

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΤΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ ΦΙΛΟΣΟΦΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ,
ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΟΛΟΓΙΑΣ
«ΒΙΟΗΘΙΚΗ»

Διπλωματική Εργασία

Η Βιοηθική διάσταση των Υπηρεσιών Γενετικής
Συμβουλευτικής για Όψιμα Εμφανιζόμενα Κληρονομικά
Νοσήματα

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια: Μουτζούρη Μερόπη, πτυχιούχος
Ψυχολογίας Π.Κ.

Τριμελής Επιτροπή

Επιβλέπων Καθηγητής: Αναστάσιος Φιλαλίδης

Μέλη: Γεώργιος Χαλεπάκης, Αικατερίνη Μαρκεζίνη



ΚΡΗΤΗ 2009

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΤΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ ΦΙΛΟΣΟΦΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ,
ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΟΛΟΓΙΑΣ
«ΒΙΟΗΘΙΚΗ»

Διπλωματική Εργασία

Η Βιοηθική διάσταση των Υπηρεσιών Γενετικής Συμβουλευτικής για Όψιμα Εμφανιζόμενα Κληρονομικά Νοσήματα

**Μεταπτυχιακή φοιτήτρια: Μουτζούρη Μερόπη, πτυχιούχος
Ψυχολογίας Π.Κ.**

Τριμελής Επιτροπή

Επιβλέπων Καθηγητής: Αναστάσιος Φιλαλήθης

Μέλη: Γεώργιος Χαλεπάκης, Αικατερίνη Μαρκεζίνη



ΚΡΗΤΗ 2009



**Την παρούσα πτυχιακή εργασία
την αφιερώνω στους γονείς μου
και στον σύντροφό μου για
την στήριξη που μου προσέφεραν
όλα αυτά τα χρόνια.**



*«Κάποτε πιστεύαμε ότι η τύχη μας
είναι στα άστρα.
Τώρα ξέρουμε ότι είναι,
σε μεγάλο βαθμό, στα γονίδιά μας».*

James Watson

(Annas G, 1990)



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Πρόλογος.....	12
---------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΓΕΝΕΤΙΚΗ

1.1 Ορισμός.....	15
1.2 Η συνεισφορά της Γενετικής στην Ιατρική.....	17
1.3 Ιστορική αναδρομή.....	18
1.4 Δημόσια αντίδραση στα επιτεύγματα της Γενετικής.....	31
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΠΡΩΤΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....	34

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ – ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

2.1 Δομή DNA και RNA.....	37
2.1.1 Δομή DNA.....	37
2.1.2 Δομή RNA.....	40
2.2 Λειτουργίες DNA και RNA.....	41
2.2.1 Λειτουργίες DNA.....	41
2.2.2 Το Κεντρικό Δόγμα.....	41
2.3 Δομή και λειτουργία χρωμοσωμάτων.....	47
2.3.1 Δομή χρωμοσωμάτων.....	47
2.3.2 Λειτουργία χρωμοσωμάτων.....	49
2.4 Μετάλλαξη.....	51
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....	53

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΜΕΝΔΕΛΙΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

3.1 Εισαγωγή.....	55
-------------------	----



3.2 Μονοϋβριδική διασταύρωση	56
3.3 Βασικές έννοιες μενδελικής κληρονομικότητας.....	57
3.3.1 Αβάκιο ή Τετράγωνο του Punnett	58
3.4 Διασταύρωση δοκιμής μονοϋβριδίου.....	59
3.5 Διασταύρωση διυβριδισμού	60
3.6 Διασταύρωση δοκιμής διυβριδίου.....	61
3.7 Ατελώς επικρατή – Συνεπικρατή αλληλόμορφα.....	62
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΤΡΙΤΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....	63

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΜΗ ΜΕΝΔΕΛΙΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

4.1 Χρωμοσωματική θεωρία της κληρονομικότητας.....	65
4.1.1 Φυλοσύνδετη κληρονομικότητα.....	65
4.1.2 Συνδεδεμένη με το Χ επικρατής κληρονομικότητα.....	66
4.1.3 Συνδεδεμένη με το Χ υπολειπόμενη κληρονομικότητα.....	67
4.1.4 Συνδεδεμένη με το Υ κληρονομικότητα.....	68
4.2 Μιτοχονδριακή κληρονομικότητα.....	69
4.2.1 Δομή και λειτουργία των μιτοχονδρίων.....	69
4.2.2 Μιτοχονδριακές διαταραχές.....	70
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΤΕΤΑΡΤΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....	72

Κεφάλαιο 5^ο

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

5.1 Ταξινόμηση Ασθενειών	74
5.2 Ποσοστά γενετικών νοσημάτων.....	83
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΠΕΜΠΤΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....	85



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΟΨΙΜΑ ΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

6.1 Χορεία Huntington.....	87
6.2 Οικογενής υπερχοληστερολαιμία	90
6.3 Νόσος Alzheimer	93
6.4 Νόσος του Parkinson.....	98
6.5 Νευροϊνωμάτωση.....	102
6.6 Μυοτονική δυστροφία.....	106
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΚΤΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....	109

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

7.1 Γενεαλογικά δένδρα.....	113
7.2 Γενετικές εξετάσεις	114
7.3 Μοριακά Γενετικά tests.....	126
7.4 Μέθοδοι Μοριακών γενετικών tests	128
7.4.1 Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR).....	128
7.4.2 Προσδιορισμός αλληλουχίας (sequencing).....	129
7.4.3 Στύπωμα κατά Southern (Southern blot).....	129
7.4.4 FISH (fluorescent in situ hybridization – φορίζουσα in situ υβριδοποίηση).....	130
7.5 Μοριακά γενετικά tests στα όψιμα εμφανιζόμενα γενετικά νοσήματα.....	131
7.5.1 Χορεία Huntington.....	131
7.5.2 Νόσος Alzheimer	131
7.5.3 Νόσος Parkinson.....	131
7.5.4 Νευροϊνωμάτωση τύπου 1.....	131
7.5.5 Νευροϊνωμάτωση τύπου 2.....	131
7.5.6 Μυοτονική δυστροφία 1.....	132
7.5.7 Μυοτονική δυστροφία 2.....	132
7.5.8 Οικογενής υπερχοληστερολαιμία.....	132



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΒΔΟΜΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....	133
-------------------------------------	-----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο

ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΑ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ / ΓΕΝΕΑΛΟΓΙΚΑ ΔΕΝΔΡΑ

8.1 Χορεία Huntington.....	137
8.2 Μυοτονική δυστροφία.....	138
8.3 Οικογενής υπερχοληστερολαιμία.....	139
8.4 Νόσος Alzheimer.....	139
8.5 Νόσος Parkinson.....	140
8.6 Νευροϊνωμάτωση.....	141
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΟΓΔΟΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....	142

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9^ο

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ

9.1 Εισαγωγή στη γενετική συμβουλευτική.....	144
9.2 Υπηρεσίες Γενετικής στο Ηνωμένο Βασίλειο.....	149
9.3 Υπηρεσίες Γενετικής στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής.....	152
9.4 Υπηρεσίες Γενετικής στην Ελλάδα.....	156
9.5 Υπηρεσίες Γενετικής στην Κύπρο.....	159
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΝΑΤΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....	161

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10^ο

ΟΙ ΒΙΟΗΘΙΚΕΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΓΙΑ ΟΨΙΜΑ ΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

10.1 Νομικό πλαίσιο γενετικής συμβουλευτικής.....	164
---	-----



10.2 Ηθικές διαστάσεις γενετικής συμβουλευτικής.....	165
10.2.1 Η αποκάλυψη της αλήθειας στον συμβουλευόμενο.....	167
10.2.1.1 Η αντίδραση του συμβουλευόμενου μετά την γνωστοποίηση του γενετικού αποτελέσματος.....	172
10.2.1.2 Ποια, όμως, είναι η αλήθεια;.....	174
10.2.1.3 Να αποκαλύπτεται η γενετική αλήθεια στους ανήλικους;.....	176
10.2.2 Η εχεμύθεια του γενετικού συμβούλου.....	178
10.2.2.1 Η «σχεσιακή» αντίληψη της αυτονομίας του ατόμου και οι οικογενειακές σχέσεις.....	181
10.2.2.2 Το μοντέλο της Αυστραλίας.....	188
10.2.2.3 Ηθικές θεωρήσεις: Υπέρ ή κατά της γνωστοποίησης της αλήθειας στους συγγενείς;.....	189
10.2.3. Η μη κατευθυντικότητα του συμβούλου.....	192
10.2.3.1 Η αρχή της μη κατευθυντικότητας είναι δύσκολο να εφαρμοστεί στην κλινική πρακτική.....	194
10.2.3.2 Η μη τήρηση της μη κατευθυντικότητας περιορίζει το δικαίωμα αυτοκαθορισμού του ατόμου και την ενήμερη συγκατάθεση.....	196
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΔΕΚΑΤΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....	201
Επίλογος.....	208
ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	211
Περίληψη.....	227



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1 Σημαντικοί σταθμοί και ανακαλύψεις στη Γενετική.....	31
Πίνακας 2.1 Ονομασία βάσεων, νουκλεοσιδίων και νουκλεοτιδίων.....	39
Πίνακας 6.1 Κριτήριο Simon Broone.....	92
Πίνακας 6.2 Γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο Parkinson	100
Πίνακας 6.3 Τα διεθνή διαγνωστικά κριτήρια για την NF1.....	104
Πίνακας 6.4 Τα διεθνή διαγνωστικά κριτήρια για την NF1.....	105



ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ - ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Εικ 1.1 Ιπποκράτης Ο πατέρας της Ιατρικής.....	19
Εικ 1.2 Αριστοτέλης ο φιλόσοφος.....	20
Εικ.1.3 Όμηρος.....	20
Εικ 1.4 Gregor Mendel	21
Εικ 1.5 Κάρολος Δαρβίνος.....	22
Εικ 1.6 Francis Galton	23
Εικ.1.7 William Sutton.....	23
Εικ. 1.8 J. Watson & F.Crick.....	24
Εικ.1.9 Η μονοσέλιδη δημοσίευση των J. Watson και F. Crick για το μοντέλο της διπλής έλικας για τη δευτεροταγή δομή του DNA στο περιοδικό Nature, το 1953....	26
Εικ.2.1 Δομή του DNA.....	38
Εικ 2.2 Αντιγραφή DNA	43
Εικ.2.3 Γενετικός κώδικας.....	46
Εικ.2.4 Δομή Χρωμοσώματος	47
Εικ.2.5 Φυλετικά χρωμοσώματα	48
Εικ.2.6 Ομόλογα χρωμοσώματα.....	48
Εικ.2.7 Καρυότυπος	50
Εικ. 3.1 Οι επτά χαρακτήρες που μελέτησε ο Mendel στο μπιζέλι.....	55
Εικ.3.2 Διασταύρωση μονοϋβριδισμού.....	56
Εικ.3.3 Αβάκιο ή τετράγωνο του Punnett.....	59
Εικ.3.4 Διασταύρωση δοκιμής (test cross).....	60
Εικ. 3.5 Διασταύρωση δοκιμής διυβριδίου	61
Εικ 3.7 Ατελώς επικρατή διασταύρωση.....	62
Εικ.4.1 Φυλοσύνδετη κληρονομικότητα.....	65
Εικ.6.1 Δίδυμες αδερφές με χορεία Huntington.....	88
Εικ. 6.2 Ξανθώματα- χαρακτηριστικό της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.....	90
Εικ. 6.3 Κλινικές εκδηλώσεις της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.....	91
Εικ. 6.4 Η ασθενής στην οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά η νόσος Alzheimer...	93
Εικ.6.5 Ασθενής με Parkinson.....	97
Εικ.6.6 Ασθενής με Μυοτονική Δυστροφία.....	106
Εικ.7.1 Σύμβολα γενεαλογικών δένδρων.....	113
Εικ.10.1 Ο Όρκος του Ιπποκράτη.....	179



Πρόλογος

Η Γενετική γενικά και ειδικότερα ο κλάδος της Ιατρικής Γενετικής αποτελεί ένα νέο επιστημονικό πεδίο, το οποίο εκτός από το γνήσιο ιατρικό ενδιαφέρον που παρουσιάζει δημιουργεί ταυτόχρονα διάφορους βιοηθικούς προβληματισμούς. Σύμφωνα με τον S. Jones, «Η Γενετική έχει γίνει για τον κοινό νου ένα υποκατάστατο θρησκείας, ένα δόγμα πίστεως. Έτσι, ανάλογα με τις κλίσεις των εκάστοτε πιστών της παρουσιάζεται άλλοτε ως κατάρα και απειλή και άλλοτε ως επαγγελία και λύτρωση».

Η εφαρμογή του κλάδου αυτού και πιο συγκεκριμένα μίας υποκατηγορίας του, δηλαδή της γενετικής συμβουλευτικής, έχει ηθικές και κοινωνικές επιπτώσεις. Οι συνέπειες αυτές έχουν μελετηθεί και αναλυθεί σε σημαντικό βαθμό τόσο σε διάφορες χώρες της Αμερικής όσο και στις προηγμένες χώρες της Ευρώπης. Επίσης, η νομοθεσία των παραπάνω χωρών έχει καλύψει τα νομοθετικά και ηθικά προβλήματα που παρουσιάζονται, αν και η καθημερινή εφαρμογή των υπηρεσιών γενετικής συμβουλευτικής συνεχώς δημιουργεί νέα διλήμματα. Στην Ελλάδα, δυστυχώς, παρατηρείται μεγάλη καθυστέρηση τόσο στην επιστημονική έρευνα όσο και στη νομοθετική τοποθέτηση για θέματα γενετικής συμβουλευτικής.

Η παρούσα διπλωματική εργασία, που εκπονείται στα πλαίσια του διατμηματικού μεταπτυχιακού προγράμματος της Βιοηθικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, έχει ως κύριο στόχο να εντοπίσει και να ερευνήσει τις επιπτώσεις που παρουσιάζουν σήμερα οι υπηρεσίες γενετικής συμβουλευτικής για όσιμα εμφανιζόμενα κληρονομικά νοσήματα από κοινωνική, νομική και ηθική οπτική γωνία καθώς και να αποτελέσει εφαλτήριο για περισσότερη επιστημονική έρευνα στο πεδίο των γενετικών υπηρεσιών της Ελλάδας.

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν ποιοτική καθώς βασίστηκε στην ανασκόπηση σχετικών με το θέμα επιστημονικών άρθρων και βιβλίων. Όσον αφορά τα βιβλία, όπως φαίνεται και από την βιβλιογραφία της εργασίας, η ελληνική σχετική βιβλιογραφία δεν είναι πλούσια. Έτσι, μέσω της Βιβλιοθήκης του Πανεπιστημίου Κρήτης που στεγάζεται στο Ρέθυμνο και στο Ηράκλειο, συλλέχθησαν αγγλόφωνα βιβλία Γενετικής και Βιοηθικής, τα οποία αποδείχτηκαν πολύτιμοι αρωγοί στην προσπάθειά μου. Ακόμη, η ολοκλήρωση της εργασίας βασίστηκε σε ξενόγλωσση αρθρογραφία, η οποία αντλήθηκε κυρίως από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων



PubMed στην οποία φιλοξενούνται άρθρα ποικίλων έγκυρων επιστημονικών περιοδικών, όπως το Journal of Medical Ethics. Μερικές από τις λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην συγκεκριμένη μηχανή αναζήτησης για την επιλογή συναφών άρθρων ήταν οι εξής: late onset disorders, services of genetic counseling, genetic ethics και ethical aspects of genetic counseling.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΓΕΝΕΤΙΚΗ



Κεφάλαιο 1

ΓΕΝΕΤΙΚΗ

1.1 Ορισμός

Γενετική είναι ο κλάδος της βιολογίας που μελετά τους μηχανισμούς και τις δομές της κληρονομικότητας, δηλαδή της μεταφοράς γενετικών χαρακτηριστικών από τους γονείς στους απογόνους. Τα βιολογικά χαρακτηριστικά είναι τόσο τα μορφολογικά γνωρίσματα της εξωτερικής εμφάνισης όσο και διάφορες ιδιότητες ή αντιδράσεις του οργανισμού που δεν είναι οφθαλμοφανείς, όπως οι ομάδες αίματος ή η ευαισθησία σε ένα φάρμακο. (Γρανίτσας, 1986) Επίσης η γενετική μελετά την ποικιλομορφία και τη διαφοροποίηση των χαρακτηριστικών ενός οργανισμού από γενιά σε γενιά, μια ποικιλομορφία που βασίζεται στην εξέλιξη. (Hoffe A.P 1998)

Ο όρος γενετική χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Άγγλο επιστήμονα William Bateson σε ένα γράμμα του προς τον Adam Sedgwick, με ημερομηνία 18 Απριλίου 1905. Ετυμολογικά η λέξη γενετική (genetic) προέρχεται από την ελληνική λέξη *γένεση*, που σημαίνει δημιουργία, και όχι από τη γέννηση που αναφέρεται στον τοκετό. Η γένεση και αυτή με τη σειρά της προέρχεται από το αρχαίο ελληνικό ρήμα *γίγνομαι*. (Clark D.P, 2005).

Η Γενετική εμφανίζει μεγάλη ποικιλομορφία και διαχωρίζεται στους εξής κλάδους:

1. **Κλασική γενετική.** Πρόκειται για τον πρώτο ιστορικά διαμορφωμένο κλάδο της γενετικής, και ταυτόχρονα τη βάση όλων των άλλων κλάδων. Εστιάζει στους τρόπους μεταβίβασης των γενετικών χαρακτηριστικών από γενιά σε γενιά.
2. **Κυτταρογενετική.** Ο κλάδος αυτός μελετά τα χρωματοσώματα και διερευνά τη σχέση ανάμεσα στους μηχανισμούς της κληρονομικότητας και τις κυτταρικές λειτουργίες. Για αυτό το λόγο συνδυάζει τεχνικές έρευνας της δομής και των λειτουργιών του κυττάρου με τεχνικές της κλασικής γενετικής.
3. **Μικροβιακή γενετική.** Πρόκειται για τον κλάδο της γενετικής που εστιάζει στη μεταβίβαση χαρακτηριστικών σε γενιές μικροοργανισμών. Η δυνατότητα



των μικροοργανισμών να πολλαπλασιάζονται με ιδιαίτερο γρήγορο ρυθμό έχει ωθήσει αρκετούς ερευνητές να τους χρησιμοποιούν ως εργαλείο εξαγωγής συμπερασμάτων που αφορούν και τους μεγαλύτερους οργανισμούς.

4. **Μοριακή γενετική.** Η μοριακή γενετική βασίζεται στις αρχές της κλασσικής γενετικής, αλλά εστιάζει στη λειτουργία των γονιδίων σε μοριακό επίπεδο, χρησιμοποιώντας τεχνικές της Μοριακής Βιολογίας. Οι τεχνολογικές εξελίξεις του δεύτερου μισού του 20^{ου} αιώνα έχουν βοηθήσει ιδιαίτερα την εξέλιξη της μοριακής γενετικής
5. **Γενετική πληθυσμών.** Η Γενετική των Πληθυσμών εστιάζει στην «κατανομή συχνότητας» διαφόρων γονιδίων σε διαφορετικούς πληθυσμούς, χρησιμοποιεί δηλαδή τεχνικές που προέρχονται από τον κλάδο της Στατιστικής, και μελετά τον τρόπο με τον οποίο οι συχνότητες των γονιδίων και των γονοτύπων διατηρούνται ή μεταβάλλονται. Με αυτό τον τρόπο επιδιώκει να δώσει απαντήσεις σε ερωτήματα που σχετίζονται με τις μετακινήσεις πληθυσμών κατά το παρελθόν, τις φυλογενετικές τους σχέσεις, το βαθμό ανάπτυξης διαφόρων φυλετικών τύπων και τον τρόπο προσαρμογής τους στο περιβάλλον. Ιδιαίτερος κλάδος της Γενετικής Πληθυσμών θεωρείται η Οικολογική Γενετική, η οποία σχετίζεται με την Οικολογία, καθώς εστιάζει στη μελέτη ζωικών και φυτικών πληθυσμών. Επίσης, η Πληθυσμιακή Γενετική συγγενεύει στενά με την Επιδημιολογία, δηλαδή τη μελέτη των αλληλεπιδράσεων των διαφόρων γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που καθορίζουν τη συχνότητα και την κατανομή των ασθενειών στις ανθρώπινες κοινωνίες. Οι δύο αυτοί κλάδοι συναντώνται στο γνωστικό πεδίο της Γενετικής Επιδημιολογίας, το οποίο ασχολείται κυρίως με ασθένειες που έχουν πολύπλοκα πρότυπα κληρονομησης ή προκαλούνται από συνδυασμό κληρονομήσιμων και περιβαλλοντικών παραγόντων. (Thompson M.W, 2001)
6. **Ιατρική Γενετική.** Ασχολείται με την πλευρά της γενετικής ποικιλότητας του ανθρώπου που παρουσιάζει ιατρικό ενδιαφέρον. Ο κλάδος αυτός επικεντρώνεται στην ανάλυση της γενετικής βάσης μίας νόσου. Πρωταρχικός σκοπός της ιατρικής γενετικής είναι η εκτίμηση του κινδύνου επανεμφάνισης, δηλαδή του κινδύνου μια γενετική διαταραχή σε έναν ασθενή να προσβάλλει και άλλα μέλη της οικογένειας. Προσανατολίζεται, λοιπόν, συχνά στην



πρόληψη και όχι μόνο στη θεραπεία. Τα κυριότερα πεδία εφαρμογής του είναι:

- *Κλινική γενετική*, δηλαδή η εφαρμογή της γενετικής στα κλινικά προβλήματα ασθενών και οικογένειας. Ασχολείται με τη διάγνωση, αντιμετώπιση, πρόληψη και παροχή γενετικών συμβουλών σε ασθενείς και οικογένειες με γενετικό νόσημα.
- *Δυσμορφολογία*, η οποία μελετά τις μορφολογικές διαταραχές της ανάπτυξης.
- *Ιατρική Βιολογία*, που αφορά την κλινική εφαρμογή της μοριακής βιολογίας στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση μιας νόσου.
- *Γενετική συμβουλευτική*, σκοπός της οποίας είναι η γενετική διάγνωση και η προσφορά βοήθειας στις οικογένειες, ώστε να αντιμετωπίσουν τις ψυχολογικές, συναισθηματικές και κοινωνικές συνέπειες της διάγνωσης γενετικής νόσου. (Evelyn Fox Keller, 2000).

