

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ
ΠΑΝΑΝΕΙΟ

PP127

Μεταλλάξεις Γενετικών Κυττάρων

Μπελαντής Χαράλαμπος Επικ.Επιμ.Β Ουρολογίας, Κανακάκης Ηλίας Ειδικ. Δήμου Αναστάσιος Ειδικ. Τζουλάκης Σταύρος Δ/ντης, Τζωρτζακάκης Δημήτρης Επιμ Α, Χαιρέτης Ιωάννης Δ/ντης Ουρολογική κλινική Βενιζέλειο Πανάνειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου.

Ως μεταλλάξεις ορίζονται αλλαγές στην αλληλουχία του DNA. Διακρίνονται σε σημειακές μεταλλάξεις ενός νουκλεοτιδίου (SNV) και σε μεταλλάξεις ζευγών βάσεων (INDELS) με μέγεθος από ένα ζεύγος ως χιλιάδες ζεύγη βάσεων. Αν και οι περισσότερες μεταλλάξεις είναι σιωπηρές μπορεί ακόμη και μία μόνο μετάλλαξη να μεταβάλει την αλληλουχία τω αμινοξέων με αποτέλεσμα την εκδήλωσή γενετικής ασθένειας. Μεταλλάξεις παρατηρούνται τόσο στα σωματικά κύτταρα που προκαλούν την εκδήλωση ασθενειών και καρκινογένεσης όσο και στα γεννητικά κύτταρα που οδηγούν σε ανεπιθύμητους φαινοτύπους.

Οι μεταλλάξεις γενετικών κυττάρων έχουν προγεννητικές και μεταγεννητικές επιδράσεις στο έμβρυο. Οι προγεννητικές μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο ποσοστό αποβολών, αδυναμία επίτευξης εγκυμοσύνης. Οι μεταγεννητικές μεταλλάξεις οδηγούν σε δυσπλασίες, προορότητα νευροαναπτυξιακές διαταραχές, νοητική στέρηση και καρκινογένεση. Βλαστικές μεταλλάξεις μεταδίδονται από γενιά σε γενιά. Χαρακτηριστικά 20% ανεξήγητης ανδρικής υπογονιμότητας σχετίζεται με denovo μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα Y (μικροελλείψεις).Οι denovo μεταλλάξεις επηρεάζουν 100 φορές περισσότερα νουκλεοτίδια ανά γενιά γεγονός που σχετίζεται και με την πατρική ηλικία. (θεωρία της σπερματογονιακης επιλογής).

Νεοεμφανιζόμενες μεταλλάξεις στο άτομο που δεν ανευρίσκονται στους γονείς είναι γνωστές ως denovo μεταλλάξεις. Αποτελούν σοβαρή αιτία ασθενειών που μπορεί να προκύψουν τόσο κατά την πρώιμη παιδική ηλικία όσο και αργότερα στη ζωή. Αντιπροσωπεύουν ως και το 30% των σπάνιων ασθενειών, 80% αυτών είναι πατρικής προέλευσης. Μεταλλάξεις εμφανίζονται και κατά τη διάρκεια πρώιμων εμβρυικών κυτταρικών διαιρέσεων οδηγώντας σε μείγμα κυττάρων στο έμβρυο κατάσταση που ονομάζεται μωσαϊσμός. Χρόνος εμφάνισης γεννητικών μεταλλάξεων είναι κυρίως κατά τη φάση της σπερματογένεσης, φάση αντιγραφής, κυτταρικής μίτωσης και μείωσης. Επίσης μεταλλάξεις μπορεί να συσσωρευτούν και σε μεταμειωτικές φάσεις της σπερματογένεσης όπου οι μηχανισμοί επιδιορθώσεις του DNA είναι μειωμένοι. Αιτίες μεταλλάξεων είναι η ιονίζουσα ακτινοβολία, χημικές ουσίες, βαρέα μέταλλα, διοξίνες, χημικοθεραπευτικοί παράγοντες, κάπνισμα, αλκοόλ, ατμοσφαιρική ρύπανση, διατροφή. Πρόκειται για συλλογικούς μεταλλαξιογόνους παράγοντες που προκαλούν κυρίως denovo μεταλλάξεις στο γονιδίωμα των απογόνων. Επίσης η πατρική ηλικία συσχετίζεται στενά με την εμφάνιση denovo μεταλλάξεων ως και 1.5 φορές περισσότερο για κάθε χρόνο μετά τα 45 έτη πατρικής ηλικίας.

Οι denovo μεταλλάξεις στους απογόνους προκαλούνται από ευρή φάσμα πατρικής έκθεσης. Κρίνεται απαραίτητο η ανάπτυξη ευαίσθητων γενετικών μεθόδων προσδιορισμού και ποσοτικοποίησης των denovo μεταλλάξεων. Μέθοδοι υψηλής ακρίβειας προσδιορισμού γονιδιακής αλληλουχίας μπορούν να εντοπίσουν το είδος και την έκταση των μεταλλάξεων των γεννητικών κυττάρων. Γεφυρώνοντας το χάσμα μεταξύ υφιστάμενου προγεννητικού ελέγχου και στοχευμένου γεννητικού ελέγχου κυρίως σε ζευγάρια που πρόκειται να υποβληθούν σε μεθόδους ιατρικός υποβοηθούμενης αναπαραγωγή.

Βιβλιογραφία.

1. Demarini DM. Declaring the existence of human germ-cell mutagens. Environ Mol Mutagen. 2012;53(3):166-72.
2. Maher GJ, McGowan SJ, Giannoulatou E, Verrill C, Goriely A, Wilkie AO. Visualizing the origins of selfish de novo mutations in individual seminiferous tubules of human testes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(9):2454-9.
3. Marchetti F, Douglas GR, Yauk CL. A Return to the Origin of the EMGS: Rejuvenating the Quest for Human Germ Cell Mutagens and Determining the Risk to Future Generations. Environ Mol Mutagen. 2020;61(1):42-54.
4. Moore L, Cagan A, Coorens THH, Neville MDC, Sanghvi R, Sanders MA, Oliver TRW, Leongamornlert D, Ellis P, Noorani A, Mitchell TJ, Butler TM, Hooks Y, Warren AY, Jorgensen M, Dawson KJ, Menzies A, O'Neill L, Latimer C, Teng M, van Boxtel R, Iacobuzio-Donahue CA, Martincorena I, Heer R, Campbell PJ, Fitzgerald RC, Stratton MR, Rahbari R. The mutational landscape of human somatic and germline cells. Nature. 2021;597(7876):381-6.
5. Sasani TA, Pedersen BS, Gao Z, Baird L, Przeworski M, Jorde LB, Quinlan AR. Large, three-generation human families reveal post-zygotic mosaicism and variability in germline mutation accumulation. Elife. 2019;8.
6. Wang C, Lv H, Ling X, Li H, Diao F, Dai J, Du J, Chen T, Xi Q, Zhao Y, Zhou K, Xu B, Han X, Liu X, Peng M, Chen C, Tao S, Huang L, Liu C, Wen M, Jiang Y, Jiang T, Lu C, Wu W, Wu D, Chen M, Lin Y, Guo X, Huo R, Liu J, Ma H, Jin G, Xia Y, Sha J, Shen H, Hu Z. Association of assisted reproductive technology, germline de novo mutations and congenital heart defects in a prospective birth cohort study. Cell Res. 2021;31(8):919-28.