Κυτταρογενετικής **βιοGenetika**, παρέχεται ο μοριακός έλεγχος της Κυστικής





Ύνωσης. Με τις μεθόδους που χρησιμοποιούμε μπορούμε να ανιχνεύσουμε μεταλλάξεις σε πάσχοντα άτομα καθώς και σε ασυμπτωματικούς φορείς της νόσου. Αυτή τη στιγμή στη **βιοGenetika** πραγματοποιείται:

- Έλεγχος της συχνότερης μετάλλαξης στον ελληνικό πληθυσμό, ΔF508 (~54% των ασθενών)
- Έλεγχος 8 συχνότερων μεταλλάξεων στη νοτιοανατολική Ευρώπη.
- Έλεγχος 76,5% - 85% των μεταλλάξεων στον ελληνικό πληθυσμό & έλεγχος των πολυμορφισμών T.
- Μοριακός έλεγχος ολόκληρου του γονιδίου CFTR (~99.6% των μεταλλάξεων) & έλεγχος των πολυμορφισμών Ta

### **Βιβλιογραφία**

- Bobadilla jl, macek mjr, fine jp, farrell pm. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of cftr mutations: correlation with incidence data and application to screening. Hum mutat 2002, 19:575–606
- Kanavakis e, tzetis m, antoniadi th, pistofidis g, milligos s, kattamis c. Cystic fibrosis mutation screening in cbavd patients and men with obstructive azoospermia or severe oligospermia. Mol hum reprod 1998, 4:333–337
- Welsh mj, ramsey bw, accurso f, cutting gr. Cystic fibrosis. In: sly ws, valled (eds) the metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. Mcgraw-hill, new york, 2001:5121–5188