1.2 Η συνεισφορά της Γενετικής στην Ιατρική

Ο ρόλος της Γενετικής στην Ιατρική δεν ήταν ανέκαθεν τόσο εμφανής όσο είναι σήμερα. Παρόλο που η σπουδαιότητά της για τη θεωρητική βάση της Ιατρικής, αλλά και για την κλινική εφαρμογή της, είναι σήμερα πλήρως αναγνωρισμένη, πριν από λίγα μόλις χρόνια η Γενετική θεωρούνταν ότι ασχολείται μόνο με την κληρονόμηση ασήμαντων, επιφανειακών και σπάνιων χαρακτηριστικών. (Thompson M.W, 2001)

Η αναγνώριση του ρόλου των γενετικών παραγόντων στην παθογένεια της ανθρώπινης νόσου έχει κάνει την κλινική γενετική έναν από τους γρηγορότερα αναπτυσσόμενους κλάδους στην ιατρική. Πλέον έχει αποδειχθεί ότι γενετικοί παράγοντες έχουν σημαντική συμμετοχή στην αιτιολογία όχι μόνο γενετικών νοσημάτων αλλά και κοινών διαταραχών, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η στεφανιαία νόσος. (Gelehrter D.T, 1998). Εξάλλου, έχει τονιστεί η ανάγκη να ορισθούν κατευθυντήριες οδηγίες για την ερμηνεία του γενετικού υπόβαθρου των κοινών ασθενειών με σκοπό την αντιμετώπισή τους ως μία κατάσταση στην οποία περιπλέκονται γενετικοί μηχανισμοί και περιβαλλοντικές επιρροές. (Hirschhorn N.J et al, 2002) Στην πρόοδο αυτή έχουν συμβάλει τα σπουδαία επιτεύγματα της μοριακής γενετικής, τα οποία έχουν βρει άμεση εφαρμογή στην καλύτερη κατανόηση της



παθογένειας των νοσημάτων και στη βελτίωση της διάγνωσης και του χειρισμού των ασθενών. Αξιόλογη συνεισφορά των εξελίξεων στη γενετική αποτελεί και ο τομέας της πρόληψης ή ακόμα και της αποφυγής των νοσημάτων, τομέας που στη σημερινή εποχή πρέπει να αποτελεί το επίκεντρο της σύγχρονης ιατρικής. Τα προγράμματα γενετικού ελέγχου για τον εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου, η γενετική καθοδήγηση και η προγεννητική διάγνωση είναι μερικές από τις εφαρμογές της νέας γενετικής στην ιατρική πρακτική.

Από την άλλη μεριά, οι ιατρικές έρευνες συμβάλλουν συνεχώς στην κατανόηση πολλών μηχανισμών της γενετικής και της μοριακής βιολογίας. Η αμφίδρομη αυτή σχέση μεταξύ γενετικής και ιατρικής είναι η αιτία της αλματώδους εξέλιξης της Γενετικής του Ανθρώπου, ενός κλάδου που πρωτοπορεί, εστιάζοντας το ενδιαφέρον του στην οικογένεια και όχι στον μεμονωμένο ασθενή. (Gelehrter D.T, Collins S.F 1998).

1.3 Ιστορική αναδρομή

Η γενετική ανέκαθεν παρουσίαζε μεγάλο ενδιαφέρον και η επιρροή της στην ανθρωπότητα ήταν και είναι σημαντική. Έτσι δεν μας εκπλήσσει το γεγονός ότι ως επιστήμη έχει μακρά και πλούσια ιστορία.

Το παρελθόν της γενετικής μπορεί να διαιρεθεί σε μεγάλες χρονικές περιόδους. Από την προϊστορική περίοδο ακόμα, οι άνθρωποι παρατήρησαν τη μεταβίβαση χαρακτηριστικών στους απογόνους. Οι αρχαίοι Έλληνες άρχισαν να προσεγγίζουν την έννοια της γενετικής, αν και οι γνώσεις και η εμπειρία τους ήταν ελάχιστες πάνω στο θέμα. Η κλασική περίοδος της γενετικής σηματοδοτείται από τα πειράματα του Mendel καθώς και από μια τάση για λεπτομερέστερη έρευνα στην περιγραφή επιστημονικών φαινομένων. Κατά την ενδιάμεση περίοδο τα άτομα και τα μόρια ορίζονται ως δομικά στοιχεία της ζωής, ενώ η τρέχουσα περίοδος προάγει την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA και αποτελεί την αφετηρία της εξάπλωσης της μοριακής γενετικής του Ανθρώπου.

Προϊστορική Περίοδος

Αν και δεν είναι αποσαφηνισμένο το πότε ακριβώς οι άνθρωποι άρχισαν να παρατηρούν την ύπαρξη της κληρονομικότητας, η ύπαρξη αρχαιολογικών ευρημάτων (π.χ έργα τέχνης, διατηρημένα οστά και κρανία, αποξηραμένοι καρποί) μας



πληροφορεί πως η παρατήρηση ότι ορισμένα χαρακτηριστικά των ζωντανών οργανισμών μεταδίδονται από γενιά σε γενιά χρονολογείται από αρχαιοτάτων χρόνων. Άλλωστε η αρχή του ανθρώπινου πολιτισμού, η ανάπτυξη δηλαδή της γεωργίας και της κτηνοτροφίας, οφείλεται στις εφαρμογές αυτής της παρατήρησης. Μεταξύ 8000π.Χ και 1000π.Χ άλογα, καμήλες και διάφορες ράτσες σκύλων εξημερωνόντουσαν με σκοπό την εξυπηρέτηση διαφόρων αναγκών των ανθρώπων. Επίσης, μεταξύ 7000 π.Χ και 5000 π.Χ άρχισε η καλλιέργεια φυτών, όπως το καλαμπόκι, το ρύζι και η χουρμαδιά.

Κατά τους προϊστορικούς χρόνους όλοι οι λαοί ασχολούνταν με τις ομοιότητες και διαφορές ανάμεσα στα παιδιά και στους γονείς ή ανάμεσα στις φυλές. Υπάρχουν παρατηρήσεις σε αρχαίους λαούς που μοιάζουν με πειράματα γενετικής. Για παράδειγμα, οι αρχαίοι Βαβυλώνιοι γνώριζαν ότι για να παραχθεί καρπός σε φοινικόδενδρα έπρεπε να μεταφερθεί γύρη από άρρενα φυτά στους υπέρους των ανθών θηλυκών φυτών. Σε έργα των Ασσύριων, απεικονίζονται τεχνικές επικονίασης των φοινίκων. Επίσης, ένα βαβυλωνιακό πινακίδιο, του οποίου η ηλικία χρονολογείται πάνω από 6.000 έτη, παρουσιάζει γενεαλογίες αλόγων και υποδεικνύει πιθανά κληρονομικά χαρακτηριστικά. Ακόμη, οι αρχαίοι Κινέζοι έκαναν πειραματικές διασταυρώσεις στο ρύζι ενώ οι ερυθρόδερμοι στο καλαμπόκι. Η ανεύρεση των αρχαιολογικών αυτών ευρημάτων ενισχύει τη θεωρία, πως οι άνθρωποι της προϊστορικής εποχής προσπαθούσαν να επηρεάσουν τη μεταφορά επιθυμητών χαρακτηριστικών ζώων και φυτών στις επόμενες γενιές, προσπαθώντας να χειραγωγήσουν το γενετικό υλικό, παρ' όλο που δεν μπορούσαν να κατανοήσουν την έννοιά του. (Γρανίτσας, 1986)

Η επίδραση των Αρχαίων Ελλήνων

Κατά τη χρυσή εποχή του αρχαίου ελληνικού πολιτισμού, οι Έλληνες φιλόσοφοι εστίαζαν το ενδιαφέρον τους σε θέματα γενετικής, ιδίως όσων αφορά την προέλευση του ανθρώπου και την αναπαραγωγή του. Αυτό είναι ολοφάνερο στα γραπτά της Ιατρικής σχολής του

Ιπποκράτη (500-400 π.Χ.), ο οποίος υποστήριζε πως το σπέρμα σχηματίζεται σε όλο το σώμα και μεταφέρεται μέσω των αιμοφόρων αγγείων στους όρχεις. Κατά τον Ιπποκράτη οι «χυμοί» (αίμα, φλέγμα, κίτρινη και μαύρη χολή) είναι οι φορείς των κληρονομικών χαρακτηριστικών



Εικ 1.1
Ιπποκράτης
Ο πατέρας της
Ιατρικής

και θα μπορούσαν να είναι υγιείς ή νοσηροί. Οι νοσηροί «χυμοί» είναι αυτοί στους οποίους οφείλονται η εμφάνιση διαταραχών ή συγγενών ανωμαλιών στα νεογνά. (Klug S.W, Cummings R.M, 2003)

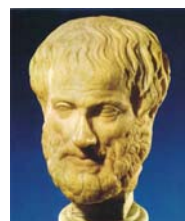
Ο Πυθαγόρας (585-500 π.Χ.) διατύπωσε την υπόθεση ότι η ζωή ξεκινά με την ανάμιξη αρσενικών και θηλυκών σπερμάτων, τα οποία βρίσκονται σε τμήματα του ανθρώπινου σώματος. Σπέρμα κατά τον φιλόσοφο ήταν μία σταγόνα μυαλού η οποία περιείχε μέσα της θερμό ατμό.

Ο Αναξαγόρας (500-428 π.Χ.), πίστευε πως το σπέρμα περιείχε μαλλιά, νύχια, φλέβες και αρτηρίες, τένοντες και οστά, τόσο μικρά που ήταν αόρατα. Τα στοιχεία αυτά καθώς μεγαλώνει ο οργανισμός χωρίζονται μεταξύ τους.

Ο Πλάτων (427-347 π.Χ.) υποστήριζε την προσεκτική επιλογή συντρόφου, έτσι ώστε να γεννηθούν απόγονοι που θα αναπτύξουν εξέχουσες προσωπικότητες. Επίσης θεωρούσε πως οι απόγονοι των ανώτερων κοινωνικών τάξεων, πρέπει να τυχουν της καλύτερης μόρφωσης, ενώ οι απόγονοι των χαμηλότερων τάξεων μπορούν να εγκαταλείπονται.

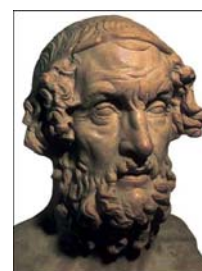
Αντίθετα ο Δημόκριτος (460-370 π.Χ.) υποστήριζε πως οι περισσότεροι άνθρωποι γίνονται ικανοί και σωστοί μάλλον με την εξάσκηση, παρά από τη φυσική τους προδιάθεση. (Vogel L, Motulsky A.G, 1997)

Ο Αριστοτέλης (384-322 π.Χ.) , ο οποίος ήταν μαθητής του Πλάτωνα, ανέφερε στα έργα του πως το σπέρμα σχηματιζόταν στο αίμα και πως η παραγωγική δύναμη ανήκει σε μια «ζωτική θερμότητα». Αυτή η θερμότητα έχει την ικανότητα να δημιουργεί απογόνους με την ίδια μορφή (βασική δομή και ικανότητες). Πίστευε λοιπόν, πως η ζωτική δύναμη του αρσενικού έδινε μορφή στη θηλυκή έμμηνο ρήση και έτσι σχηματιζόταν το έμβρυο. (Klug, Cummings 2003)



Εικ 1.2
Αριστοτέλης ο
φιλόσοφος

Υπήρξαν όμως και αρκετές αναφορές γενετικών εννοιών στην αρχαία ελληνική λογοτεχνία από τον 8^ο έως και τον 4^ο αιώνα π.Χ. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το ομηρικό έπος «Οδύσσεια». Η πιο σημαντική γενετική έννοια που βρέθηκε στην Οδύσσεια και εκπροσωπείται εκεί για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία είναι η διάκριση μεταξύ νόμιμων και μη νομίμων παιδιών καθώς και η αναγνώριση της πατρότητας. Η συγκεκριμένη διάκριση μεταξύ των παιδιών από διαφορετικές γυναίκες υπογραμμίζει



Εικ.1.3 Όμηρος

άλλη μια γενετική έννοια, αυτή της συμβολής των γυναικών στη γέννηση των απογόνων.

Το ποίημα του Ησίοδου «Θεογονία» αποτελεί το μοναδικό ολοκληρωμένο έργο γενεαλογικού τύπου στο οποίο αναφέρεται στις περιπέτειες των θεών από την απαρχή του κόσμου και αποτελεί σημαντική πηγή πληροφοριών για την ελληνική μυθολογία. Επίσης το έργο του «Κατάλογος γυναικών» αποτελούσε την προσπάθεια δημιουργίας ενός γενεαλογικού δένδρου αναζητώντας σημαντικές φυλές της εποχής και των οικογενειών τους που είχαν κοινό πρόγονο. Ο λόγος για τον οποίο δίνεται τόση έμφαση στις γυναίκες είναι προφανής: καθώς οι περισσότερες φυλές και οι οικογένειές τους φέρονται να προέρχονται από το θεό, η μόνη ασφαλής ένδειξη για την καταγωγή τους, ήταν η θνητή γυναίκα.

Επίσης ξεκάθαρα αναφέρεται ο ρόλος της γυναίκας στην τεκνογονία στο έργο του Ξενοφώντα «Κύρου Ανάβασις» όπου ξεκινά με τη φράση «Δαρείου και Παρυσάτιδος γίνονται παιδιάς δύο».

Τέλος, σε πολλά έργα δραματικής ποίησης δίνεται έμφαση σε γενετικές έννοιες, όπως στο έργο «Επτά επί Θήβας» του Αισχύλου, όπου τονίζεται η κοινή καταγωγή από δύο γονείς και στην τραγωδία του Σοφοκλή «Οιδίπους Τύραννος», όπου παρουσιάζεται η έννοια της αιμομιξίας. (Bazoroulou – Kyrkanidou E, 1992)

Κλασική Περίοδος

Οι επιστήμονες διαφωνούν ως προς το πότε ακριβώς ξεκίνησε να υφίσταται η επιστήμη της Γενετικής. Κάποιοι πιστεύουν ότι ήταν το 1839 με την περιγραφή του κυττάρου από τους Theodor Schleiden και Matthias Jakob Schwann. Οι δύο επιστήμονες διετύπωσαν την κυτταρική θεωρία σύμφωνα με την οποία το κύτταρο είναι η βασική μονάδα της ζωής. (Aszmann, 2000)



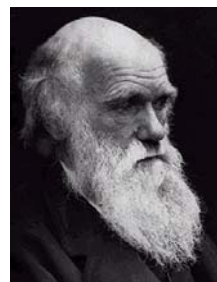
Εικ 1.4 Gregor Mendel

Οι περισσότεροι όμως συμφωνούν στο ότι οι μελέτες του Johan Gregor Mendel στο φυτό μοσχομπίζελο αποτέλεσε το ορόσημο για την αρχή της Γενετικής. Ο Gregor Mendel (1823-1884), ο «πατέρας» της κλασικής Γενετικής, ήταν ένας μοναχός του τάγματος των Αυγουστίνων που δίδασκε φυσικές επιστήμες στο γυμνάσιο της πόλης Μπρνο (Brno), στη σημερινή Τσέχικη Δημοκρατία. Πριν τις έρευνες του Mendel, η κληρονομικότητα θεωρούνταν μια

τυχαία ανάμειξη των χαρακτηριστικών των γονέων στους απογόνους. Ο Mendel ήταν αυτός που κατάφερε να επικεντρωθεί στα σαφώς διακριτά χαρακτηριστικά του φυτού μωσχομπίζελο, όπως το χρώμα και το σχήμα των σπόρων, των ανθών και των καρπών. Ο Mendel απέδειξε ότι η κληρονομικότητα ακολουθεί συγκεκριμένους κανόνες, οι οποίοι προσδιορίζονται καταμετρώντας τα διαφορετικά είδη απογόνων που προκύπτουν από συγκεκριμένους συνδυασμούς. Διατύπωσε τους νόμους της κληρονομικότητας (1865), σήμερα γνωστοί ως «Νόμος του διαχωρισμού» και «Νόμος της ανεξάρτητης μεταβίβασης», αποδεικνύοντας με αξιόπιστο τρόπο την ύπαρξη των γονιδίων.

Αν και η μελέτη του Mendel στάλθηκε σε 133 ενώσεις φυσικών επιστημών και σε βιβλιοθήκες σε πολλές χώρες του κόσμου δεν έτυχε ουσιαστικής αναγνώρισης από τους βιολόγους και τους επιστήμονες εκείνης της εποχής αφού υπήρξαν μόνο τρεις αναφορές του έργου του στην επιστημονική βιβλιογραφία κατά τη διάρκεια των επόμενων 35 ετών. Αυτό ήταν το τίμημα που πλήρωσε ο Mendel επειδή ήταν τόσο μπροστά από την εποχή του. (Dunn P.M, 2003)

Ο Κάρολος Δαρβίνος (1809-1882) ήταν ένας Βρετανός φυσιοδίφης, ο οποίος θεωρείται ο θεμελιωτής της θεωρίας της εξέλιξης και της φυσικής επιλογής. Έδειξε ότι όλα τα είδη κατά το πέρασμα των χρόνων έχουν προέλθει από κοινούς προγόνους με μία διαδικασία που ονόμασε «φυσική επιλογή». Ο Κάρολος

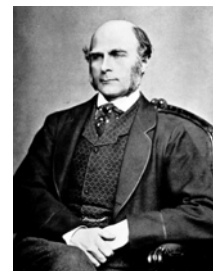


Εικ 1.5 Κάρολος Δαρβίνος

Δαρβίνος, που στο σπουδαίο βιβλίο του «Η προέλευση των ειδών» (1859) θεώρησε ως σημαντικό παράγοντα εξέλιξης την κληρονομική φύση της ποικιλότητας μεταξύ των μελών ενός είδους, δεν γνώριζε τις αρχές της κληρονομικότητας. Την εποχή εκείνη, η κληρονομικότητα θεωρούνταν ότι διενεργείται με την ανάμειξη των χαρακτηριστικών των δύο γονέων. Συγκεκριμένα, οι επιστήμονες πίστευαν ότι η κληρονομικότητα ήταν μία διαδικασία πρόσμιξης, κατά την οποία το σπερματοζώαριο και το ωάριο απλώς αναμειγνύονται, σχεδόν κατά τον ίδιο τρόπο με τον οποίο μπορεί να αναμείξει κάποιος κόκκινη και κίτρινη μπογιά. Ο Δαρβίνος, λοιπόν, αγνοούσε τη σπουδαιότητα ή ακόμα και την ύπαρξη των νόμων του Mendel και έτσι η θεωρία του δεν είχε κανένα γενετικό υπόβαθρο. Ήταν όμως ο πρώτος που παρουσίασε μια λογική και βάσιμη οπτική της καταγωγής και της ποικιλομορφίας των ζωντανών οργανισμών από ένα μόνο πρόγονο. (Koonin E.V, 2009)



Ο Francis Galton (1822-1911) ήταν ξάδελφος του Δαρβίνου και επηρεάστηκε σε μεγάλο βαθμό από το έργο του αν και διαφωνούσε μαζί του. Αγνοούσε επίσης τη μελέτη του Mendel, παρά τη σχέση της με τις δικές του έρευνες για τη φύση και την ανατροφή. Αρχικά ο Galton χρησιμοποίησε μια νέα τεχνική, την ανάλυση του γενεαλογικού δένδρου, για να εξετάσει



Εικ.1.6 Francis Galton

την κληρονομικότητα του ταλέντου και του χαρακτήρα. Ήταν αυτός που εισήγαγε τον όρο ευγονική. Πρότεινε την ενθάρρυνση των γάμων μεταξύ των υψηλών κοινωνικών στρωμάτων, ακόμα και με χρηματικό κίνητρο. (Gillham W.N, 2001)

Η σπουδαιότητα των διαπιστώσεων του Mendel ανακαλύφθηκε εκ νέου το 1900 από τους Hugo deVries στην Ολλανδία, Erich von Tschermak στις Η.Π.Α και Carl Correns στη Γερμανία, οι οποίοι εργάστηκαν ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο. Τα αποτελέσματα σύντομα αντιγράφηκαν πιστά και βρέθηκε η γενετική σύνδεση. Έτσι, η ανάπτυξη της επιστήμης της Γενετικής δεν άρχισε από την ίδια τη δημοσίευση του Mendel, αλλά από τις δημοσιεύσεις για την επανανακαλύψή της.

Το 1902 στην Αγγλία, ο William Bateson και ο Reginald Punnett επέκτειναν τα πειράματα του Mendel σε ζώα και διαπίστωσαν πως εφαρμόζονταν οι ίδιοι νόμοι. Τα αποτελέσματα αυτά απέκτησαν μεγαλύτερη βαρύτητα όταν ο William Sutton (1877-1916) επεσήμανε πως τα χρωμοσώματα υπακούν στους νόμους του Mendel, το πρώτο σαφές επιχείρημα για τη θεωρία της



Εικ.1.7 William Sutton

χρωμοσωματικής κληρονομικότητας. Στη μελέτη του, που δημοσιεύθηκε το 1902 με τίτλο «Τα χρωμοσώματα στην κληρονομικότητα» ερεύνησε χρωμοσώματα από ακρίδες, αποδεικνύοντας ότι τα χρωμοσώματα εμφανίζονται σε ξεχωριστά ζεύγη που διαχωρίζονται κατά τη φάση της μίτωσης και ότι διαφορετικά ζεύγη κληρονομικών μονάδων εντοπίζονται σε διαφορετικά ζεύγη χρωμοσωμάτων.(Crow W.E, Crow F.J, 2002)

Στον Archibald Garrod, Βρετανό γιατρό, αποδίδεται η πρώτη αντίληψη της σχέσης των μενδελικών νόμων και των βιοχημικών αντιδράσεων με την ανθρώπινη νόσο. Μελέτησε τη γενετική βάση ασθενειών, όπως η αλκαπτονουρία, ο αλμπινισμός και η κυστινουρία. Τέλος, ήταν αυτός που εισηγήθηκε τη σχέση γονιδίου και συγκεκριμένου ενζύμου στο κύτταρο. Οι Archibald Garrod και Francis Galton θεωρούνται από τους θεμελιωτές της Ιατρικής Γενετικής.



Στη δημοσίευσή του ο Garrod εξέφρασε την ευγνωμοσύνη του στον βιολόγο William Bateson, ο οποίος είχε επισημάνει τη γενετική σημασία του ότι οι γονείς μερικών ασθενών οι οποίοι έπασχαν από μια διαταραχή που ο Garrod ονόμασε «εγγενές σφάλμα του μεταβολισμού» ήταν στενοί συγγενείς μεταξύ τους και, επιπλέον, τη σπουδαιότητα του γεγονότος ότι εάν υπήρχαν περισσότερα του ενός προσβεβλημένα μέλη στην οικογένεια αυτά ήταν σχεδόν πάντοτε αδέρφια του υπό μελέτη ασθενούς και όχι γονείς, τέκνα ή άλλοι συγγενείς. Ο Bateson θεώρησε αναμενόμενο το πρότυπο αυτό εφόσον, ακολουθώντας τους νόμους του Mendel, η αλκαπτονουρία κληρονομούνταν ως υπολειπόμενο γνώρισμα. Αυτή είναι η πρώτη σαφής περίπτωση αλληλεπίδρασης του ερευνητικού έργου γιατρών και μη γιατρών γενετιστών, η οποία συνεχίζεται μέχρι σήμερα και έχει συνεισφέρει τα μέγιστα στην αλματώδη ανάπτυξη του κλάδου (Thompson et al., 2001, σ.2). Η αλληλεπίδραση αυτή, μάλιστα, προηγήθηκε της εισαγωγής του όρου Γενετική για τη νέα επιστήμη. Ο όρος αυτός, όπως έχει προαναφερθεί, υπήρξε επίσης συνεισφορά του William Bateson.

Η επόμενη μεγάλη συνεισφορά στην κατανόηση της Γενετικής ήταν αυτή του Thomas Hunt Morgan (1866-1945), ο οποίος μελετώντας τη φρουτόμυγα (*Drosophila melanogaster*), εδραίωσε την αντίληψη ότι τα γονίδια είναι συνδεδεμένα γραμμικά σε κάθε χρωμόσωμα. (Hoffe P.A, 1998)

Ο πρόδρομος της νεώτερης περιόδου είναι ο Frederick Griffith. Το 1928 μελέτησε το φαινόμενο της μετατροπής των S πνευμονιόκοκκων, γεγονός που οδήγησε τελικά στην ανακάλυψη ότι το DNA είναι ο φορέας των κληρονομικών χαρακτήρων. (Γρανίτσας, 1986)

Μοριακή περίοδος

Κατά την μοριακή περίοδο, η μοριακή ανάλυση του γενετικού υλικού σημείωσε αλματώδη πρόοδο. Το 1940 εμφανίστηκε η συναρπαστική απόδειξη πως ένα μόριο, γνωστό ως δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA), αποτελούμενο από τέσσερις βάσεις μια σακχαρο-δεοξυριβόζη και μια φωσφορική ομάδα, ήταν το γενετικό υλικό. Αυτή η ένδειξη πρωτοδημοσιεύτηκε το 1944 από τους Oswald Avery, Colin MacLeod και Maclyn McCarty. Σ' αυτή τη μελέτη, οι συγγραφείς τεκμηρίωναν πως ο χημικός παράγων που ήταν υπεύθυνος για τη μετατροπή του βακτηριδίου *Pneumococcus* ήταν το νάτριο του DNA.



Εικ. 1.8 J. Watson & F.Crick

Το 1953, οι James Watson και Francis Crick περιέγραψαν τη δομή του DNA πείθοντας ακόμα και αυτούς που είχαν αμφιβολίες για το ρόλο του DNA στην κληρονομικότητα. Σε ένα μονοσέλιδο άρθρο, διατυπώνουν τη θεωρία της διπλής έλικας, όπου δύο αλληλοσυμπληρούμενες έλικες συγκρατώνται μεταξύ τους με δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των τεσσάρων βάσεων αδενίνης-θυμίνης και γουανίνης-κυτοσίνης. Η εισήγηση αυτής της δομής παρέχει τη δυνατότητα κατανόησης του πως ένα απλό μόριο αποτελούμενο από τέσσερις βάσεις μπορεί να είναι το γενετικό υλικό.

Για την ανακάλυψή τους αυτή τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel το 1962. Το βραβείο μοιράστηκαν με τον Βρετανό βιοφυσικό και μοριακό βιολόγο Maurice Wilkins.



MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons:

(1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining β-D-deoxy-ribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow righthanded helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions.

Each chain loosely resembles Furberg's² model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's standard configuration, the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There is a residue on each chain every 3-4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so

that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain, does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain, is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally^{3,4} that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data^{5,6} on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in time following, communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereo-chemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at King's College, London. One of us (J.D.W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J.D. WATSON
F.H. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the Study of the Molecular Structure of Biological Systems, Cavendish Laboratory, Cambridge. April 2.

This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis

Εικ.1.9 Η μονοσέλιδη δημοσίευση των J. Watson και F. Crick για το μοντέλο της διπλής έλικας για τη δευτεροταγή δομή του DNA στο περιοδικό Nature, το 1953



Το 1961, στη Νέα Υόρκη διεξάγεται το Συμπόσιο Κυτταρικών Μηχανισμών, όπου σπουδαίες θεωρίες βλέπουν το φως της δημοσιότητας. Μια από αυτές είναι η ταυτοποίηση ενός ταχύτατα παραγόμενου και ευμετάβλητου μορίου RNA, το οποίο είναι σήμερα γνωστό ως messenger RNA (mRNA).

Περίοδος της γενετικής του ανθρώπου

Από τα μέσα της δεκαετίας του '70, με τη βοήθεια ιδιαίτερα αποτελεσματικών σύγχρονων τεχνικών για την επεξεργασία και ανάλυση του DNA, ο τομέας της Γενετικής έχει μεταμορφωθεί. Επειδή η μοριακή προσέγγιση είναι ριζικά διαφορετική από τις προηγούμενες προσεγγίσεις και επειδή οι δυνατότητές της είναι τόσο πολλές, ονομάστηκε «Νέα Γενετική» (New Genetics). Ο όρος «Σύγχρονη Γενετική» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον David Comings, εκδότη του περιοδικού American Journal of Human Genetics, σχολιάζοντας ένα άρθρο του περιοδικού που περιέγραφε τις δυνατότητες των μοριακών τεχνικών. Συνοπτικά έγραφε: «Δεδομένου ότι η πρόοδος που αναμένεται από την εφαρμογή της νέας γνώσης και της σύγχρονης τεχνολογίας είναι τόσο μεγάλη, δεν θα ήταν υπερβολή εάν καθορίζαμε τη νέα αυτή πραγματικότητα ως σύγχρονη γενετική» (Καναβάκης, 2004).

Για πολλά χρόνια, αν και υπήρχε μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον για τη χαρτογράφηση των χρωματοσωματικών θέσεων των ανθρώπινων γονιδίων, η πρόοδος ήταν σχετικά αργή. Η ακαταλληλότητα του ανθρώπου για γονιδιακή χαρτογράφηση, λόγω του μικρού μεγέθους της ανθρώπινης οικογένειας, της μεγάλης διάρκειας των γενεών και της αδυναμίας προγραμματισμένων διασταυρώσεων, όπως γίνεται στα πειραματόζωα, αποτελούσαν τις αιτίες για την αδυναμία της εξέλιξης της χαρτογράφησης και για αυτή την στασιμότητα.

Η ανάγκη αυτή για χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος εκφράστηκε από πολλούς επιστήμονες την περίοδο εκείνη. Ο Berg ανέφερε τότε σε εργασία του *«Όπως ακριβώς η παρούσα γνώση και άσκηση της Ιατρικής βασίζεται στη σύνθετη γνώση της ανατομίας, της φυσιολογίας και της βιοχημείας του ανθρώπου, έτσι και η αντιμετώπιση των ασθενειών στο μέλλον θα απαιτεί λεπτομερή κατανόηση της μοριακής ανατομίας, φυσιολογίας και βιοχημείας του ανθρώπινου γονιδιώματος. Θα χρειαστούμε λεπτομερέστερες γνώσεις για το πώς είναι οργανωμένα τα γονίδια του ανθρώπου και για το πώς λειτουργούν και ρυθμίζονται. Θα πρέπει επίσης να έχουμε γιατρούς που να είναι τόσο εξοικειωμένοι με τη μοριακή ανατομία και φυσιολογία των χρωματοσωμάτων και των γονιδίων, όσο ο καρδιοχειρουργός με τη δομή και τις λειτουργίες της καρδιάς»* (Berg, 1981). Επίσης, την ίδια χρονική περίοδο ο Dubblecco υποστήριξε ότι εάν οι ερευνητές ήθελαν πράγματι να κατανοήσουν τον ρόλο των



γονιδίων στον καρκίνο αλλά και στις άλλες γενετικές διαταραχές, δεν είχαν παρά να προσδιορίσουν την αλληλουχία των 3 δισεκατομμυρίων ζευγών βάσεων και να εντοπίσουν όλα τα γονίδια (Dubblecco, 1986).

Τι εννοούμε όμως με τον όρο «χαρτογράφηση ανθρώπινου γονιδιώματος»; Ο όρος αυτός σημαίνει την εύρεση της συγκεκριμένης θέσης, δηλαδή του γενετικού τόπου, του μεταλλαγμένου γονιδίου πάνω στο χρωμόσωμα. Δύο γονίδια θεωρούνται συνδεδεμένα όταν οι θέσεις ή γενετικοί τόποι τους εντοπίζονται στο ίδιο χρωμόσωμα και απέχουν πολύ λίγο μεταξύ τους. Έτσι, γνωρίζοντας τη θέση ενός από τα δύο συνδεδεμένα γονίδια επάνω στο χρωμόσωμα, μπορούμε να χαρτογραφήσουμε την ακριβή θέση του δεύτερου γονιδίου που βρίσκεται στην ίδια περιοχή του χρωμοσώματος.

Ωστόσο, χρησιμοποιώντας την Κυτταρογενετική και τη Μοριακή Γενετική ανάλυση σε συνδυασμό με τη μελέτη ανθρώπινων οικογενειών, δημιουργήθηκε ένα διεθνές ερευνητικό πρόγραμμα, γνωστό ως «Πρόγραμμα Χαρτογράφησης του Ανθρώπινου Γονιδιώματος» (Human Genome Project). (Thompson M.W, 2001). Οι αρχικές σκέψεις για το όλο εγχείρημα τέθηκαν το 1984, κατά τη διάρκεια ενός Συνεδρίου, με σκοπό την ανίχνευση μεταλλάξεων σε άτομα που είχαν επιβιώσει από τη ρίψη της ατομικής βόμβας. Το 1988 στο N.I.H. (National Institute of Health) των Η.Π.Α. ιδρύθηκε υπηρεσία για την έρευνα στο ανθρώπινο γονιδίωμα με υπεύθυνο τον James Watson. Στις 1/10/1990 άρχισε επίσημα η έναρξη της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος. Το πρόγραμμα έγινε διεθνές με τη συμμετοχή και άλλων χωρών, εκτός των Η.Π.Α , όπως η Αγγλία, η Γαλλία, ο Καναδάς, η Ιταλία και η Ιαπωνία. Ο συντονισμός όμως παρέμεινε σε επιστημονική ομάδα των Η.Π.Α. (Ferry, 2000)

Οι εμπνευστές του προγράμματος έθεσαν ως στόχο τον προσδιορισμό της ακριβούς αλληλουχίας των 3,2 δισεκατομμυρίων βάσεων στο ανθρώπινο DNA, την πλήρη δηλαδή «ανάγνωση» των χημικών «εντολών» που βρίσκονται καταγεγραμμένες στο DNA του ανθρώπου.

Ο αρχικός προγραμματισμός, ο οποίος ήταν 15ετής, έχει ως εξής:

- Καθορισμός του γενετικού και φυσικού χάρτη
- Ανάλυση της αλληλουχίας του DNA
- Ανάπτυξη τεχνολογίας αυτόματης ανάλυσης της αλληλουχίας του DNA
- Μελέτη ετερογένειας στο ανθρώπινο γονιδίωμα
- Εντόπιση γονιδίων



- Μελέτη έκφρασης γονιδίων
- Ανάλυση γονιδιώματος άλλων οργανισμών

Το χρονοδιάγραμμα του προγράμματος ανατράπηκε μετά την ανάμιξη της ιδιωτικής πρωτοβουλίας το 1998. Η εταιρεία Celera Genomics, ανέλαβε να ολοκληρώσει τη χαρτογράφηση του γονιδιώματος σε 3 μόλις χρόνια, μειώνοντας κατά 4 ολόκληρα χρόνια το χρονικό διάστημα που είχε καθορίσει η διεθνής ομάδα του δημόσιου φορέα, η οποία στα πλαίσια του ανταγωνισμού εντατικοποίησε τις προσπάθειές της.

Χρησιμοποιώντας διαφορετική μεθοδολογία, οι δύο ομάδες έκαναν ταυτόχρονα την πρώτη ανακοίνωση των αποτελεσμάτων τους στις 26 Ιουνίου 2000. Η ομάδα του δημόσιου φορέα ανακοίνωσε την κλωνοποίηση του 97% του γονιδιώματος, ενώ η ομάδα του ιδιωτικού φορέα ανακοίνωσε τη χαρτογράφηση του 99% του γονιδιώματος.

Την ανακοίνωση αυτή, που προσδιορίζει το τέλος μίας συναρπαστικής και ιστορικής σημασίας αποστολής, που μπορεί να συγκριθεί με τα προγράμματα διαστημικής έρευνας και που αποτελεί το μεγαλύτερο σταθμό της σύγχρονης βιολογίας, ακολούθησαν αρκετές επιστημονικές συζητήσεις με σκοπό τη ψύχραιμη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων καθώς και διάφορες επιδοκίμασιες από πολιτικά πρόσωπα ή από διαπρεπείς βιολόγους. Με τα λόγια «Σήμερα μαθαίνουμε τη γλώσσα, με την οποία ο Θεός δημιούργησε τη ζωή» υποδέχθηκαν ο Αμερικανός πρώην Πρόεδρος Bill Clinton και ο Βρετανός πρωθυπουργός Tony Blair, στις 26 Ιουνίου 2000, σε κοινή επίσημη ανακοίνωσή τους, την ιστορική ανακοίνωση των επιστημόνων για την πρώτη ολοκληρωμένη προσπάθεια αποκωδικοποίησης του ανθρώπινου γονιδιώματος. (Αλαχιώτης, 2004) Επίσης, ο βραβευμένος με Nobel βιολόγος James Watson δήλωσε «Κάποτε πιστεύαμε ότι η τύχη μας είναι στα άστρα. Τώρα ξέρουμε ότι είναι σε μεγάλο βαθμό στα γονιδιά μας». (Annas, 1990)

Τα μέχρι σήμερα αλλά και τα αναμενόμενα οφέλη και οι επερχόμενες επιδράσεις στο χώρο της βιοϊατρικής συνοψίζονται ως εξής:

- a. Ανίχνευση και μελέτη των γονιδίων που συνδέονται με συγκεκριμένα νοσήματα
- b. Πρόληψη γενετικών νοσημάτων
- c. Διάγνωση γενετικών νοσημάτων σε προκλινικό επίπεδο
- d. Καθορισμός κινδύνου για εμφάνιση γενετικού νοσήματος
- e. Ανίχνευση πολυμορφικών στοιχείων για καθορισμό της γενετικής ιδιαιτερότητας του ατόμου
- f. Εφαρμογή νέων θεραπευτικών μεθόδων (γονιδιακή θεραπεία)



- g. Μελέτη των πρωτεϊνικών παραγώγων των γονιδίων και της αλληλεπίδρασής τους σε κυτταρικό επίπεδο
- h. Μελέτη της αλληλεπίδρασης των γονιδίων και των πρωτεϊνών για την επίτευξη σύνθετων βιολογικών λειτουργιών
- i. Ανάλυση του γονιδιώματος άλλων οργανισμών

Μέχρι σήμερα 1 δισεκατομμύριο βάσεις βρίσκονται στην τελική τους μορφή και αναμένεται να ολοκληρωθεί σύντομα ο προσδιορισμός των αλληλουχιών τους. (Καναβάκης Ε, Ξαϊδάρα Α, 2001)

Τι έχει όμως επιτευχθεί έως τώρα; Θα λέγαμε ότι σήμερα διανύουμε της εποχή της «γενετικής αποκάλυψης». Έχουν εντοπισθεί και χαρτογραφηθεί χιλιάδες γονίδια, των οποίων η λειτουργία είναι ήδη γνωστή, πάνω στα ανθρώπινα χρωμοσώματα. Από αυτά 6.500 περίπου συνδέονται με ασθένειες, είτε ως προστατευτικά γονίδια είτε ως γονίδια στα οποία επιβλαβείς μεταλλάξεις μπορούν να προκαλέσουν ή να προδιαθέσουν για κάποια ασθένεια. Σήμερα ο αριθμός των γνωστών μονογονιδιακών νοσημάτων ανέρχεται στα 4.500, των χρωμοσωμικών ανωμαλιών στα 100 και των πολυπαραγοντικών νοσημάτων στα 100. (www.genecards.org) Έτσι με μία γενετική εξέταση του γονιδιώματος ενός ανθρώπου, μπορεί να προσδιορισθεί με ακρίβεια ο λόγος για τον οποίο πάσχει από κάποια γενετική ανωμαλία. Κυρίως, όμως, μπορεί να προβλεφθεί με βεβαιότητα ή να δοθεί αυξημένη πιθανότητα ότι ένας υγιής σήμερα άνθρωπος ή ένα έμβρυο θα παρουσιάσει τη νόσο σε κάποια λιγότερο ή περισσότερο προσδιορίσιμη φάση της ζωής του.

Η διεθνής αυτή προσπάθεια καθοδηγείται από τον Οργανισμό Ανθρώπινου Γονιδιώματος (Human Genome Organization, HUGO), ο οποίος διοργανώνει σειρά ετήσιων συναντήσεων εργασίας σχετικά με την χαρτογράφηση των ανθρώπινων γονιδίων, με σκοπό τη σύνδεση και τη σύγκριση των χαρτών, καθώς και την κατάρτιση καταλόγου με όλα τα χαρτογραφημένα ανθρώπινα γονίδια. Ο κατάλογος αυτός αναδημοσιεύεται κάθε χρόνο και διατηρείται σε βάση δεδομένων που ενημερώνεται διαρκώς με τα νεότερα χαρτογραφικά δεδομένα και είναι διαθέσιμη ηλεκτρονικά, μαζί με πληροφορίες πάνω στις ανθρώπινες γενετικές διαταραχές. (On-Line Mendelian Inheritance in Man. - ONIM πρόσβαση μέσω της «Genome Data Base», John Hopkins University, Baltimore, Maryland)



1.4 Δημόσια αντίδραση στα επιτεύγματα της Γενετικής

Τα μέσα μαζικής ενημέρωσης είναι η κύρια πηγή πληροφόρησης του κοινού για θέματα που αφορούν την ιατρική επιστήμη. Η ανακάλυψη του γονιδιακού υπόβαθρου πολλών ασθενειών αποτέλεσε κύριο θέμα συζήτησης στον έντυπο και στον ραδιοτηλεοπτικό τύπο. Παρότι όμως η κάλυψη των ιατρικών και γενετικών θεμάτων από τα Μ.Μ.Ε είναι εκτεταμένη, σε έρευνα που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό JAMA τον Οκτώβριο του 2007, διατυπώνονται επιφυλάξεις σχετικά με το πόσο καλά ενημερώνεται το ευρύ κοινό. Οι ιστορίες των Μ.Μ.Ε μπορούν να παραλείψουν σημαντικά γεγονότα, που μπορεί να οδηγήσει σε παρανοήσεις του κοινού σχετικά με το πόσο μπορεί αν είναι εφαρμόσιμες οι γενετικές έρευνες. Επίσης ο τύπος συχνά εστιάζει στις αρνητικές διαστάσεις των γενετικών ανακαλύψεων, καλλιεργώντας το φόβο και την καχυποψία. Σύμφωνα με τη μελέτη, οι κυριότερες ανησυχίες του κόσμου σχετικά με τη χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος είναι ο φόβος του γενετικού ρατσισμού και η κλωνοποίηση.

Φυσικά, κάθε άτομο ξεχωριστά πρέπει να ενημερώνεται όσο το δυνατόν καλύτερα και σφαιρικότερα σε θέματα που αφορούν τη Γενετική, έτσι ώστε να κατανοήσουν ουσιαστικά τις δυνατότητες της επιστήμης. Με σκοπό την προαγωγή της σωστής ενημέρωσης, οι ερευνητές προτείνουν στους επιστήμονες της γενετικής να διαθέσουν τις γνώσεις τους στο κοινό και να ελέγχουν τον τύπο για τη δημοσίευση άρθρων που θα διέπονται από σαφήνεια και ακρίβεια για την αποφυγή παρανοήσεων και καλλιέργειας φόβου στην κοινωνία. (Geller G et al, 2002)

Πίνακας 1.1 Σημαντικοί σταθμοί και ανακαλύψεις στη Γενετική

1839	Schleiden and Schwann	Διατύπωσαν την κυτταρική θεωρία
1859	Darwin	Δημοσιεύει το έργο «Η καταγωγή των ειδών»
1865	Mendel	Δημοσιεύει τις εργασίες του, θεμελιώνοντας τις βασικές αρχές της κληρονομικότητας
1871	Miescher	Περιγράφει τα νουκλεϊκά οξέα
1877	Fleming	Αποδεικνύει την ύπαρξη χρωμοσωμάτων στα νουκλεοτίδια
1897	Buchner	Περιγράφει τα ένζυμα
1900	de Vries, Correns, von Tschermak- Seysenegg	Με ανεξάρτητες μελέτες επιβεβαιώνουν τους νόμους του Mendel
1903	Sutton	Προτείνει τη χρωμοσωμική θεωρία της



		κληρονομικότητας
1905	Bateson	Χρησιμοποιεί για πρώτη φορά τον όρο γενετική
1909	Garrod	Προσδιορίζει το πρώτο γενετικό νόσημα
1910	Morgan	Διατυπώνει την ιδέα ότι τα γονίδια κληρονομούνται στα χρωμοσώματα
1941	Beadle and Tatum	Διατυπώνουν την υπόθεση του ρόλου των γονιδίων στη σύνθεση ενζύμων
1944	Avery, MacLeod and McCarty	Προσδιορίζουν το DNA ως το γενετικό υλικό
1950	Chargraff	Αποδεικνύει πως το DNA απαρτίζεται από αδενίνη, γουανίνη, κυτοσίνη, θυμίνη και δεοξυριβόζη
1953	Watson and Crick	Προτείνουν το μοντέλο της διπλής έλικας για τη δομή του DNA
1956	Tjio and Levan	Καθορίζουν τον αριθμό των χρωμοσωμάτων στα 46
1958	Messelson, Stahl	Αποδεικνύουν ότι το DNA αντιγράφεται με ημισυντηρητικό τρόπο
1959	LeJeune	Περιγράφει την τρισωμία 21 στο σύνδρομο Down ως την πρώτη χρωμοσωματική ανωμαλία
1961	Spiegelman and Brenner	Ανακαλύπτουν το m-RNA
1966	Nirenberg, Khorana	Αποσαφηνίζουν τον γενετικό κώδικα
1972	Temin and Baltimore	Ανακαλύπτουν το ένζυμο αντίστροφη μεταγραφή
1978	Bishop and Varmus	Ανακαλύπτουν τα ογκογονίδια
1985	Mullis	Αναπτύσσουν την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)
1989	Rommens and Riorden	Ανακαλύπτουν και κλωνοποιούν το γονίδιο της κυστικής ίνωσης
1990	James Watson και άλλοι επιστήμονες	Ξεκινούν το πρόγραμμα για τη χαρτογράφηση του Ανθρώπινου Γονιδιώματος
1996	Διεθνείς ερευνητικές ομάδες	Αποκρυπτογραφείται για πρώτη φορά το γονιδίωμα ενός ευκαρυωτικού οργανισμού, του <i>Saccharomyces cerevisiae</i>



2003	James Watson και άλλοι επιστήμονες	Ολοκληρώνεται, ως προς το σκέλος της χαρτογράφησης, το Πρόγραμμα για τη χαρτογράφηση του Ανθρώπινου Γονιδιώματος. Με ακρίβεια 99.99%, έχει αποκρυπτογραφηθεί το 99% του ανθρώπινου Γονιδιώματος
------	------------------------------------	---

(Russell J.P, Genetics, 5th Edition, California, Benjamin/Cummings 1998:10-11)



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΠΡΩΤΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Annas, G, Mapping the Human Genome and the Meaning of Monster Mythology, *Emory Law Journal*, 1990; 629-664
2. Aszmann, O. C. The life and the work of Theodore Schwann, *Journal of reconstructive microsurgery*, 2000; 16(4); 291-295
3. Bazopoulou – Kyrkanidou E, Genetic concepts in Greek literature from the eighth to fourth century B.C, *Human Genetic*, 1992; 88:500-507
4. Berg, P, Dissections and reconstructions of genes and chromosomes, *Science*, 1981; 213: 302
5. Clark D.P, *Molecular Biology*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, Boston 2005; 2
6. Crow W.E, Crow F.J, *Genetics*, 2002 Jan; 160: 1-4
7. Dubblecco, R, A turning point in cancer research: Sequencing the human genome, *Science*, 1986; 231: 1055-1056
8. Dunn P.M, Gregor Mendel, OSA (1822–1884), Founder of scientific genetics, *Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F537–F539
9. Evelyn Fox Keller, *The century of the gene*, Harvard University Press,, London 2000; 25-27
10. Ferry, J, Working draft of human genome available by June, *Lancet*, 2000; 355: 1337
11. Gelehrter D.T, Collins S.F, *Principles of medical genetics*, Williams & Wilkins, Baltimor 1998; 1-2
12. Geller G., B.Bernhardt, and N.Holtzman, , The Media and Public Reaction to genetic Research, *JAMA*, 2002 Feb; Vol 287(6): 773
13. Gillham W.N, Evolution by Jumps: Francis Galton and William Bateson and the Mechanism of Evolutionary Change, *Genetics*, 2001 Dec; 159:1383-1392
14. Hirschhorn N.J, Lohmueller K, et al, A comprehensive review of genetic association studies, *Genetics in Medicine*, 2002 Mar- Apr; 4(2):45-61
15. Hoffe A.P *Medical molecular genetic*, Fence Creek Publishing, Connecticut 1998; 2



16. <http://www.genecards.org> (an academic website of the Weizmann Institute of Science)
17. Klug S.W, Cummings R.M, *Genetics: a Molecular Perspective*, Upper Saddle River: Prentice Hall 2003; 2-4
18. Koonin E.V, Darwinian evolution in the light of genomes, *Nucleic Acids Research*, 2009; Vol. 37(4): 1011-1034
19. Russell J.P, *Genetics*, 5th Edition, California, Benjamin/Cummings 1998
20. Thompson M.W, McInnes R.R, Willard H.F, *Ιατρική γενετική*, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 2001; 1, 2, 3, 161

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αλαχιώτης Σ, Βιοηθική – Αναφορά στους γενετικούς και τεχνολογικούς νεωτερισμούς, *Ελληνικά Γράμματα*, Αθήνα 2004, Σελ. 101-102
2. Γρανίτσας Α.Ν, *Γενική Βιολογία*, Παρατηρητής, Θεσσαλονίκη 1986, σελ. 6,8
3. Καναβάκης Ε, Ξαϊδάρα Α, Η χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 2001, 18(5), σελ. 475-484
4. Καναβάκης Ε, Κίτσιου-Τζέλη Σ, Καλπίνη-Μαύρου Α, Σύγχρονη Γενετική και Θεραπευτική, Πασχαλίδης, Αθήνα 2004, σελ. 12



ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ – ΒΑΣΙΚΕΣ
ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ



Κεφάλαιο 2

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ – ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

2.1 Δομή DNA και RNA

2.1.1 Δομή DNA

Βασικά στοιχεία δομής

Τσως η πιο θεμελιώδης ιδιότητα όλων των ζωντανών οργανισμών είναι η ικανότητα για αναπαραγωγή. Όλοι οι οργανισμοί κληρονομούν από τους γονείς τους τις γενετικές πληροφορίες που καθορίζουν τη δομή και τις λειτουργίες τους. Επιπλέον, όλα τα κύτταρα προέρχονται από προϋπάρχοντα κύτταρα, έτσι το γενετικό υλικό πρέπει να αντιγράφεται και να περνά από το γονικό κύτταρο σ' αυτό του απογόνου σε κάθε κυτταρική διαίρεση. Επομένως, η αποσαφήνιση των μηχανισμών της γενετικής μεταβίβασης και η ταυτοποίηση του DNA ως γενετικό υλικό είναι ανακαλύψεις που διαμορφώνουν τη θεμελίωση των σημερινών μας αντιλήψεων γύρω από τη βιολογία σε μοριακό επίπεδο.

Η γενετική πληροφορία λοιπόν κρυπτογραφείται από μόρια που ονομάζονται **νουκλεϊκά οξέα**, τα οποία ονομάστηκαν έτσι γιατί απομονώθηκαν για πρώτη φορά από τον πυρήνα των ευκαρυωτικών κυττάρων (κύτταρα με σχηματισμένο πυρήνα). Υπάρχουν δύο τύποι συγγενικών νουκλεϊκών οξέων, το δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) και το ριβονουκλεϊκό οξύ (RNA). Το κυρίαρχο αντίγραφο κάθε κυτταρικού γονοδιάματος αποθηκεύεται σε μεγάλα μόρια DNA, καθένα από τα οποία μπορεί να περιέχει χιλιάδες γονίδια. Έτσι κάθε γονίδιο είναι ένα γραμμικό τμήμα ενός μακρού μορίου DNA.

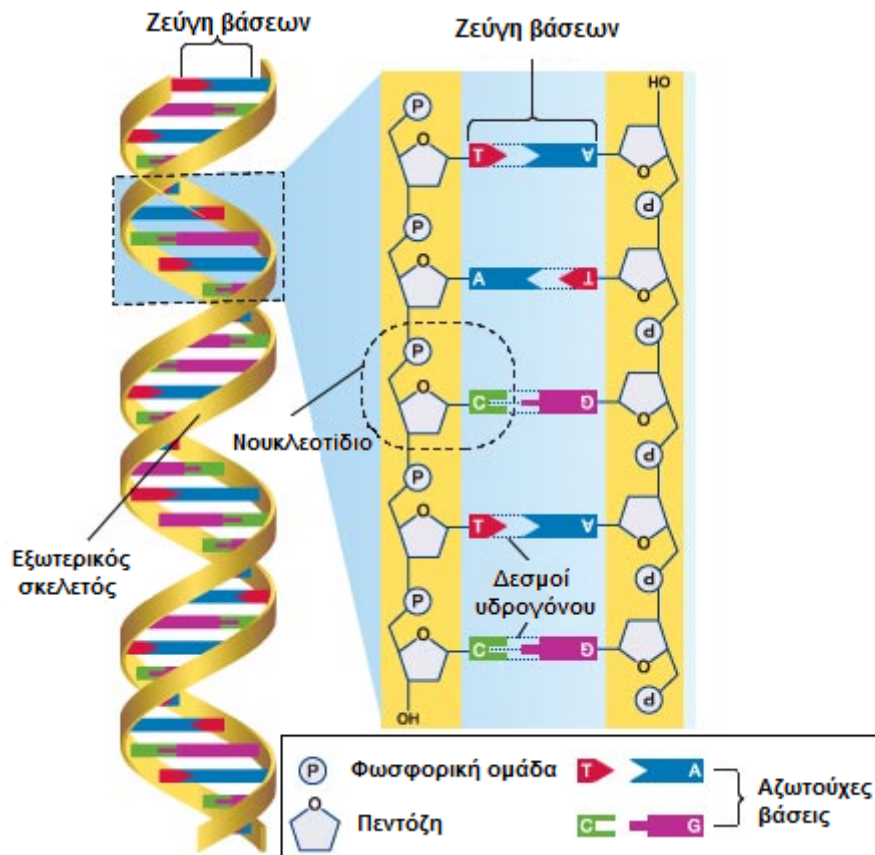
Το DNA είναι ένα γραμμικό πολυμερές μόριο που αποτελείται από νουκλεοτίδια. Η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων είναι αυτή που καθορίζει τη γενετική πληροφορία. Κάθε νουκλεοτίδιο απαρτίζεται από τρία συστατικά:

- Μια αζωτούχο βάση
- Ένα σάκχαρο (δεοξυριβόζη)
- Μια φωσφορική ομάδα

Η φωσφορική ομάδα και το σάκχαρο αποτελούν τη «σπονδυλική στήλη» κάθε κλώνου DNA. Οι βάσεις ενώνονται με τα σάκχαρα και προεξέχουν πλαγίως. Στο DNA το σάκχαρο είναι πάντα δεοξυριβόζη, δηλαδή μία πεντόζη με πέντε άτομα



άνθρακα. Η δεοξυριβόζη έχει πέντε δακτυλίους αποτελούμενους από τέσσερα άτομα άνθρακα και ένα άτομο οξυγόνου. Το πέμπτο άτομο άνθρακα σχηματίζει μία πλάγια αλυσίδα στον δακτύλιο. Τα πέντε άτομα άνθρακα του σακχάρου αριθμούνται 1', 2', 3', 4' και 5'. Στα νουκλεϊκά οξέα είθισται οι τονισμένοι αριθμοί να αναφέρονται στα σάκχαρα ενώ οι αριθμοί χωρίς τόνο να αφορούν τις θέσεις γύρω από τους δακτυλίους των βάσεων.



Εικ.2.1 Δομή του DNA

Ο σκελετός του DNA δημιουργείται από δεοξυριβόζες συνδεδεμένες με φωσφορικές ομάδες. Ο δεσμός που σχηματίζεται μεταξύ δύο σακχάρων νουκλεοτιδίων ονομάζεται 3'-5' φωσφοδιεστερικός δεσμός. Αυτός λοιπόν αναπτύσσεται μεταξύ του υδροξυλίου του 3' άνθρακα του σακχάρου του πρώτου νουκλεοτιδίου και της φωσφορικής ομάδας που είναι συνδεδεμένη στον 5' άνθρακα του σακχάρου του επόμενου νουκλεοτιδίου. Με τον 3'- 5' φωσφοδιεστερικό δεσμό στην πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα, το πρώτο νουκλεοτίδιο της αλυσίδας έχει πάντα μία ελεύθερη φωσφορική ομάδα στον 5' άνθρακα.

Υπάρχουν τέσσερις διαφορετικοί τύποι βάσεων που σχετίζονται με τα νουκλεοτίδια. Οι βάσεις που εμπεριέχονται στο DNA είναι η **αδενίνη (A)**, η **γουανίνη (G)**, η **κυτοσίνη (C)** και η **θυμίνη (T)**. Η αδενίνη και η γουανίνη ανήκουν στις πουρίνες, στον τύπο εκείνο των βάσεων που έχουν διπλό δακτύλιο ενώ η κυτοσίνη και η θυμίνη ανήκουν στις πυριμιδίνες, στις βάσεις δηλαδή που αποτελούνται από ένα δακτύλιο.

Μια βάση και ένα σάκχαρο αποτελούν ένα νουκλεοσίδιο. Μια βάση, ένα σάκχαρο και μία φωσφορική ομάδα αποτελούν ένα νουκλεοτίδιο. Το όνομα ενός νουκλεοσιδίου είναι παρεμφερές με αυτά των βάσεων. Τα νουκλεοτίδια αναφέρονται ως φωσφορικά παράγωγα των αντίστοιχων νουκλεοσιδίων. (Λάμνησου Κ, 2004)

Πιν. 2.1 Ονομασία βάσεων, νουκλεοσιδίων και νουκλεοτιδίων

Βάση	Σύντμηση	Νουκλεοσίδιο	Νουκλεοτίδιο
Αδενίνη	Ade A	Adenosine	Adenosine monophosphate (AMP)
Γουανίνη	Gua G	Guanosine	Guanosine monophosphate (GMP)
Κυτοσίνη	Cyt C	Cytidine	Cytidine monophosphate (CMP)
Θυμίνη	Thy T	Thymidine	Thymidine monophosphate (TMP)

Περιγραφή της διπλής έλικας

Ένας κλώνος ενός νουκλεϊκού οξέος μπορεί να απεικονιστεί με διάφορους τρόπους. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα νουκλεοτίδια συνδέονται με την ένωση της 5'-φωσφορικής ομάδας του ενός νουκλεοτιδίου με την 3'-υδροξυλική ομάδα του άλλου. Τυπικά, υπάρχει μια ελεύθερη φωσφορική ομάδα στο 5' άκρο της αλυσίδας και μία ελεύθερη υδροξυλική ομάδα στο 3' άκρο του κλώνου του DNA. Εξαιτίας της πολικότητας στη σχέση μεταξύ δεοξυριβόζης και του φωσφορικού οξέος, όλη η δομή του DNA έχει επίσης πολικότητα. Το 5' άκρο θεωρείται ως η έναρξη της αλυσίδας DNA και αυτό γιατί η γενετική πληροφορία ξεκινά να διαβάζεται από το 5' άκρο.

Το DNA αποτελείται από δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες που σχηματίζουν στο χώρο μία δεξιόστροφη διπλή έλικα. Οι δύο αλυσίδες είναι αντιπαράλληλες, δηλαδή το 3' άκρο της μίας είναι απέναντι από το 5' άκρο της άλλης. Η διπλή έλικα αποτελείται από ένα σταθερό σκελετό που συγκροτείται από επαναλαμβανόμενα μόρια φωσφορικής ομάδας - δεοξυριβόζης, είναι υδρόφιλος και βρίσκεται στο



εξωτερικό του μορίου καθώς και από ένα μεταβλητό τμήμα, τις αζωτούχες βάσεις (A,T,G,C) που είναι υδρόφοβες και βρίσκονται προς το εσωτερικό αυτού του σκελετού. Η διπλή έλικα του DNA σταθεροποιείται με δεσμούς υδρογόνου που σχηματίζονται ανάμεσα στις αζωτούχες βάσεις με βάση τον κανόνα της συμπληρωματικότητας. Σύμφωνα με τον κανόνα αυτό η αδενίνη (A) συνδέεται μόνο με τη θυμίνη (T), ενώ η γουανίνη (G) συνδέεται πάντα με την κυτοσίνη (C) και αντίστροφα. Συνεπώς ο αριθμός των βάσεων της αδενίνης είναι ίσος με τον αριθμό των βάσεων της θυμίνης και παρόμοια ο αριθμός των βάσεων γουανίνης και κυτοσίνης είναι ίσος. Ανάμεσα στην αδενίνη και στη θυμίνη αναπτύσσονται δύο δεσμοί υδρογόνου, ενώ ανάμεσα στη γουανίνη και στη κυτοσίνη αναπτύσσονται τρεις δεσμοί υδρογόνου.

Ο κανόνας της συμπληρωματικότητας είναι αυτός που προσδίδει στη διπλή έλικα του DNA την ικανότητα να μεταβιβάζει τη γενετική πληροφορία στους απογόνους. Κατά την κυτταρική διαίρεση, κάθε θυγατρικό κύτταρο πρέπει να πάρει ένα αντίγραφο από το γονικό γονίδιο. Αυτό προϋποθέτει τον ακριβή διπλασιασμό του DNA και επιτυγχάνεται με τον διαχωρισμό των δύο κλώνων του DNA και χρησιμοποιώντας τον κανόνα της συμπληρωματικότητας για τη δημιουργία ενός νέου κλώνου για κάθε αρχική αλυσίδα. (Λάμνησου Κ, 2004, Clark P.D, 2005: 52-60, Thompson, 2001)

2.1.2 Δομή RNA

Βασικά στοιχεία δομής

Το RNA έχει παρόμοια πρωτοταγή δομή με το DNA, αλλά η δευτεροταγής δομή του είναι ένα μονόκλωνο μόριο. Παρότι όμως συνήθως είναι μονόκλωνο, αρκετά μόρια RNA αναδιπλώνονται, δίνοντας διπλή έλικα. Επίσης, κάτω από ορισμένες συνθήκες ένα μόριο RNA μπορεί να σχηματίσει ζεύγος με ένα μόριο DNA. Επιπλέον, το γονιδίωμα κάποιων ιών συνίσταται από δίκλωνο RNA.

Το RNA, όπως και το DNA, είναι ένα γραμμικό πολυμερές νουκλεοτιδίων που συγκρατούνται με 3'-5' φωσφοδιεστερικούς δεσμούς. Στο RNA, το σάκχαρο είναι ριβόζη και όχι δεοξυριβόζη. Τρεις από τις τέσσερις βάσεις (αδενίνη, γουανίνη, κυτοσίνη) που βρίσκονται στο RNA είναι ίδιες, όπως και στο DNA. Η διαφορά είναι στη βάση ουρακίλη (uracil=U), η οποία αντικαθιστά τη βάση θυμίνη (T). Η ουρακίλη, όπως και η θυμίνη, είναι μία πυριμιδίνη και όταν το μόριο του RNA είναι δίκλωνο



αναπτύσσει με την αδερίνη διπλό δεσμό υδρογόνου. Καθώς η ριβόζη στο RNA περιέχει μια πρόσθετη υδροξυλική ομάδα που δεν συνίσταται στη δεοξυριβόζη, το RNA μπορεί να υδρολυθεί κατά βάση και γι' αυτό το RNA είναι λιγότερο σταθερό από ότι το DNA. (Λάμνησου Κ, 2004, Shumm E.D, 1997, Thompson, 2001)

2.2 Λειτουργίες DNA και RNA

2.2.1 Λειτουργίες DNA

Το DNA, εφόσον υιοθετήθηκε η εισήγηση των Watson και Crick ότι αποτελεί το γενετικό υλικό, οφείλει να εκπληρώνει τρεις κύριες λειτουργίες:

- Την αποθήκευση της γενετικής πληροφορίας. Ως γενετικό υλικό στο DNA πρέπει να περιέχεται μια αποθήκη με καταγεγραμμένες οδηγίες, οι οποίες θα καθορίζουν όλα τα κληρονομήσιμα χαρακτηριστικά που μπορεί να έχει ένας οργανισμός. Σε μοριακό επίπεδο, το DNA πρέπει να περιέχει τις πληροφορίες για τη συγκεκριμένη σειρά των αμινοξέων σε όλες τις πρωτεΐνες που συνθέτονται από ένα οργανισμό.

- Τη μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας. Το DNA πρέπει να περιέχει τις πληροφορίες για τη σύνθεση νέων αλυσίδων DNA. Αυτό επιτυγχάνεται με τον αναδιπλασιασμό της αλυσίδας του DNA που επιτρέπει στις γενετικές οδηγίες να μεταφέρονται από ένα κύτταρο στα θυγατρικά του και από έναν άνθρωπο στους απογόνους του.

- Την έκφραση των γενετικών πληροφοριών. Το DNA είναι κάτι περισσότερο από ένα αποθηκευτικό κέντρο. Αποτελεί τον συντονιστή της κυτταρικής δραστηριότητας. Επίσης, η πληροφορία που κωδικοποιείται στο DNA πρέπει να εκφραστεί με κάποιο τρόπο, έτσι ώστε να μπορεί να συμμετέχει στις διαδικασίες εντός του κυττάρου. (Λάμνησου Κ, 2004, Karp G, 2008, Thompson, 2001)

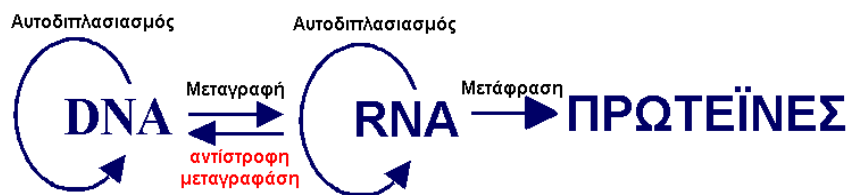
2.2.2 Το Κεντρικό Δόγμα

Η γενετική πληροτων βάσεων.

□ το DNA στο RNA και από εκεί στις πρωτεΐνες κατά τη διάρκεια της κυτταρικής ανάπτυξης. Επιπλέον, όλα τα ζωντανά κύτταρα πρέπει να αναπαράγουν το DNA τους κατά τη φάση της διαίρεσής τους. Το Κεντρικό Δόγμα της Βιολογίας είναι ένα πλάνο, που αναπαριστά τη ροή της γενετικής πληροφορίας κατά τη διάρκεια της κυτταρικής



ανάπτυξης και διαίρεσης. Ο όρος αυτός προτάθηκε για πρώτη φορά το 1958 από τον Francis Crick. Τα πρώτα χρόνια οι ερευνητές πίστευαν πως το DNA αναπαράγει τον εαυτό του και συνθέτει το RNA, το οποίο κατευθύνει τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Σήμερα όμως γνωρίζουμε ότι κάποιοι ιοί (π.χ HIV) που έχουν ως γενετικό υλικό RNA, χρησιμοποιώντας ένα ειδικό ένζυμο, την αντίστροφη μεταγραφάση, μπορούν να συνθέσουν τόσο DNA όσο και RNA. Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι σε κάποιους ιούς το RNA μπορεί να αυτοδιπλασιάζεται. Έτσι, σήμερα, το κεντρικό δόγμα της Μοριακής Βιολογίας περιγράφεται από το παρακάτω διάγραμμα.



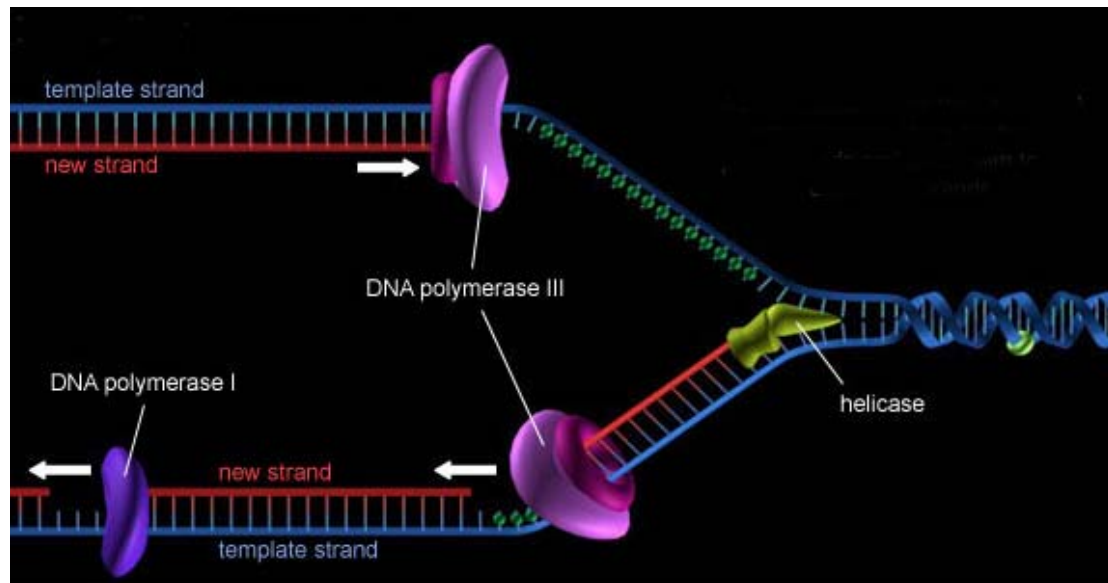
Σύμφωνα με το δόγμα αυτό, τα νουκλεϊκά οξέα (DNA και RNA) μπορούν να αναπαράγουν τον εαυτό τους. Κατά τον κυτταρικό διαχωρισμό, κάθε θυγατρικό κύτταρο δέχεται ένα αντίγραφο του γονιδιώματος, ολόκληρης δηλαδή της γενετικής πληροφορίας του οργανισμού, από το γονικό κύτταρο. Ουσιαστικά, το γονιδίωμα περιέχει το DNA, επομένως η διαίρεση του κυττάρου προϋποθέτει το διπλασιασμό του DNA. Για το διπλασιασμό του DNA είναι απαραίτητη η αντιγραφή του, μία διαδικασία κατά την οποία από ένα πρωτότυπο μόριο DNA δημιουργούνται δύο πανομοιότυπα αντίγραφα του.

Συνοψίζοντας, λοιπόν, διαπιστώνουμε ότι η αντιγραφή του DNA διαιώνίζει τη γενετική πληροφορία, ενώ η μετάφραση χρησιμοποιεί αυτή την πληροφορία, για να κατασκευάσει ένα πολυπεπίδιο. Η μεταγραφή καθορίζει ποιά γονίδια θα εκφραστούν, σε ποιους ιστούς (στους πολυκύτταρους ευκαρυωτικούς οργανισμούς) και σε ποια στάδια της ανάπτυξης. (Λάμνησου Κ, 2004, Thompson, 2001, Clark, 2005)

Αντιγραφή του DNA

Η αντιγραφή απαιτεί την ύπαρξη ενός γονικού μορίου DNA που θα αντιγραφεί, ενζύμων που θα πραγματοποιήσουν την αντιγραφή και τριφωσφορικών νουκλεοτιδίων που θα αποτελέσουν το καλούπι (μήτρα) για να δημιουργηθεί το

αντίγραφο. Η αντιγραφή ξεκινά από καθορισμένα σημεία που ονομάζονται **θέσεις έναρξης της αντιγραφής**. Για να αρχίσει η διαδικασία της αντιγραφής η δίκλωνη



Εικ 2.2 Αντιγραφή DNA 1

αλυσίδα ξετυλίγεται στις θέσεις έναρξης με τη βοήθεια ειδικών ενζύμων, των **DNA ελικάσών**, οι οποίες σπάνε τους δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των συμπληρωματικών αζωτούχων βάσεων των δύο αλυσίδων. Τα ένζυμα που ελευθερώνουν τις υπερπεριελίξεις που δημιουργούνται στη διχάλα αντιγραφής ονομάζονται DNA γυράσες. Τα κύρια ένζυμα που συμμετέχουν στην αντιγραφή του DNA, ονομάζονται **DNA πολυμεράσες**, επειδή όμως δεν έχουν την ικανότητα να αρχίσουν την αντιγραφή, το κύτταρο διαθέτει ένα σύμπλοκο που αποτελείται από πολλά ένζυμα (DNA-G πριμάση, DNA-B ελικάση, DNA-C βοηθητική ελικάση, DNA-T, Pri-A, Pri-B, Pri-C) το **πριμόσωμα**. Το σύμπλοκο αυτό, συνθέτει στις θέσεις έναρξης της αντιγραφής μικρά τμήματα RNA, τα πρωταρχικά τμήματα, τα οποία ακολουθούν τον κανόνα της συμπληρωματικότητας προς τις μητρικές αλυσίδες. Η DNA πολυμεράση III επιμηκύνει τα πρωταρχικά τμήματα τοποθετώντας συμπληρωματικά δεοξυριβονουκλεοτίδια απέναντι από τις μητρικές αλυσίδες του DNA και έτσι αρχίζουν να σχηματίζονται νέα μόρια καθώς δημιουργούνται δεσμοί υδρογόνου μεταξύ των συμπληρωματικών αζωτούχων βάσεων. Ταυτόχρονα, η DNA πολυμεράση I απομακρύνει τα πρωταρχικά τμήματα RNA και τα αντικαθιστά με τμήματα DNA. Επίσης η DNA πολυμεράση II έχει την ικανότητα να διορθώνει λάθη που μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της αντιγραφής, απομακρύνοντας τα νουκλεοτίδια που έχουν τοποθετηθεί κατά παράβαση του κανόνα της



συμπληρωματικότητας και τοποθετώντας τα σωστά νουκλεοτίδια. Οι DNA πολυμεράσες λειτουργούν προς μια κατεύθυνση, τοποθετώντας τα νουκλεοτίδια στο ελεύθερο άκρο της δεοξυριβόζης του τελευταίου νουκλεοτιδίου. Έτσι, κάθε αλυσίδα πρέπει να έχει προσανατολισμό 5'-3' και κάθε διπλή έλικα που δημιουργείται πρέπει να έχει τις δυο αλυσίδες αντιπαράλληλες. Για να επιτευχθεί αυτό η σύνθεση του DNA είναι συνεχής στη μία και ασυνεχής στην άλλη αλυσίδα. Τα τμήματα της ασυνεχούς αλυσίδας συνδέονται με τη βοήθεια του ενζύμου DNA δεσμάση, το οποίο επίσης είναι υπεύθυνο για τη σύνδεση όλων των τμημάτων που προκύπτουν από τις διάφορες θέσεις έναρξης της αντιγραφής. Όσα λάθη δεν διορθώνονται από την DNA πολυμεράση, αποκαθίστανται από επιδιορθωτικά ένζυμα. (Λάμνησου Κ, 2004, Thompson, 2001, Karp, 2008)

Μεταγραφή του DNA

Η έκφραση ενός γονιδίου είναι απαραίτητη για να λειτουργήσει ένα κύτταρο, έτσι πρέπει να συντεθούν τα προϊόντα ενός γονιδίου, είτε αυτά είναι πρωτεΐνες, είτε μόρια RNA. Το μόριο DNA που μεταφέρει το αρχικό αντίγραφο της γενετικής πληροφορίας μπορεί να λειτουργεί ως αποθήκη πληροφοριών, αλλά δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως άμεση πηγή εντολών για την κυτταρική λειτουργία. Γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται αντίγραφα γονιδίου από RNA. Η διαδικασία κατά την οποία οι γενετικές πληροφορίες αντιγράφονται από μία ακολουθία νουκλεοτιδίων DNA σε μια RNA ονομάζεται μεταγραφή. Τα γονίδια διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: σε αυτά που το τελικό τους προϊόν είναι ένα μόριο RNA (π.χ. tRNA, rRNA, snRNA) και σε αυτά που το τελικό τους προϊόν είναι μια πρωτεΐνη. Κατά το στάδιο της μεταγραφής παράγεται το **αγγελιοφόρο RNA (messenger RNA - mRNA)**, ένα μόριο RNA το οποίο μεταφέρει την πληροφορία από το γονίδιο σε ολόκληρο το κύτταρο για την παραγωγή μιας πρωτεΐνης. Άλλα μόρια RNA που παράγονται κατά τη διάρκεια της μεταγραφής είναι το **ριβωσωμικό RNA (ribosomal RNA-rRNA)**, το οποίο συνθέτει το ριβόσωμα, ένα οργανίδιο απαραίτητο για τη διαδικασία της πρωτεϊνοσύνθεσης και το **μεταφορικό RNA (transfer RNA - tRNA)**, κάθε ένα από τα οποία συνδέεται με ένα συγκεκριμένο αμινοξύ και το μεταφέρει στο ριβόσωμα. Επίσης παράγεται το μικρό πυρηνικό RNA (**small nuclear RNA- snRNA**), ένα μικρό μόριο RNA που συναντάται μόνο στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς και σχηματίζει



συνδεδεμένο με πρωτεΐνες μικρά ριβοζονουκλεοπρωτεϊνικά σωματίδια, τα οποία καταλύουν την ωρίμανση του mRNA.

Ο μηχανισμός της μεταγραφής του DNA είναι ο ίδιος σε όλους τους οργανισμούς. Το ένζυμο που καταλύει τη μεταγραφή είναι η **RNA πολυμεράση** και στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς υπάρχουν τρία είδη αυτού του ενζύμου. Το είδος που ειδικεύεται στη σύνθεση mRNA είναι η **RNA πολυμεράση II** ενώ για τη μεταγραφή του rRNA και tRNA είναι υπεύθυνες η **πολυμεράση I** και **III** αντίστοιχα. Η RNA πολυμεράση II προσδένεται σε μια περιοχή του DNA που λέγεται **υποκινητής (promoter)** με τη βοήθεια ειδικής πρωτεΐνης που ονομάζεται **μεταγραφικός παράγοντας**. Μόλις η RNA πολυμεράση II προσδεθεί στον υποκινητή, αρχίζει να ξεδιπλώνει τις αλυσίδες του DNA και ξεκινά η μεταγραφή. Η RNA πολυμεράση II τοποθετεί νουκλεοτίδια RNA απέναντι από τα νουκλεοτίδια της μη κωδικής αλυσίδας του DNA σύμφωνα με τον κανόνα της συμπληρωματικότητας των βάσεων. (Thompson , 2001Boeger, 2005) Απέναντι από την αδείνη τοποθετείται νουκλεοτίδιο που περιέχει ουρακίλη αντί θυμίνη. Τα νουκλεοτίδια RNA συνδέονται με φωσφοροδιεστερικούς δεσμούς και η μεταγραφή, όπως και η αντιγραφή, έχει προσανατολισμό 5' προς 3'. Η μεταγραφή θα σταματήσει στο τέλος του γονιδίου όπου υπάρχουν ειδικές **αλληλουχίες λήξης της μεταγραφής**, οι οποίες επιτρέπουν την απελευθέρωση του RNA.

Το μόριο RNA που συντίθεται με αυτό τον τρόπο είναι συμπληρωματικό προς τη μια αλυσίδα της διπλής έλικας του γονιδίου που ονομάζεται **μεταγραφόμενη**. Η συμπληρωματική της αλυσίδα στο DNA είναι η **μη μεταγραφόμενη**. Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς το mRNA που παράγεται με τη μεταγραφή υφίσταται μια διαδικασία ωρίμανσης προτού είναι έτοιμο να προχωρήσει στα ριβοσώματα για τη μετάφραση. Αυτό γίνεται γιατί τα περισσότερα γονίδια είναι ασυνεχή και εκτός των αλληλουχιών που μεταφράζονται υπάρχουν αλληλουχίες οι οποίες δε μεταφράζονται σε αμινοξέα. Οι αλληλουχίες που μεταφράζονται είναι τα **εξώνια** και εκείνες που δε μεταφράζονται είναι τα **εσώνια**. Έτσι, το mRNA που μόλις έχει σχηματιστεί από τη μεταγραφή ενός γονιδίου και ονομάζεται **πρόδρομο mRNA** και περιέχει εσώνια και εξώνια. Το πρόδρομο mRNA μετατρέπεται σε mRNA με τη διαδικασία της **ωρίμανσης** κατά την οποία τα εσώνια κόβονται από μικρά ριβοζονουκλεοπρωτεϊνικά σωματίδια (snRNPs), που λειτουργούν ως ένζυμα και με τη συμβολή και άλλων πρωτεϊνών. Τα εξώνια που απομένουν συρράπτονται μεταξύ



τους και με αυτό τον τρόπο σχηματίζεται το **ώριμο mRNA** που μεταφέρεται στα ριβοσώματα για την πρωτεϊνοσύνθεση. Δύο περιοχές του ώριμου mRNA δε μεταφράζονται σε αμινοξέα, η μια βρίσκεται στο άκρο 5' και η άλλη στο άκρο 3'.

Με τη μεταγραφή, οι πληροφορίες που βρίσκονται στα γονίδια μεταφέρονται στο mRNA με βάση τη συμπληρωματικότητα των νουκλεοτιδικών βάσεων. Η αλληλουχία των βάσεων του mRNA καθορίζει την αλληλουχία των αμινοξέων στις πρωτεΐνες με βάση ένα κώδικα αντιστοίχισης νουκλεοτιδίων RNA με αμινοξέα πρωτεϊνών ο οποίος ονομάζεται γενετικός κώδικας.

Επειδή ο αριθμός των διαφορετικών αμινοξέων που συγκροτούν τις πρωτεΐνες είναι είκοσι και αντίστοιχα ο αριθμός των διαφορετικών νουκλεοτιδίων που σχηματίζουν το RNA είναι τέσσερα, θεωρήθηκε πιθανόν ότι τρία νουκλεοτίδια αντιστοιχούν σε ένα αμινοξύ και γι' αυτό ο γενετικός κώδικας ονομάστηκε **κώδικας τριπλέτας**. Ο κώδικας τριπλέτας είναι φυσική συνέπεια του γεγονότος ότι τέσσερα νουκλεοτίδια, αν συνδυαστούν ανά ένα ($4^1=4$) ή ανά δύο ($4^2=16$), δε δίνουν αρκετούς συνδυασμούς για να κωδικοποιηθούν τα είκοσι αμινοξέα. Αν όμως συνδυαστούν ανά τρία ($4^3=64$), οι συνδυασμοί είναι παραπάνω από αρκετοί. (Λάμνησου Κ, 2004)

Μετάφραση του DNA

Το δεύτερο και τελευταίο στάδιο για την έκφραση της γενετικής πληροφορίας υλοποιείται με τη **μετάφρασή της**, δηλαδή με την παραγωγή του πρωτεϊνικού προϊόντος. Όπως προαναφέρθηκε στον κώδικα τριπλέτας κάθε κωδικόνιο (τριάδα νουκλεοτιδίων) στο mRNA κωδικοποιεί ένα αμινοξύ. Ο γενετικός κώδικας είναι συνεχής και διαβάζεται χωρίς να παραλείπεται

		Second letter				
		U	C	A	G	
U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U	
	UUC } Leu	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys	C	
	UUA } Leu	UCA } Ser	UAA Stop	UGA Stop	A	
	UUG } Leu	UCG } Ser	UAG Stop	UGG Trp	G	
C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U	
	CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg	C	
	CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg	A	
	CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg	G	
A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U	
	AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser	C	
	AUA } Met	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg	A	
	AUG } Met	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg	G	
G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U	
	GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly	C	
	GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly	A	
	GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly	G	

Εικ.2.3 Γενετικός κώδικας

κάποιο νουκλεοτίδιο, ενώ κάθε ένα από αυτά ανήκει σε ένα μόνο κωδικόνιο. Επίσης



είναι καθολικός, αφού όλοι σχεδόν οι οργανισμοί χρησιμοποιούν τον ίδιο γενετικό κωδικό, με εξαίρεση μικρές διαφορές που παρατηρούνται στα μιτοχόνδρια των κατώτερων ευκαρυωτικών οργανισμών.

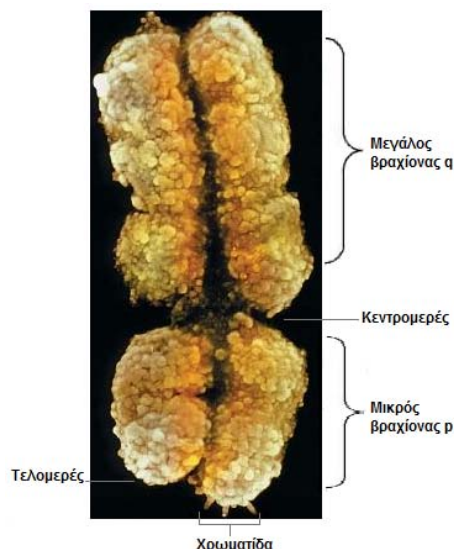
Για να ξεκινήσει η σύνθεση των πρωτεϊνών είναι απαραίτητη η ύπαρξη ενός κωδικονίου έναρξης (AUG) το οποίο κωδικοποιεί το αμινοξύ μεθειονίνη και ενός ή περισσοτέρων κωδικονίων λήξης (UAG, UGA, UAA) τα οποία δεν κωδικοποιούν κανένα αμινοξύ και διακόπτουν την μεταφραστική διαδικασία μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Η πρωτεϊνοσύνθεση πραγματοποιείται στα ριβοσώματα όπου το κωδικοποιημένο σε mRNA γενετικό μήνυμα μεταφράζεται. Κατά την έναρξη το mRNA συνδέεται με τη μικρή υπομονάδα του ριβοσώματος και το πρώτο tRNA που μεταφέρει το αμινοξύ μεθειονίνη προσδένεται με το αντικωδικόνιο έναρξης. Στο στάδιο της επιμήκυνσης τα tRNA μεταφέρουν τα αμινοξέα που αντιστοιχούν στα κωδικόνια του mRNA. Τα κωδικόνια αυτά συνδέονται μεταξύ τους με πεπτιδικούς δεσμούς. Η πρωτεϊνοσύνθεση συνεχίζεται μέχρι ένα κωδικόνιο λήξης να τοποθετηθεί στην Α πλευρά του ριβοσώματος, να σταματήσει η σύνθεση των πρωτεϊνών και να απελευθερωθεί η πολυπεπτιδική αλυσίδα. (Λάμνησου Κ, 2004, Thompson, 2001, Russell, 1998)

2.3 Δομή και λειτουργία χρωμοσωμάτων

2.3.1 Δομή χρωμοσωμάτων

Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, τα νουκλεοτίδια περιέχουν το γενετικό υλικό του κυττάρου. Στα νουκλεοτίδια, το γενετικό υλικό οργανώνεται μέσα σ' έναν αριθμό από γραμμικές δομές, τα οποία ονομάζονται **χρωμοσώματα**. Χρωμόσωμα σημαίνει χρωματισμένο σώμα και ονομάστηκε έτσι επειδή αυτές οι νηματοειδείς μορφές είναι ορατές με το οπτικό μικροσκόπιο, μόνο εάν χρωματιστούν με ειδικές χρωστικές.

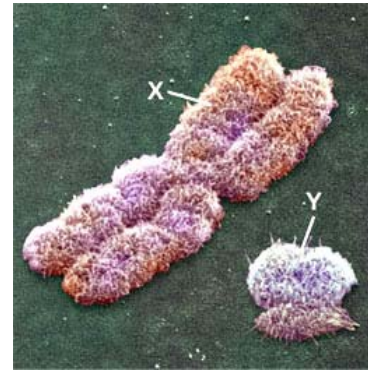
Τα χρωμοσώματα αποτελούνται από δύο αδελφές χρωματίδες, οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους σε ένα συγκεκριμένο σημείο που ονομάζεται κεντρομερές. Το κεντρομερές αποτελεί σταθερό σημείο του χρωμοσώματος και το διαιρεί σε δύο βραχίονες, τον μικρό p και τον μεγάλο q. Επίσης



Εικ.2.4 Δομή Χρωμοσώματος

παίζει σημαντικό ρόλο στις δραστηριότητες των χρωμοσωμάτων κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης και μπορεί να βρίσκεται σε 4 γενικές θέσεις στο χρωμόσωμα.

Ένα μετακεντρικό χρωμόσωμα, έχει το κεντρομερές του κατά προσέγγιση στο κέντρο του, έτσι ώστε να σχηματίζονται δύο σχεδόν ίσοι βραχίονες. Στα υπομετακεντρικά χρωμοσώματα, το κεντρομερές βρίσκεται έκκεντρα και ο ένας βραχίονας είναι μεγαλύτερος από τον άλλο. Στα ακροκεντρικά, το κεντρομερές βρίσκεται κοντά στο άκρο και σχηματίζει ένα μισχώδη βραχίονα και έναν εν είδη βολβού. Τέλος, στα τελοκεντρικά, το κεντρομερές βρίσκεται στο τελικό τμήμα του άκρου, σχηματίζοντας ένα μόνο βραχίονα. (Λάμνησου Κ, 2004, Thompson, 2001, Cooper, Hausman, 2007)



Ο αριθμός των χρωμοσωμάτων σε κάθε **Εικ.2.5 Φυλετικά χρωμοσώματα** οργανισμό διαφέρει. Ο ανθρώπινος οργανισμός αποτελείται από 46 χρωμοσώματα (23 ζεύγη). Από αυτά, τα 44 (22 ζεύγη) είναι κοινά σε όλους τους ανθρώπους και ονομάζονται **αυτοσωματικά**. Τα χρωμοσώματα του 23^{ου} ζεύγους ονομάζονται **φυλετικά**, γιατί είναι αυτά που θα καθορίσουν το φύλο του ανθρώπου. Έτσι οι γυναίκες έχουν στο τελευταίο ζεύγος τους, τα χρωμοσώματα XX, ενώ οι άντρες τα XY. **Οι διπλοειδείς οργανισμοί** ή 2N αποτελούνται από διπλοειδή κύτταρα και ο κάθε χαρακτήρας τους καθορίζεται συνήθως από δύο γονίδια. Τα γονίδια αυτά βρίσκονται σε ξεχωριστά χρωμοσώματα που αποτελούν ζεύγος και ονομάζονται **ομόλογα χρωμοσώματα**. Τα χρωμοσώματα του κάθε ζεύγους ομόλογων χρωμοσωμάτων έχουν ίδιο μέγεθος, ίδιο σχήμα, ίδια θέση του κεντρομεριδίου τους και ελέγχουν μέσω των γονιδίων που φέρουν τους ίδιους χαρακτήρες. Οι διπλοειδείς οργανισμοί παράγονται από την ένωση δύο γαμετών, του πατρικού και του μητρικού. Η ένωση αυτή παράγει ένα διπλοειδή ζυγωτό, το οποίο στη συνέχεια υφίσταται εμβρυϊκή ανάπτυξη. Κάθε γαμέτης έχει μόνο ένα χρωμόσωμα και ονομάζεται **απλοειδής** ή N. Το



Εικ.2.6 Ομόλογα χρωμοσώματα
ολοκληρωμένο σύμπλεγμα της γενετικής πληροφορίας σε ένα απλοειδές χρωμόσωμα ονομάζεται **γονίδιο**. Δύο γονίδια που καταλαμβάνουν αντίστοιχες γονιδιακές θέσεις πάνω σε ένα ζευγος ομόλογων χρωμοσωμάτων και καθορίζουν ένα χαρακτήρα

ονομάζονται **αλληλόμορφα γονίδια**. Αυτά ως τμήματα του DNA (αλληλουχίες νουκλεοτιδίων), μπορεί να έχουν πανομοιότυπη στερεοχημική δομή οπότε έχουν όμοια δράση, ή να έχουν ελαφρά διαφορετική δομή και, επομένως, διαφορετική δράση. (Λάμνησου Κ, 2004, Thompson, 2001, Lodish, 2008)

2.3.2 Λειτουργία χρωμοσωμάτων

Στους μονοκύτταρους, όσο και στους πολυκύτταρους οργανισμούς, η κυτταρική αναπαραγωγή είναι μια κυκλική λειτουργία ανάπτυξης, που αποτελείται από τη φάση της **μίτωσης** που συνήθως συνοδεύεται από κυτταρικό διαχωρισμό (κυτοκίνηση). Η διαδικασία της μίτωσης, περιλαμβάνει μια φάση αντιγραφής του DNA η οποία ακολουθείται από μια φάση πυρηνικού διαχωρισμού και συχνά ακολουθείται και από τον κυτταρικό διαχωρισμό. Έτσι, αποτέλεσμα της μίτωσης αποτελεί η δημιουργία δυο θυγατρικών κυττάρων, γενετικά πανομοιότυπων τόσο μεταξύ τους όσο και με το μητρικό τους κύτταρο.

Στη μίτωση διακρίνονται 4 στάδια από τα οποία το αρχικό είναι αυτό της **πρόφασης**. Η πρόφαση αρχίζει με τη συμπύκνωση και την αναδίπλωση των μακρών χρωμοσωμικών ινιδίων, τα οποία στο τέλος αυτής της διαδικασίας είναι αρκετά παχιά και μπορούν να παρατηρηθούν στο οπτικό μικροσκόπιο. Καθώς προχωρά η συμπύκνωση, το χρωμόσωμα χωρίζεται στα δύο χρωματίδια. Στο τέλος της πρόφασης, τα χρωμοσώματα έχουν συμπυκνωθεί σε κοντές, σχετικά παχιές, διπλές “ράβδους”. Η συμπύκνωση μπορεί να συνεχιστεί και κατά τη μετάφαση. Καθώς προχωρά η συμπύκνωση των χρωμοσωμάτων, ο πυρηνίσκος βαθμιαία εξαφανίζεται. Η εξαφάνιση του πυρηνίσκου σηματοδοτεί τη βαθμιαία μείωση της μεταγραφής όλων των ειδών RNA, η οποία στο τέλος της πρόφασης είναι μηδενική, ενώ το ίδιο συμβαίνει και με την πρωτεϊνική σύνθεση. Το δεύτερο στάδιο είναι αυτό της **μετάφασης**, το οποίο ξεκινά μόλις εξαφανιστεί ο κυτταρικός φάκελος. Κατά τη διάρκεια της μετάφασης, τα χρωμοσώματα ταξινομούνται με τέτοιο τρόπο, έτσι ώστε τα κεντρομερή να μπορέσουν να ευθυγραμμιστούν. Το τρίτο στάδιο ονομάζεται **ανάφαση** και ξεκινά μόλις οι δύο αδερφές χρωματίδες διαχωριστούν από το κεντρομερές, δίνοντας δύο θυγατρικά χρωμοσώματα και αρχίζουν να έλκονται προς τους αντίθετους κυτταρικούς πόλους. Ο κυτταρικός διαχωρισμός συνήθως ξεκινά στα τελευταία στάδια της ανάφασης. Το τελευταίο στάδιο της μίτωσης είναι η **τελόφαση** όπου τα χρωματίδια αποσυμπυκνώνονται και αποκτούν την κανονική

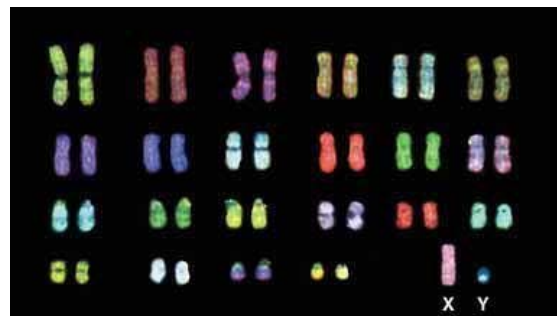


μορφολογία που είχαν κατά τη μεσόφαση. Τότε ολοκληρώνεται η μετανάστευση των χρωματίδων στους κυτταρικούς πόλους. Στα περισσότερα κύτταρα η διαίρεση του κυτταροπλάσματος, που ονομάζεται **κυτταροκίνηση** (cytokinesis), αρχίζει κατά την ανάφαση και ολοκληρώνεται στην τελόφαση. Η σημασία της μίτωσης είναι πολύ μεγάλη, καθώς εξασφαλίζει, με το διπλασιασμό του DNA και την ίση κατανομή των αδερφών χρωματίδων κάθε χρωμοσώματος, ότι κάθε θυγατρικός πυρήνας θα λάβει τον ίδιο αριθμό και τύπο χρωμοσωμάτων που είχε το αρχικό κύτταρο. Επόμενος σε αυτή τη διαδικασία οφείλεται η διατήρηση του γενετικού υλικού από γενιά σε γενιά.

Εξίσου σημαντική διαδικασία είναι και αυτή της **μείωσης**, κατά την οποία ένα διπλοειδές κύτταρο υπόκειται σε διπλασιασμό του DNA και σε κυτταρικό διαχωρισμό για την παραγωγή 4 απλοειδών κυττάρων ή πυρήνων. Από τη μείωση παράγονται οι γαμέτες. Η διαδικασία της μείωσης περιλαμβάνει δύο διαδοχικές διαιρέσεις ενός διπλοειδούς πυρήνα, κατά τις οποίες ο αριθμός των χρωμοσωμάτων στα θυγατρικά κύτταρα ελαττώνεται στο μισό του αριθμού του μητρικού κυττάρου. Με τον συνδυασμό μείωσης και γονιμοποίησης διατηρείται σταθερός ο αριθμός των χρωμοσωμάτων στις γενιές των οργανισμών που αναπαράγονται αμφιγονικά.

Η διαδικασία της μείωσης ολοκληρώνεται μέσα από την πρώτη και τη δεύτερη μειωτική διαίρεση και ακολουθούνται συνήθως από κυτταροπλασματικές διαιρέσεις με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία τεσσάρων κυττάρων. Καθεμία από αυτές τις διαιρέσεις περιλαμβάνει 4 στάδια, όπως και στη μίτωση, δηλαδή, την πρόφαση, την μετάφαση, την ανάφαση και την τελόφαση. Κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση διαχωρίζονται τα ομόλογα χρωμοσώματα που ανήκουν σε κάθε ζευγάρι και διανέμονται στα δύο θυγατρικά κύτταρα. Στη δεύτερη μειωτική διαίρεση διαχωρίζονται οι χρωματίδες που αποτελούν κάθε χρωμόσωμα και διανέμονται στα θυγατρικά κύτταρα. Η διασταύρωση μεταξύ πατρικών και μητρικών χρωματίδων είναι υπεύθυνη για την μεγάλη ποικιλομορφία των τελικών συνδυασμών στους απογόνους,

Ο **καρυότυπος**, είναι η χρωμοσωμική σύσταση ενός ατόμου N χρωμοσωμάτων. Στον καρυότυπο



Εικ.2.7 Καρυότυπος

διαφάνεται η σύνθεση των φυλετικών χρωμοσωμάτων, καθώς και οποιαδήποτε

ανωμαλία στον αριθμό ή τη μορφολογία των χρωμοσωμάτων. Ο όρος όμως χρησιμοποιείται συνήθως για τις φωτογραφίες μικροσκοπίου των χρωμοσωμάτων ενός ατόμου, στις οποίες τα χρωμοσώματα έχουν τοποθετηθεί σύμφωνα με το μέγεθος και τη μορφολογία τους. (Λάμνησου Κ, 2004, Thompson, 2001, Russell, 1998)

2.4 Μετάλλαξη

Έως τώρα έχουμε θεωρήσει ότι το DNA από το οποίο αποτελείται το ανθρώπινο γονιδίωμα, είναι αμετάβλητο και αλάνθαστο. Αν όμως συνέβαινε αυτό η εξέλιξη θα ήταν αδύνατη. Από την άλλη πλευρά, μεταλλάξεις την αλληλουχία του DNA που πιθανόν να επιτρέψουν τη σταδιακή επιλεκτική αλλαγή των οργανισμών, δεν πρέπει να είναι τόσο συχνές, επειδή στο μεγαλύτερο μέρος τους θα ήταν καταστροφικές. Όπως αναφέρθηκε, πολλές μεταλλάξεις και λάθη διορθώνονται, χρησιμοποιώντας ως μήτρα επιδιόρθωσης τη μη κατεστραμμένη αλυσίδα του DNA. Όμως αν η καταστροφή αφορά και τις δύο αλυσίδες, ή εάν αυτό συμβεί λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια του διπλασιασμού του DNA, τότε η βλάβη παραμένει σε όλους τους απογόνους αυτού του κυττάρου.

Ο όρος **μετάλλαξη** ή **μεταλλαγή** εισήχθη για πρώτη φορά το 1901 από τον de Vries και αναφέρεται σε μια οποιαδήποτε μόνιμη αλλαγή στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του DNA. Η μετάλλαξη είναι πιθανό να οδηγήσει στο σχηματισμό διαφορετικής πρωτεΐνης και η οποία είναι πιθανό να έχει τροποποιημένες ιδιότητες, ως συνέπεια της δομικής αλλαγής που έχει υποστεί.

Οι μεταλλάξεις ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες:

1. Γονιδιωματικές μεταλλάξεις οι οποίες οφείλονται σε μεταβολή του αριθμού των χρωμοσωμάτων. Οι μεταλλάξεις αυτές είναι οι πιο συνηθισμένες στον άνθρωπο.
2. Χρωμοσωματικές μεταλλάξεις κατά τις οποίες η δομή των χρωμοσωμάτων αλλάζει, ενώ ο αριθμός του παραμένει ίδιος.
3. Γονιδιακές μεταλλάξεις, όπου οι αλλαγές αφορούν μικρό αριθμό νουκλεοτιδίων τα οποία μπορεί να έχουν υποστεί αντικατάσταση, προσθήκη ή αφαίρεση.



Και οι τρεις κατηγορίες συμβαίνουν σε χαμηλές μεν αλλά υπολογίσιμες συχνότητες. Επίσης δεν είναι υπεύθυνες μόνο για όλες τις γενετικές ασθένειες, αλλά επίσης και για πολλές μορφές καρκίνου.

Οι μεταλλαγές μπορεί να συμβούν σε οποιοδήποτε κύτταρο, είτε γεννητικό είτε σωματικό. Βεβαίως μόνο οι μεταλλαγές που συμβαίνουν στα κύτταρα της γεννητικής σειράς, από τα οποία προέρχονται οι γαμέτες, μπορεί να μεταφερθούν από τη μία γενιά στην άλλη και είναι προφανές ότι είναι εκείνες που είναι υπεύθυνες για τα γενετικά χαρακτηριστικά. (Λάμνησου Κ, 2004, Thompson, 2001, Gelehrter T.D, Collins F.S, 1998)



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Λάμνησου Κ, Ιατρική Γενετική, Σταμούλης, Αθήνα 2004, σελ. 19-31, 55-67, 109-110

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ

1. Boeger H et al, *Structural basis of eukaryotic gene transcription*, FEBS Lett, 2005 Feb 7; 579(4):899-903
2. Clark P.D, *Molecular Biology*, Elsevier Academic Press, Boston 2005; 63
3. Cooper G.M, Hausman, R.E, *The Cell, A molecular Approach* : ASM Press ; Sunderland, Mass. : Sinauer Associates Washington, D.C 2007; 171-173
4. Gelehrter T.D, Collins F.S, *Principles of Medical Genetics*, Williams & Wilkins, Baltimore 1998; 26
5. Karp G, *Cell and Molecular Biology*, Concepts and Experiments, 5th Edition, John Wiley & Sons, New York 2008; 399
6. Lodish, Berk, Kaiser, *Molecular Cell Biology*, 6th Edition, Freeman publications, New York 2008; pages 257-258
7. Russell P.J, *Genetics*, 5th Edition, Benjamin/Cummings publications, California 1998; 50-52, 61, 88, 423, 429-430, 437-438
8. Shumm E.D, *Θεμελιώδεις Έννοιες στην Κλινική Μοριακή Βιολογία*, Μετάφραση: Τζαβάρας Θεόδωρος, Εκδόσεις Παρισιάνου, 1997; 31
9. Thompson M.W, McInnes R.R, Willard H.F, *Ιατρική γενετική*, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 2001; 15- 32, 35-57, 131-160



ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΜΕΝΔΕΛΙΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

















Κεφάλαιο 3

ΜΕΝΔΕΛΙΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

3.1 Εισαγωγή

Οπως αναφέρθηκε και στο πρώτο κεφάλαιο ο Gregor Mendel ήταν ένας αυστριακός μοναχός ο οποίος, μετά από μια σειρά προσεκτικά οργανωμένων πειραμάτων και καταγραφής των αποτελεσμάτων τους, κατόρθωσε το 1865 να διατυπώσει δύο θεμελιώδεις νόμους της κληρονομικότητας. Πιθανόν να εκμεταλλεύτηκε τις γνώσεις του γύρω από τα μαθηματικά, έτσι ώστε να μελετήσει τα αποτελέσματά των πειραμάτων του και σε στατιστικό επίπεδο. Φρόντισε για την προσεκτική προπαρασκευή των πειραμάτων του και διεξήγαγε προκαταρκτικές μελέτες με διάφορα είδη φυτών και ζώων. Τελικά αποφάσισε να μελετήσει το φυτό μπιζέλι (*Pisum sativum*), το οποίο έχει πολλά πλεονεκτήματα. Καλλιεργείται και αναπτύσσεται εύκολα, εμφανίζει μεγάλη ποικιλότητα σε πολλές ιδιότητές του και προσφέρεται για τεχνητή γονιμοποίηση πέρα από την αυτογονιμοποίηση, η οποία συμβαίνει φυσιολογικά. (Mader S,1998)

Ο Mendel επικεντρώθηκε σε επτά διαφορετικούς, ευδιάκριτους

Χαρακτήρας	Επικρατές	Υπολειπόμενο
1.Σχήμα σπόρου	 Λείο	 Ρυτιδωμένο
2.Χρώμα σπόρου	 Κίτρινο	 Πράσινο
3.Χρώμα άνθους	 Μωβ	 Λευκό
4.Σχήμα καρπού	 Κανονικό	 Περισφυγμένο
5.Χρώμα καρπού	 Πράσινο	 Κίτρινο
6.Θέση άνθεων	 Αξονικά	 Ακραία
7.Υψος φυτού	 Ψηλόσωμο	 Βραχύσωμο

Εικ. 3.1 Οι επτά χαρακτήρες που μελέτησε ο Mendel στο μπιζέλι

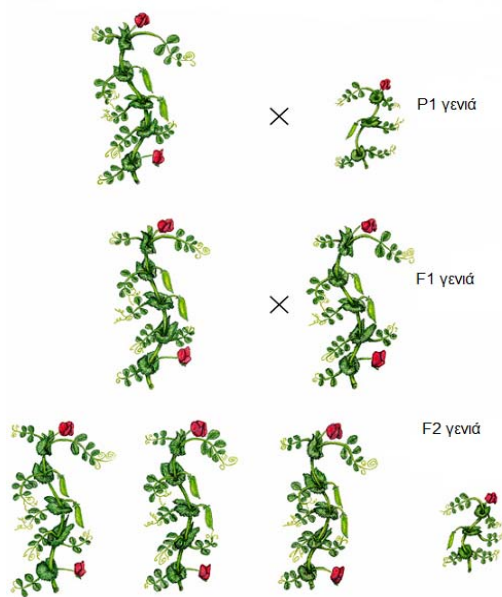


χαρακτήρες, γνωρίσματα, των οποίων μπορούσε να παρακολουθεί εύκολα τον τρόπο κληρονομησης. Τα γνωρίσματα αυτά περιελάμβαναν το χρώμα των άνθων, το χρώμα και το σχήμα των σπόρων, το χρώμα και το σχήμα του καρπού, τη θέση των άνθων και το ύψος των φυτών. Κάθε γνώρισμα είχε μόνο δύο εναλλακτικούς τύπους, όπως για παράδειγμα για το ύψος των φυτών υπήρχαν ψηλόσωμα και κοντόσωμα φυτά, ή για το χρώμα των σπόρων υπήρχαν φυτά με πράσινους και με κίτρινους σπόρους.

Καθ' όλη τη διάρκεια των μελετών του, ο Mendel κατέγραφε σχολαστικά τα χαρακτηριστικά που εμφάνιζε κάθε απόγονος και χρησιμοποίησε τους νόμους των πιθανοτήτων για να ερμηνεύσει τα αποτελέσματά του. Επίσης στις διασταυρώσεις του χρησιμοποίησε αμιγείς ποικιλίες, δηλαδή άτομα τα οποία διασταυρώθηκαν μεταξύ τους για πολλές γενεές, αναπαράγοντας σταθερά τον ίδιο χαρακτήρα. Προτού λοιπόν διασταυρώσει δύο ποικιλίες με διαφορετικά γνωρίσματα, ήλεγχε πρώτα εάν είναι αμιγείς και αν δεν ήταν, τις δημιούργουσε και τις ήλεγχε για πολλές γενεές αν κληρονομούσαν σταθερά το χαρακτήρα. (Γιαννόπουλος Γ,2001)

3.2 Μονοϋβριδική διασταύρωση

Αφού λοιπόν ήταν βέβαιος για το κατά πόσο ήταν αμιγή τα φυτά που είχε επιλέξει, ο Mendel αποφάσισε να πραγματοποιήσει μια πειραματική διασταύρωση μεταξύ δύο ειδών. Το αρχικό πείραμα ήταν μια **μονοϋβριδική διασταύρωση**, δηλαδή μια διασταύρωση μεταξύ δύο ειδών που διαφέρουν μόνο σε ένα χαρακτηριστικό. Ο Mendel ονόμασε τα γονικά φυτά γενιά P και την πρώτη γενιά απογόνων F₁ (filial=υϊκός) γενιά. Στη συνέχεια εφαρμόσε την αντίστροφη διασταύρωση, δηλαδή μετέφερε τη γύρη ψηλόσωμων φυτών (αρσενικά) στο στίγμα βραχύσωμων φυτών (θηλυκά) και το αντίθετο. Και στις δύο περιπτώσεις, οι



Ευκ.3.2 Διασταύρωση μονοϋβριδισμού

απόγονοι της πρώτης γενιάς ήταν ψηλόσωμα. Όταν όμως άφησε τους απογόνους να αυτογονιμοποιηθούν, παρατήρησε πως τα $\frac{3}{4}$ της δεύτερης (F_2) γενιάς ήταν ψηλόσωμα και το $\frac{1}{4}$ ήταν βραχύσωμα, μια αναλογία 3:1. Έπειτα εφάρμοσε την ίδια διαδικασία σε πολλά φυτά και πάντα το αποτέλεσμα των διασταυρώσεων στην F_2 γενιά ήταν μια αναλογία 3:1. Συγκεκριμένα για το χαρακτηριστικό του ύψους, από τους 1064 απογόνους της F_2 γενιάς, οι 787 ήταν ψηλόσωμοι και 277 βραχύσωμοι. Έτσι το χαρακτηριστικό που είχε χαθεί στην πρώτη γενιά διασταυρώσεων, επανεμφανιζόταν κατά το $\frac{1}{4}$ στη δεύτερη γενιά. Ο Mendel ανέλυσε τα μέχρι τότε αποτελέσματά του και προσπάθησε να τα προσεγγίσει από τη μαθηματική τους πλευρά καταλήγοντας στη διατύπωση του **πρώτου νόμου ή νόμου του ανεξάρτητου διαχωρισμού των αλληλομόρφων**, σύμφωνα με τον οποίο:

Κάθε οργανισμός περιέχει δύο παράγοντες από κάθε γνώρισμα και οι παράγοντες αυτοί διαχωρίζονται κατά τη διάρκεια του τυχαίου συνδυασμού των γαμετών, έτσι ώστε κάθε γαμέτης να περιέχει μόνο ένα παράγοντα για κάθε γνώρισμα.

Ο Mendel στο νόμο αυτό μιλάει για παράγοντες, σήμερα όμως γνωρίζουμε πως αναφερόταν στα γονίδια. Η ανάμιξη των παραγόντων αυτών επεξηγεί το πώς προκύπτει η βιοποικιλότητα και το γιατί οι απόγονοι διαφέρουν από τους γονείς τους. (Λάμνησου Κ, 2004, Mader S, 1998)

3.3 Βασικές έννοιες μενδελικής κληρονομικότητας.

1. Κάθε χαρακτηριστικό ενός οργανισμού ελέγχεται από δύο **αλληλόμορφα γονίδια** (alleles) [Ελ. *Αλληλο*, αμοιβαίος, παράλληλος], δηλαδή γονίδια που βρίσκονται στην ίδια θέση στα ομόλογα χρωμοσώματα, διαφέρουν στην αλληλουχία των βάσεων και ελέγχουν το ίδιο γνώρισμα, με διαφορετικό όμως τρόπο. Στη γενετική, τα αλληλόμορφα συμβολίζονται με γράμματα. Επομένως, τα **επικρατή** αλληλόμορφα, δηλαδή τα γονίδια των οποίων η έκφραση υπερισχύει έναντι άλλων γονιδίων (**υπολειπόμενα**), συμβολίζονται με κεφαλαία γράμματα ενώ τα υποτελή αλληλόμορφα με μικρά. (Λάμνησου Κ, 2004, Thompson, 2001) Χρησιμοποιώντας ως παράδειγμα το πείραμα του Mendel, υπάρχουν δύο αλληλόμορφα γονίδια για το γνώρισμα του ύψους. Ένα για την ψηλόσωμη έκφραση που συμβολίζεται με Α και ένα για τη βραχύσωμη που συμβολίζεται με α.

Στη διασταύρωση που πραγματοποίησε ο Mendel τα χαρακτηριστικά των γονέων (Ρ γενιά) ήταν αμιγή, οπότε τα ψηλόσωμα φυτά είχαν δύο αλληλόμορφα για



το ύψος (AA) και τα βραχύσωμα είχαν δύο αλληλόμορφα για τη βραχύτητα (aa). Όταν ένας οργανισμός αποτελείται από δύο πανομοιότυπα αλληλόμορφα, καλείται **ομόζυγος** (homozygous) [Ελ. *ομο*, κοινός, ίδιος και *ζυγός*, ισορροπία]. Επειδή οι γονείς ήταν ομόζυγοι, όλοι οι γαμέτες που προήρθαν από το ψηλόσωμο φυτό είχαν το αλληλόμορφο A (ύψος) και οι γαμέτες που προήρθαν από το βραχύσωμο είχαν το αλληλόμορφο a (βραχύτητα). Γαμέτης ονομάζεται το ώριμο απλοειδές κύτταρο που εξειδικεύεται στην αναπαραγωγή. Κάθε γαμέτης συνενώνεται με ένα κύτταρο ίδιας προέλευσης, αλλά διαφορετικού φύλου, για να δημιουργήσει ένα διπλοειδή ζυγωτή. (Λάμνησου Κ, 2004, Thompson M.W, 2001)

Μετά τη διασταύρωση, όλα τα άτομα που προέκυψαν από την F₁ γενιά, είχαν ένα αλληλόμορφο A και ένα a. Όταν ένας οργανισμός έχει δύο διαφορετικά αλληλόμορφα στο χρωμόσωμά του, ονομάζεται **ετερόζυγο** (heterozygous) [Ελ. *έτερο*, διαφορετικό και *ζυγός*, ισορροπία]. (Λάμνησου Κ, 2004, Thompson M.W, 2001) Παρόλο που όλα τα φυτά της F₁ γενιάς είχαν ένα αλληλόμορφο από κάθε είδος, ήταν όλα ψηλόσωμα. Το αλληλόμορφο που εκφράζεται σε ετερόζυγα άτομα είναι το επικρατές, ενώ αυτό που δεν εκφράζεται είναι το υπολειπόμενο.

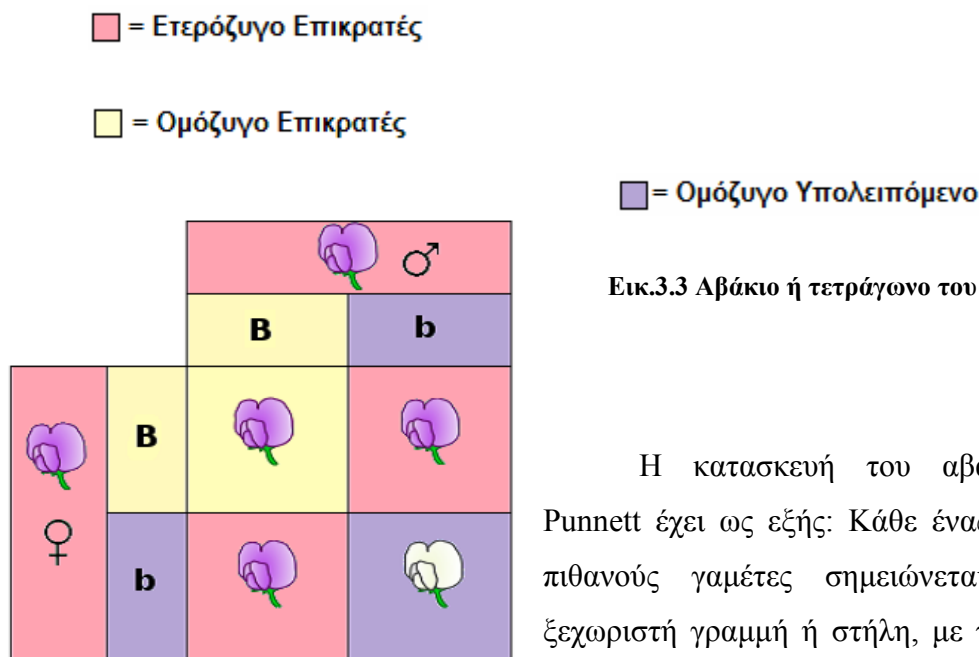
Ο όρος **γονότυπος** (genotype) [Ελ. *γένος*, καταγωγή, γενεά, έθνος και *τύπος*, εικόνα, μορφή, σχήμα] αναφέρεται στο σύνολο των αλληλομόρφων που φέρει ένα άτομο και καθορίζουν το χαρακτήρα του. Ο γονότυπος μπορεί να περιγραφεί με γράμματα ή μικρές φράσεις. Ο γονότυπος AA ονομάζεται ομόζυγο επικρατές και ο γονότυπος aa ομόζυγος υπολειπόμενος. Ο γονότυπος Aa καλείται ετερόζυγος. (Λάμνησου Κ, 2004, Thompson M.W, 2001)

Η λέξη **φαινότυπος** (phenotype) [Ελ. *φαίνομαι*, εμφάνιση, παρουσίαση, φανερόνομαι και *τύπος*, εικόνα, μορφή, σχήμα] αφορά τη φυσική εμφάνιση του ατόμου. Αμφότερα τα ομόζυγα επικρατή και τα ετερόζυγα άτομα εμφανίζουν το επικρατές γνώρισμα και είναι ψηλόσωμα, ενώ τα ομόζυγα υπολειπόμενα άτομα παρουσιάζουν το υποτελές γνώρισμα και είναι βραχύσωμα. (Λάμνησου Κ, 2004, Thompson M.W, 2001, Mader S, 1998)

3.3.1 Αβάκιο ή Τετράγωνο του Punnett

Το αβάκιο ή τετράγωνο του Punnett παρουσιάστηκε για πρώτη φορά από τον Reginald C. Punnett στις αρχές του 1900, ως μια απλή μέθοδος υπολογισμού των πιθανών αποτελεσμάτων μετά από μια γενετική διασταύρωση.





Εικ.3.3 Αβάκιο ή τετράγωνο του Punnett

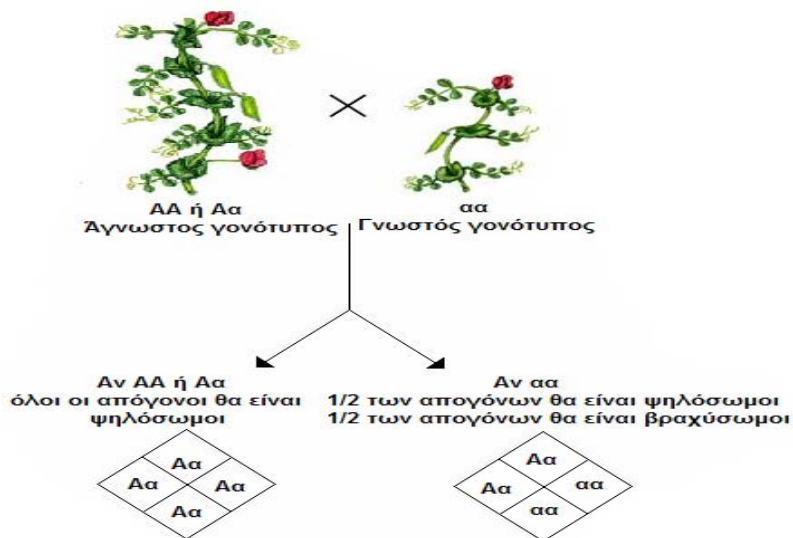
Η κατασκευή του αβακίου του Punnett έχει ως εξής: Κάθε ένας από τους πιθανούς γαμέτες σημειώνεται σε μια ξεχωριστή γραμμή ή στήλη, με την κάθετη στήλη να αντιπροσωπεύει το θηλυκό γονέα

και η οριζόντια γραμμή τον αρσενικό. Αφού εισάγουμε τους γαμέτες στις γραμμές και στις στήλες, μπορούμε να προβλέψουμε τα χαρακτηριστικά της επόμενης γενιάς συνδυάζοντας την αρσενική και τη θηλυκή πληροφορία για κάθε συνδυασμό και καταχωρώντας τα αποτελέσματα σε τετράγωνα. Αυτή η διαδικασία αναπαριστά όλα τις πιθανές περιπτώσεις κληρονόμησης των χαρακτηριστικών. Οι δυνητικοί γονότυποι και φαινότυποι των απογόνων μπορούν να εξακριβωθούν μελετώντας τις καταχωρίσεις των τετραγώνων. (Γιαννόπουλος Γ,2001, Klug S.W, Cummings R.M, 2003)

3.4 Διασταύρωση δοκιμής μονοϋβριδίου

Για να ελέγξει την καινούρια του ιδέα γύρω από τον διαχωρισμό των αλληλομόρφων, δηλαδή ότι η F_1 γενιά ήταν ετερόζυγη, ο Mendel διασταύρωσε τα ψηλόσωμα φυτά της F_1 γενιάς με αμιγή (ομόζυγα υπολειπόμενα) βραχύσωμα φυτά. Έκανε δηλαδή, μια επαναδιασταύρωση ή διασταύρωση δοκιμής (cross test). Προέβλεψε λοιπόν, ότι οι μισοί απόγονοι θα εμφάνιζαν το ψηλό γνώρισμα και ότι οι άλλοι μισοί το βραχύ γνώρισμα, ακολουθώντας μια 1:1 φαινοτυπική αναλογία. Τα αποτελέσματα της διασταύρωσης αυτής τον δικαίωσαν και έτσι ενδυνάμωσε την πεποίθησή του για το χωρισμό των αλληλομόρφων κατά το σχηματισμό των γαμετών.

Στη σημερινή εποχή, μια διασταύρωση δοκιμής μονοϋβριδισμού, χρησιμοποιείται για να προσδιορισθεί εάν ένα άτομο με επικρατές φαινότυπο, είναι ομόζυγο επικρατές ή ετερόζυγο για ένα καθορισμένο γνώρισμα. (Γιαννόπουλος Γ, 2001, Mader S, 1998)



Εικ.3.4 Διασταύρωση δοκιμής (test cross)

3.5 Διασταύρωση δυβριδισμού

Ως φυσική προέκταση της μονοϋβριδικής διασταύρωσης, ο Mendel σχεδίασε νέα πειράματα, με σκοπό να μελετήσει τη μεταβίβαση δύο χαρακτηριστικών ταυτόχρονα και το εάν το ένα επηρεάζει τον τρόπο κληρονόμησης του άλλου. Προχώρησε λοιπόν, σε διασταυρώσεις μεταξύ ατόμων που διέφεραν ως προς δύο γνώρισμα, δηλαδή σε διασταυρώσεις που εμπλέκονταν δύο ζευγάρια γονιδίων (διασταύρωση δυβριδίου). Για παράδειγμα, διασταύρωσε φυτά με λείους και κίτρινους σπόρους με φυτά με ρυτιδωμένους και πράσινους σπόρους, δηλαδή ομόζυγα επικρατή και ομόζυγα υπολειπόμενα φυτά μεταξύ τους. Η F₁ γενιά αποτελούνταν μόνο από φυτά με τον επικρατή φαινότυπο, δηλαδή με λείους και κίτρινους σπόρους. Όπως και στο προηγούμενο πείραμα, ο Mendel άφησε την F₁ γενιά να αυτογονιμοποιηθεί και οι σπόροι της F₂ γενιάς εμφάνιζαν τέσσερις φαινοτύπους : λείοι κίτρινοι, λείοι πράσινοι, ρυτιδωμένοι κίτρινοι και ρυτιδωμένοι πράσινοι, σε μια αναλογία 9:3:3:1. Στη συνέχεια μελέτησε την φαινοτυπική αναλογία για κάθε ζευγάρι αλληλομόρφων ξεχωριστά. Παρατήρησε λοιπόν, πως η αναλογία τόσο για το χαρακτηριστικό του χρώματος όσο και για το χαρακτηριστικό του σχήματος ήταν 3:1 και οι αναλογίες αυτές πολλαπλασιαζόμενες μεταξύ τους θα έδιναν

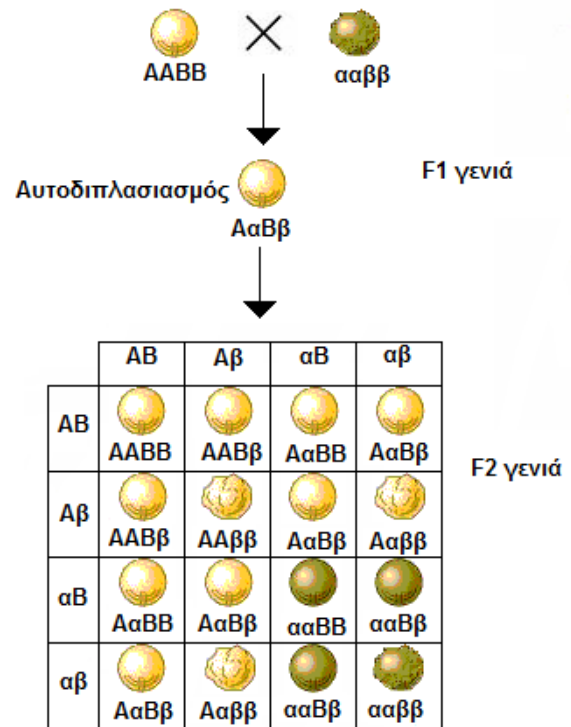


την αναλογία 9:3:3:1. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν τον Mendel στη διατύπωση του **δεύτερου νόμου ή νόμου της ανεξάρτητης μεταβίβασης των αλληλομόρφων** σύμφωνα με τον οποίο:

Τα μέλη ενός ζεύγους παραγόντων διαχωρίζονται ανεξάρτητα από τα μέλη ενός άλλου ζεύγους παραγόντων. Συνεπώς, όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί παραγόντων μπορούν να εμφανιστούν στους γαμέτες.

Με άλλα λόγια τα γονίδια που καθορίζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά, κληρονομούνται το ένα ανεξάρτητα από το άλλο, δηλαδή το γονίδιο που ελέγχει ένα χαρακτήρα δεν επηρεάζει τη μεταβίβαση του γονιδίου που ελέγχει έναν άλλο χαρακτήρα.

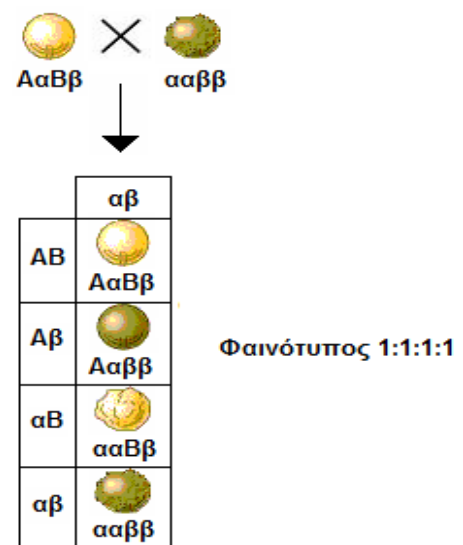
Σήμερα γνωρίζουμε πως ο νόμος της ανεξάρτητης μεταβίβασης διατηρεί την ισχύ του λόγω της διαδικασίας της μείωσης. Οι γαμέτες περιέχουν ένα αλληλόμορφο για κάθε χαρακτηριστικό και σε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς, διότι τα ομόλογα χρωμοσώματα διαχωρίζονται ανεξάρτητα κατά τη διάρκεια της μείωσης I. (Λάμνησου Κ, 2004, Mader S, 1998)



Εικ.3.5 Διαταύρωση διυβριδισμού

3.6 Διασταύρωση δοκιμής διυβριδίου

Ο Mendel, όπως και στις προηγούμενες μελέτες, έτσι και τώρα θέλησε να ελέγξει την υπόθεσή του αυτή κάνοντας μια διασταύρωση δοκιμής διυβριδίου. Έτσι διασταύρωσε διυβρίδια της F₁ γενιάς (AaBb) με υποτελή ομόζυγα φυτά (aabb).



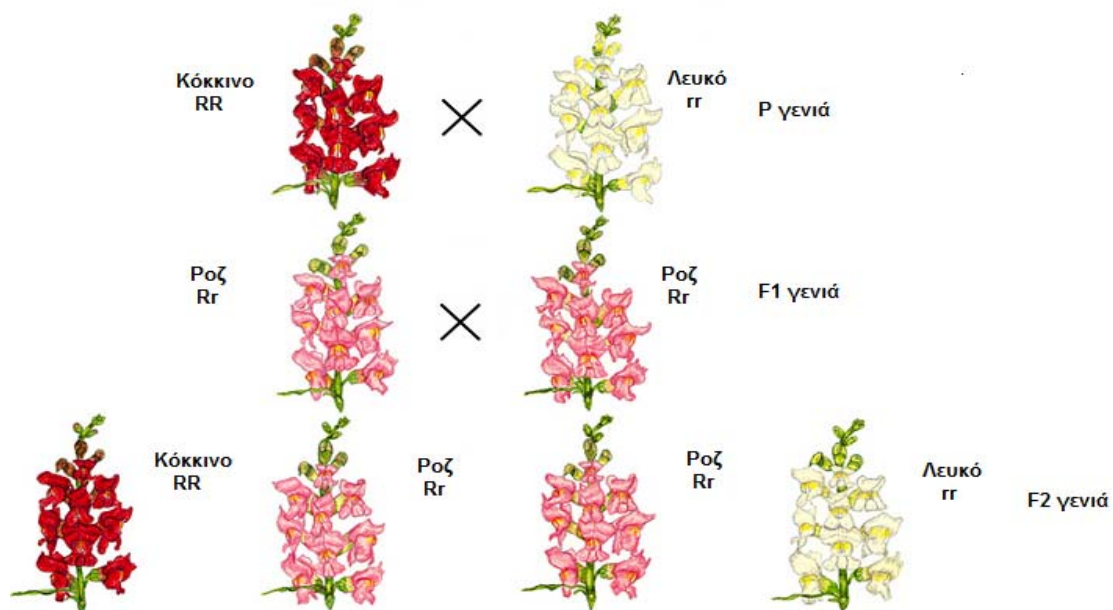
Εικ.3.6 Διασταύρωση δοκιμής διυβριδίου

Προέβλεψε ότι οι απόγονοι θα ήταν τεσσάρων φαινοτύπων σε αναλογία 1:1:1:1 και τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν τις προβλέψεις του (Γιαννόπουλος Γεώργιος, 2001)

3.7 Ατελώς επικρατή – Συνεπικρατή αλληλόμορφα

Στις διασταυρώσεις που περιέγραψε ο Mendel, υπήρχε πάντα ένα αλληλόμορφο γονίδιο που ήταν ξεκάθαρα επικρατέστερο από ένα άλλο γονίδιο. Αυτός το πρότυπο όμως δεν εφαρμόζεται πάντα. Για παράδειγμα, στο φυτό *Antirrhinum* (σκυλάκι) όταν διασταυρώνονται φυτά με κόκκινα άνθη (ομόζυγα επικρατή) με φυτά με λευκά άνθη (ομόζυγα υπολειπόμενα), οι απόγονοι στην F1 γενιά (ετερόζυγοι), έχουν όλοι ενδιάμεσο ροζ χρώμα. Η F2 γενιά περιλαμβάνει κόκκινα, ροζ, και λευκά άνθη σε αναλογία 1:2:1. Κατά συνέπεια είναι εφικτό το να διακρίνουμε τα ετερόζυγα άτομα από τα ομόζυγα από το φαινότυπό τους. Τα γονίδια αυτά τα οποία όταν συνυπάρχουν σε ένα ετερόζυγο άτομο δίνουν ενδιάμεσο φαινότυπο ονομάζονται **ατελώς επικρατή**.

Στις περιπτώσεις όπου στα ετερόζυγα άτομα εκφράζονται και τα δύο αλληλόμορφα στο φαινότυπο ανεξάρτητα το ένα από το άλλο και χωρίς ο φαινότυπος να είναι ενδιάμεσος, τότε τα γονίδια ονομάζονται συνεπικρατή. (Thompson M.W, 2001) Για παράδειγμα στις ομάδες αίματος (σύστημα ABO) υπάρχουν άτομα με φαινότυπο AB, δηλαδή με γονότυπο $I^A I^B$. (Watson J, 2004)



Εικ 3.7 Ατελώς επικρατή διασταύρωση

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΤΡΙΤΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γιαννόπουλος Γεώργιος, *Γενετική*, Τόμος Α΄, Εκδόσεις Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα 2001, σελ 15, 23-25
2. Λάμνησου Κ, *Ιατρική Γενετική*, Σταμούλης, Αθήνα 2004; 71-75

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Klug S.W, Cummings R.M, *Genetics: a Molecular Perspective*, Upper Saddle River: Prentice Hall 2003; page: 224
2. Mader Sulvia S, *Biology*, 6th Edition, McGraw-Hill publication, Dubuque, USA 1998; page: 172, 176-177, 180-182
3. Thompson M.W, McInnes R.R, Willard H.F, *Ιατρική γενετική*, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 2001; 59-61
4. Watson J, *Molecular Biology of the gene*, Pearson/Benjamin Cummings, San Francisco 2004; 7-8



ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ
ΜΗ ΜΕΝΔΕΛΙΚΗ
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ



Κεφάλαιο 4

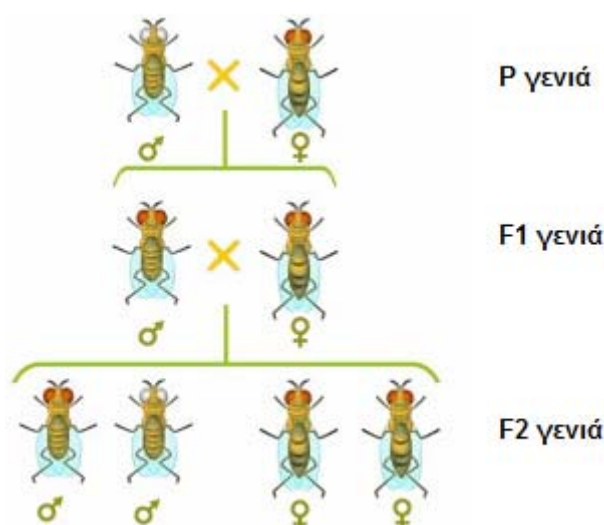
ΜΗ ΜΕΝΔΕΛΙΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

4.1 Χρωμοσωματική θεωρία της κληρονομικότητας

4.1.1 Φυλοσύνδετη κληρονομικότητα

Πύρω στα τέλη του 19^{ου} αιώνα και στις αρχές του 20^{ου}, οι επιστήμονες απέδειξαν πως τα άτομα κάθε είδους έχουν χαρακτηριστικό αριθμό χρωμοσωμάτων, ο οποίος ποικίλλει. Το 1902 ο Walter Sutton και ο Theodor Boveri διατύπωσαν, όπως έχει προαναφερθεί, τη **χρωμοσωματική θεωρία της κληρονομικότητας**, αφού μέσα από τις μελέτες τους διαπίστωσαν πως η μεταβίβαση των χρωμοσωμάτων από τη μια γενιά στην επόμενη, ακολουθεί σχεδόν παράλληλη πορεία με τη μεταβίβαση των γονιδίων. Ουσιαστικά λοιπόν, αναγνώρισαν τα χρωμοσώματα ως φορείς των γονιδίων. Η θεωρία αυτή, βρήκε στήριγμα στα αποτελέσματα των πειραμάτων που συνέδεαν την κληρονομική συμπεριφορά ορισμένων γονιδίων με τη μεταβίβαση των φυλετικών χρωμοσωμάτων (X και Y).

Το 1910 ο Thomas Hunt Morgan ανακοινώνει τα αποτελέσματα των μελετών του, που περιελάμβαναν διασταυρώσεις του εντόμου *Drosophila melanogaster* (φρουτόμυγα) και αφορούσαν τον τρόπο κληρονόμησης του γονιδίου που σχετίζεται με το χρώμα των ματιών. Ο Morgan, ακολουθώντας το παράδειγμα του Mendel, διασταύρωσε θηλυκά έντομα με κόκκινα μάτια, που είναι το κανονικό χρώμα των



Εικ.4.1 Φυλοσύνδετη κληρονομικότητα

ματιών, με ένα αρσενικό με άσπρα μάτια. Η F₁ γενιά αποτελούνταν από έντομα με

κόκκινα μάτια, δηλαδή από το επικρατές χαρακτηριστικό. Όταν όμως διασταύρωσε τους απογόνους της F_1 γενιάς μεταξύ τους διαπίστωσε ότι ενώ οι θηλυκοί απόγονοι είχαν όλοι κόκκινα μάτια, οι μισοί αρσενικοί είχαν κόκκινα και οι άλλοι μισοί άσπρα. Το αποτέλεσμα αυτό έδειχνε πως το γνώρισμα των ματιών εξαρτώνταν από το φύλο, αφού το εμφάνιζαν μόνο τα αρσενικά. Ακολούθησε μια διασταύρωση δοκιμής μεταξύ ενός θηλυκού απόγονου της F_1 γενιάς με το αρχικό αρσενικό με τα άσπρα μάτια. Το αποτέλεσμα ήταν απόγονοι και των δύο φύλων με κόκκινα και άσπρα μάτια σε μια αναλογία 1:1:1:1. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν οφείλονται στο ότι το γονίδιο που μεταβιβάζει το άσπρο χρώμα ματιών στη *Drosophila* βρίσκεται μόνο στο χρωμόσωμα X. Το γονίδιο αυτό ονομάζεται **φυλοσύνδετο** και ο τρόπος μεταβίβασής του **φυλοσύνδετη κληρονομικότητα**.

Στη φυλοσύνδετη κληρονομικότητα, τα αρσενικά με το υποτελές φυλοσύνδετο αλληλόμορφο εκδηλώνουν το υποτελές γνώρισμα, επειδή το Y χρωμόσωμα δεν φέρει το κανονικό αλληλόμορφο. Επίσης τα αρσενικά άτομα μεταβιβάζουν τα φυλοσύνδετα γονίδια τους στους θηλυκούς τους απογόνους και τα κληρονομούν από τη μητέρα τους. Από την άλλη, τα ετερόζυγα θηλυκά μεταβιβάζουν το φυλοσύνδετο αλληλόμορφο στους μισούς θηλυκούς και στους μισούς αρσενικούς απογόνους. (Λάμνησου Κ, 2004, Losos JB, et al 2008)

Όσον αφορά την ταξινόμηση της φυλοσύνδετης κληρονομικότητας, υπάρχουν επιστήμονες που υποστηρίζουν τον διαχωρισμό της σε επικρατή και υπολειπόμενη. (Thompson M.W, 2001) Κάποιοι από την άλλη θεωρούν ότι οι όροι αυτοί πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο στην αυτοσωμική κληρονομικότητα και στη φυλοσύνδετη να χρησιμοποιείται απλά ο όρος συνδεδεμένη με το X κληρονομικότητα. Μέσα από μελέτες αποδεικνύεται ότι κάποια συνδεδεμένα με το X νοσήματα δεν ακολουθούν τους κανόνες της επικρατούς και υπολειπόμενης κληρονομικότητας, με αποτέλεσμα αρσενικά άτομα να εμφανίζουν υψηλό δείκτη βαρύτητας της νόσου και θηλυκά άτομα χαμηλό. (Dobyns WB et al, 2004) Στην παρούσα εργασία η φυλοσύνδετη κληρονομικότητα θα εξεταστεί ως επικρατής και υπολειπόμενη.

4.1.2 Συνδεδεμένη με το X επικρατής κληρονομικότητα

Στην επικρατή φυλοσύνδετη κληρονομικότητα, ο συνδεδεμένος με το X φαινότυπος εκφράζεται στα ετερόζυγα θηλυκά άτομα, τα οποία κληρονομούν το γονίδιο από τον πατέρα, ενώ τα αρσενικά κληρονομούν σπάνια το χαρακτηριστικό.



Από την άλλη, όταν η μητέρα είναι ομόζυγη για το χαρακτηριστικό, επειδή έχει δύο Χ χρωμοσώματα, οι απόγονοί της θα εμφανίσουν το γνώρισμα σε αναλογία 1:1, ανεξαρτήτως φύλου. Κατά γενικό κανόνα, οι φυλοσύνδετοι επικρατείς φαινότυποι εμφανίζονται δυο φορές συχνότερα στα θηλυκά άτομα από ότι στα αρσενικά. Ωστόσο τα γνωρίσματα που κληρονομούνται με αυτό τον τρόπο, εκφράζονται ηπιότερα στα θηλυκά άτομα που έχουν ένα επιπλέον χρωμόσωμα για αντιστάθμιση, από ότι στα αρσενικά. (Thompson M W, 2001, Motulsky Vogel, 1997)

Ένα από τα κυριότερα χαρακτηριστικά που κληρονομούνται με αυτό τον τρόπο είναι η **υποφωσφαταιμική ραχίτιδα** (ραχίτιδα ανθεκτική στη βιταμίνη D), μια νόσος που χαρακτηρίζεται από ανικανότητα των νεφρικών σωληναρίων να επαναροφούν τα διηθημένα φωσφορικά άλατα. Η κλινική έκφραση της νόσου είναι ποικίλη και μπορεί να κυμαίνεται από ήπια διαταραχή μέχρι σοβαρή ραχίτιδα και/ή οστεομαλακία. Στα παιδιά, τα συμπτώματα που εκδηλώνονται συχνότερα περιλαμβάνουν το κοντό ανάστημα και την παραμόρφωση των άκρων. Επιπρόσθετα συμπτώματα της νόσου είναι η καθυστερημένη οδοντοφυΐα και η πρόωρη κρανιακή συνοστέωση. Τα περισσότερα συμπτώματα της νόσου θα εκδηλωθούν μετά από τους 6-12 μήνες ζωής. Το γονίδιο του οποίου οι μεταλλάξεις ευθύνονται για αυτή τη νόσο είναι το γονίδιο PHEX. Μάλιστα πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν πως η φαινοτυπική έκφραση της νόσου οφείλεται στις ανενεργές μεταλλάξεις του PHEX γονιδίου. (Drezner MK, 2000)

Μια άλλη συνδεδεμένη με το Χ επικρατής διαταραχή είναι η **ανεπάρκεια ορνιθινοτρανσκαρβαμυλάσης (OTC)**, μιας νόσου που σχετίζεται με διαταραχές του κύκλου της ουρίας. Στα αρσενικά άτομα η έλλειψη της OTC προκαλεί θανατηφόρα νεογνική υπεραμμωναιμία ενώ στα ετερόζυγα θηλυκά άτομα εκδηλώνεται με ποικίλα κλινικά συμπτώματα, τα οποία εκδηλώνονται τις πρώτες 24 -48 ώρες και μπορεί να περιλαμβάνουν από λήθαργο και εμέτους μέχρι οξεία ηπατική ανεπάρκεια, σπασμούς και κώμα. (Maillot F, Crenn P, 2007)

4.1.3 Συνδεδεμένη με το Χ υπολειπόμενη κληρονομικότητα

Σε αυτόν τον τύπο κληρονομικότητας όλα τα φαινομενικά υγιή ετερόζυγα θηλυκά άτομα είναι φορείς του χαρακτηριστικού και οι αρσενικοί απόγονοί τους κληρονομούν πάντα το χαρακτηριστικό αυτό και το εκφράζουν φαινοτυπικά. Οι θηλυκοί όμως απόγονοι, εκφράζουν το χαρακτηριστικό, μόνο εάν είναι ομόζυγοι ως

προς αυτό. Το χαρακτηριστικότερο παράδειγμα αυτού του τύπου κληρονομικότητας είναι η αιμοφιλία, μία διαταραχή που οφείλεται σε πολυμορφισμούς των γονιδίων των παραγόντων πήξεως και εκδηλώνεται με εύκολη και παρατεταμένη αιμορραγία. Μετάλλαξη του γονιδίου του παράγοντα VIII συνεπάγεται αιμοφιλία τύπου Α, ενώ μετάλλαξη του γονιδίου του παράγοντα ΙΧ αιμοφιλία τύπου Β. Εάν ένα αρσενικό άτομο που νοσεί, διασταυρωθεί με ένα φυσιολογικό θηλυκό οι αρσενικοί απόγονοι είναι φυσιολογικοί και οι θηλυκοί είναι φορείς της νόσου. Εάν ο θηλυκός φορέας διασταυρωθεί με φυσιολογικό αρσενικό, μόνο οι αρσενικοί απόγονοι έχουν πιθανότητα 50% να εμφανίσουν το νόσημα. (Thompson MW, 2001, Bowen DJ, 2002)

4.1.4 Συνδεδεμένη με το Y κληρονομικότητα

Εκτός, όμως από τα γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα X, υπάρχουν και γονίδια που βρίσκονται μόνο στο Y χρωμόσωμα και ονομάζονται **ολανδρικά γονίδια**. Τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τα ολανδρικά γονίδια, αφορούν τα γνωρίσματα που διαφοροποιούν τα αρσενικά άτομα από τα θηλυκά καθώς και τη σπερματογένεση. Οι διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα οφείλονται πρωτίστως στις στεροειδής ορμόνες που διαφοροποιούνται κατά την ανάπτυξη και ενηλικίωση των ατόμων και ειδικότερα στα υψηλά επίπεδα ανδρογόνων, η σύνθεση των οποίων κωδικοποιείται από το SRY γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα Y. Τελευταίες μελέτες σε ποντίκια, απέδειξαν πως ακόμα και η επιθετική συμπεριφορά που συνήθως παρατηρείται στα αρσενικά άτομα οφείλεται σε γονίδια, εκτός του SRY, που βρίσκονται στο Y χρωμόσωμα. (Λάμνησου Κ, 2004, Gatewood JD et al. 2006)

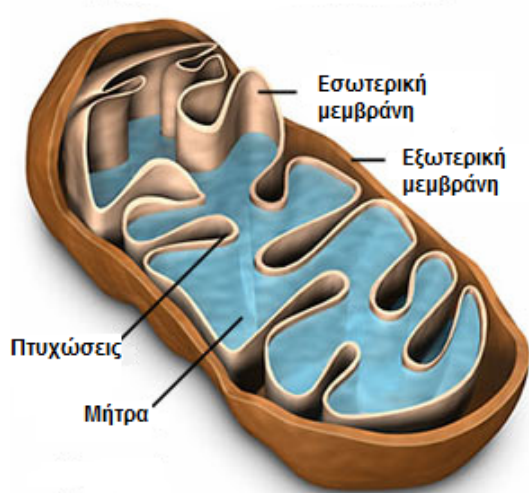
Πολλές φορές ο διαχωρισμός ανάμεσα στα φυλοσύνδετα και στα **φυλοπεριορισμένα** ή **φυλοελεγχόμενα** γονίδια μπορεί να προκαλέσει σύγχυση. Φυλοπεριορισμένα είναι τα γονίδια τα οποία ελέγχουν γνωρίσματα, η έκφραση των οποίων εξαρτάται από την ύπαρξη ή μη, κάποιων ορμονών. Τα γονίδια αυτά ελέγχουν χαρακτηριστικά όπως η ανδρική τριχοφυΐα και η διαφορετική εναπόθεση λίπους στο σώμα. Από την άλλη, κάποια χαρακτηριστικά κληρονομούνται ως αυτοσωμικά επικρατή στα αρσενικά άτομα και ως αυτοσωμικά υπολειπόμενα στα θηλυκά. Έτσι τα θηλυκά πρέπει να έχουν ομόζυγο γονότυπο για να εκφράσουν το χαρακτηριστικό. Η παραπάνω κατάσταση οφείλεται στα φυλοπεριορισμένα γονίδια. Χαρακτηριστικό παράδειγμα φυλοπεριορισμένου χαρακτηριστικού είναι η αλωπεκίαση, η οποία στην τυπική της μορφή είναι κληρονομική. (Thompson M W, 2001, Jorde LB et al 1999)



4.2 Μιτοχονδριακή κληρονομικότητα

4.2.1 Δομή και λειτουργία των μιτοχονδρίων

Οι πρώτες αναφορές στα μιτοχόνδρια έγιναν πριν από 150 χρόνια ενώ το όνομά τους χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά πριν από 100 χρόνια. Η λέξη μιτοχόνδριο προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις μίτος (νήμα, κλωστή) και χόνδρος (κόκκος). Η κυριότερη λειτουργία των μιτοχονδρίων είναι η παραγωγή ενέργειας στο κύτταρο, μέσω της διαδικασίας της οξειδωτικής φωσφορλίωσης, η οποία περιλαμβάνει το μεταβολισμό των βιολογικών μακρομορίων που προσλαμβάνονται με τις τροφές. Έτσι τα κύτταρα με τη βοήθεια των μιτοχονδρίων, διασπούν τους υδατάνθρακες και τα λίπη, συνθέτοντας μόρια τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) μέσω του ενζύμου ATP – συνθετάση. Συνεπώς, τα οργανίδια αυτά σωστά έχουν χαρακτηριστεί ως «εργοστάσια παραγωγής ενέργειας» των κυττάρων.



Τα μιτοχόνδρια είναι οργανίδια με σφαιρικό σχήμα ή σχήμα ράβδου και απαντώνται κατά χιλιάδες στα ανθρώπινα κύτταρα. Αποτελούνται από μια εσωτερική και μια εξωτερική μεμβράνη οι οποίες οριοθετούν δύο εσωτερικά διαμερίσματα. Ο χώρος που περικλείει η εσωτερική μεμβράνη ονομάζεται **θεμέλια ουσία ή μήτρα (matrix)**. Ο χώρος μεταξύ των

μεμβρανών καλείται **μεσομεμβρανικός ή ενδομεμβρανικός**. Η εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων εμφανίζει πτυχές και με τον τρόπο αυτό αυξάνει η επιφάνειά της και μέσα σ' αυτή βρίσκονται τα ένζυμα της αναπνευστικής αλυσίδας, όπου μεταφέρονται τα ηλεκτρόνια των ανηγμένων συνενζύμων, με τελικό αποδέκτη το οξυγόνο. Η θεμέλια ουσία περιέχει επίσης πολλά πανομοιότυπα αντίγραφα του μιτοχονδριακού DNA (mtDNA) του γονιδιώματος, ειδικά μιτοχονδριακά ριβοσώματα, tRNAs, και διάφορα ένζυμα που απαιτούνται για την έκφραση των μιτοχονδριακών γονιδίων.

Η παρουσία του DNA στα μιτοχόνδρια αποδείχθηκε μόλις το 1963, με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Το ανθρώπινο μιτοχονδριακό DNA (mtDNA) είναι ένα δίκλωνο κυκλικό μόριο. Οι δύο αλυσίδες έχουν μια ασυνήθιστη

ασυμμετρία στη σύνθεση των βάσεων τους. Η μία αλυσίδα (H) είναι πλούσια σε πουρίνες (Αδενίνη-Γουανίνη), ενώ η άλλη (L) είναι πλούσια σε πυριμιδίνες (Κυτοσίνη- Θυμίνη). Η mtDNA νουκλεοτιδική ακολουθία εξελίσσεται 6 έως 17 φορές ταχύτερα απ' ό,τι η ακολουθία του πυρηνικού DNA. Επίσης τα μιτοχόνδρια είναι τα μοναδικά οργανίδια του κυττάρου που βρίσκονται υπό τον έλεγχο δύο γενετικών συστημάτων, του DNA και του mtDNA. (Dimauro S, Davidzon G, 2005) Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της μιτοχονδριακής κληρονομικότητας είναι η μητρική κληρονόμησή του. Τα ωάρια περιέχουν μεγάλο αριθμό μιτοχονδρίων, ενώ το σπέρμα ελάχιστα, τα οποία δεν μπορούν να μεταβιβαστούν στους απογόνους. Έτσι κάθε μητέρα μεταβιβάζει το μιτοχονδριακό DNA της σε όλους τους απογόνους της, ανεξάρτητα από το φύλο τους. Μόνο όμως οι θηλυκοί απόγονοί της θα το μεταβιβάσουν και αυτοί με τη σειρά τους. (Thompson M W, 2001)

4.2.2 Μιτοχονδριακές διαταραχές.

Οι μιτοχονδριακή ανωμαλίες συμβαίνουν σε μια μεγάλη ποικιλία εκφυλιστικών διαταραχών, στη γήρανση και στον καρκίνο. Οι κυριότερες διαταραχές που συνδέονται με την μιτοχονδριακή κληρονομικότητα είναι:

A. Μιτοχονδριακές διαταραχές οφειλόμενες σε μονές ελλείψεις mtDNA, διπλασιασμούς ή ελλείψεις και διπλασιασμούς.

Σύνδρομο Kearns-Sayre: Μια βαθμιαία πολυσυστηματική νόσος με πρόωρη εκδήλωση των συμπτωμάτων που περιλαμβάνουν, οφθαλμοπληγία, καρδιακή μυοπάθεια, κώφωση και αταξία.

Χρόνια προοδευτική οφθαλμοπληγία, που αποτελεί μια ηπιότερη μορφή του συνδρόμου *Kearns-Sayre*. Εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία, οι μύες επηρεάζονται λιγότερο ενώ τα άλλα συστήματα (π.χ. καρδιά) δεν εμπλέκονται.

Σύνδρομο Pearson που χαρακτηρίζεται από σιδηροβλαστική αναιμία, συνοδευόμενη από ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία και εξωκρινή παγκρεατική δυσλειτουργία

B. Μιτοχονδριακές διαταραχές οφειλόμενες σε σημειακές μεταλλάξεις των πρωτεϊνικών γονιδίων



Σύνδρομο Leigh, όπου η αναλογία το μεταλλαγμένου mtDNA είναι πολύ υψηλή (90-95%) και χαρακτηρίζεται από υποξεία βρεφική νεκρωτική εγκεφαλομυελοπάθεια.

Νόσος του Leber, μια κληρονομική οπτική νευροπάθεια που εκφράζεται ως οξεία αμφοτερόπλευρη απώλεια της κεντρικής οράσεως και εμφανίζεται κυρίως σε αρσενικά άτομα.

C. Μιτοχονδριακές διαταραχές οφειλόμενες σε σημειακές μεταλλάξεις του tRNA και rRNA

Σύνδρομο MELAS . Ο ορισμός της νόσου προέρχεται από τα αρχικά του Mitochondrial, Encefalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke like event. Χαρακτηρίζεται από εγκεφαλικού τύπου επεισόδια. Η κλινική εικόνα του συνδρόμου περιλαμβάνει επεισόδια ημικρανιών, κεφαλαλγίας, μείωση ακοής, και ψυχιατρικά προβλήματα. Η συχνότητα της νόσου διεθνώς υπολογίζεται σε 16,3/100.000 γεννήσεις. (Thompson M W, 2001, Houshman M, 2003)



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΤΕΤΑΡΤΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Λάμνησου Κ, Ιατρική Γενετική, Σταμούλης, Αθήνα 2004, σελ. 89-93

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bowen DJ, Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights, *Journal of Clinical Pathology: Molecular Pathology*, 2002 Feb; 55(1):1-18
2. Dimauro S, Davidzon G, Mitochondrial DNA and disease, *Annals of medicine*, 2005; 37(3), :222-32
3. Drezner MK. PHEX gene and hypophosphatemia, *Kidney International*, 2000 Jan; 57(1):9-18
4. Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN, Chan AS, Ho AW, Ting NT, Oosterwijk JC, Ober C, Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked, *American journal of medical genetics*, 2004 Aug 30; 129A(2):136-43
5. Gatewood JD et al. Sex chromosome complement and gonadal sex influence aggressive and parental behaviors in mice. *The Journal of Neuroscience*, 2006 Feb; 26(8):2335–2342
6. Houshman M, Mitochondrial DNA mutations, Pathogenicity and Inheritance, *Iranian Journal of Biotechnology*, 2003 Jan; 1(1):1-18
7. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL, *Medical Genetics*, Mosby, St. Louis 1999; 102
8. Losos JB, Mason KA, Singer SR, Raven PH, Johnson JB, *Biology*, McGraw-Hill Publications , Boston 2008; 238-239
9. Maillot F, Crenn P, *Rev Neurol*, 2007 Oct; 163(10):897-903
10. Motulsky Vogel, *Human Genetics- Problems and Approaches*, 3rd Edition, Springer Publications, Berlin 1997; 138
11. Thompson M.W, McInnes R.R, Willard H.F, *Ιατρική γενετική*, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 2001; 80-103



ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ
ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ



Κεφάλαιο 5

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

5.1 Ταξινόμηση Ασθενειών

Εκτιμάται ότι κάθε άνθρωπος έχει 50.000 με 100.000 διαφορετικά γονίδια. Διαφοροποιήσεις αυτών των γονιδίων, ή συνδυασμών αυτών, έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση γενετικών ασθενειών.

Πριν γίνει ανάλυση των γενετικών ασθενειών θα προσεγγιστούν οι έννοιες της «υγείας», της «νόσου» και του «ασθενή». Αρχικά σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας «η υγεία είναι η πλήρης σωματική, ψυχική και κοινωνική ευεξία του ατόμου και όχι απλά η έλλειψη κάποιας νόσου ή αναπηρίας». Συνεπώς «η νόσος είναι κάθε μορφολογική ή λειτουργική εκτροπή από την κατάσταση που εξασφαλίζει σε ένα άτομο πλήρη σωματική, ψυχική και κοινωνική ευεξία». Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά τον ορισμό της Π.Ο.Υ. παρατηρήθηκε ότι η υγεία είναι ένα δυναμικό εναλλασσόμενο φαινόμενο και ο άνθρωπος εκλαμβάνεται ως μία βιοψυχο-κοινωνική οντότητα. Ο Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας (Άρθρο 1, παρ. 4) στην έννοια ασθενής προσδιορίζει κάθε χρήστη των υπηρεσιών υγείας.

Ο όρος γενετικές ασθένειες αναφέρεται σε παθήσεις που οφείλονται είτε σε μεταλλάξεις γονιδίων είτε σε αποκλίσεις από τον φυσιολογικό καρυοτυπο. (Βιδάλης Τ, Μανωλάκου Κ, www.bioethics.gr) Γενικά υπάρχουν δύο ταξινομήσεις των γενετικών νοσημάτων. Σύμφωνα με την πρώτη, η οποία είναι και η επιστημονικά επικρατέστερη, οι ασθένειες αυτές ταξινομούνται σε 3 κατηγορίες, ενώ σύμφωνα με την Διεθνή Επιτροπή Βιοηθικής της Unesco υπάρχουν 5 ειδών γενετικά νοσήματα.

Αναλυτικότερα, η πρώτη ταξινόμηση έχει ως εξής:

1. **Χρωμοσωμικές διαταραχές** (chromosome disorders), στις οποίες ολόκληρο το χρωμόσωμα ή ένα τμήμα αυτού υφίσταται αντιγραφή, έλλειψη ή κάποια άλλη μετατροπή. Οι χρωμοσωματικές ανωμαλίες διαιρούνται σε εκείνες που αφορούν τον αριθμό των χρωμοσωμάτων, συνήθως πρόκειται για ένα υπεράριθμο χρωμόσωμα, και εκείνες που αφορούν τη δομή τους, όπου μία ή περισσότερες χρωμοσωματικές τμήσεις καθορίζουν την απώλεια ή την ανακατάταξη χρωμοσωματικού υλικού. (Κριάρη – Κατράνη, 1999) Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες ευθύνονται για ένα σημαντικό τμήμα των γενετικών ασθενειών και συναντώνται περίπου σε 1/150 γεννήσεις. Υπολογίζεται ότι στο 50% των αποβολών του πρώτου



τριμήνου της κύησης ανευρίσκεται κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία και το 2% περίπου όλων των νεογνών φέρουν χρωμοσωμική ανωμαλία ή μονογονιδιακό νόσημα. Επίσης έχει υπολογισθεί ότι οι γενετικές μαζί με τις συγγενείς ανωμαλίες καλύπτουν το 30% των εισαγωγών στα παιδιατρικά νοσοκομεία και το 40-50% των θανάτων της παιδικής ηλικίας. Οι διαταραχές αυτές συνήθως κληρονομούνται από τον πατέρα ή μπορεί ακόμα και να παρουσιαστούν χωρίς να υπάρχει οικογενειακό ιστορικό.

Οι χρωμοσωμικές διαταραχές συνήθως οφείλονται σε:

Ανευπλοειδία, δηλαδή σε ύπαρξη λιγότερων (μονοσωμία) ή περισσότερων (τρισωμία) χρωμοσωμάτων σε σχέση με το φυσιολογικό.

Διαγραφή, στην οποία υπάρχει έλλειψη ενός τμήματος του χρωμοσώματος ή ακόμα και τμήματος του κώδικα DNA.

Αναστροφή, η οποία περιλαμβάνει την αναστροφή ενός τμήματος χρωμοσώματος σε σχέση με την κανονική του διάταξη. Οι αναστροφές προκύπτουν όταν σε δυο θέσεις ενός χρωμοσώματος που βρίσκονται κοντά η μία στην άλλη συμβούν ρήγματα και μετά κολλήσουν τα διαφορετικά άκρα.

Μετατόπιση, κατά την οποία ένα τμήμα του χρωμοσώματος υπόκειται σε μια αναδιάρθρωση από μία θέση σε άλλη (ένθετη μετατόπιση) ή σε ανταλλαγή χρωμοσωματικών τμημάτων μεταξύ μη ομόλογων χρωμοσωμάτων.

Χαρακτηριστικότερο παράδειγμα χρωμοσωμικής διαταραχής αποτελεί το **σύνδρομο Down**, το οποίο οφείλεται στην τρισωμία 21, δηλαδή στην ύπαρξη 3 χρωμοσωμάτων στην θέση 21 αντί για 2. Εμφανίζεται με συχνότητα 1/700 γεννήσεις ζώντων παιδιών και ο κίνδυνος εμφάνισής της αυξάνεται με την ηλικία της μητέρας. Το σύνδρομο Down χαρακτηρίζεται από ευρύ φάσμα σωματικής και διανοητικής καθυστέρησης, ενδοκαρδιακές ανωμαλίες καθώς και διαταραχές του ανοσοποιητικού και αιμοποιητικού συστήματος. (Thompson M.W, 2001, Gelehrter T.D, Collins F.S, 1998)

2. **Μονογονιδιακές διαταραχές ή μενδελιανές διαταραχές** (single-gene disorders), υπεύθυνες για τις οποίες είναι κάποιες τροποποιήσεις ενός μόνο γονιδίου. Περισσότερες από 10. 000 ανθρώπινες ασθένειες προκαλούνται από μονογονιδιακές ανωμαλίες. Δεδομένου ότι μόνο ένα γονίδιο εμπλέκεται σε κάθε περίπτωση, αυτές οι ασθένειες έχουν γενικά απλό πρότυπο κληρονομικότητας στην οικογενειακή γενεαλογία. Οι διαταραχές αυτές ονομάζονται και μενδελιανές, λόγω του ότι η



μεταβίβαση των διαταραχών πραγματοποιείται με βάση τους μενδελικούς νόμους της κληρονομικότητας, όπως διατυπώθηκαν από τον Gregor Mendel, ως προς τη διασπορά του νοσήματος και το σταθερό και συγκεκριμένο τρόπο μεταβίβασης ανάμεσα στους απογόνους μιας οικογένειας. Αυτό σημαίνει ότι μπορούν να ανιχνευθούν μέσω των οικογενειακών ιστορικών και η εμφάνισή τους σε νεότερες γενιές μπορεί να προβλεφθεί μέσω της γενετικής συμβουλευτικής. Η ελαττωματική μορφή του γονιδίου που είναι υπεύθυνη για την ασθένεια είναι γνωστή ως μεταλλαγμένο αλληλόμορφο.

Οι μονογονιδιακές διαταραχές μπορούν να χωριστούν σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο με τον οποίο μεταδίδεται από γενιά σε γενιά, εάν και στις δύο περιπτώσεις αιτία είναι ένα καθοριστικό σφάλμα στη γενετική πληροφορία. Ορισμένες από αυτές χαρακτηρίζονται ως επικρατούσες μονογονιδιακές διαταραχές, διότι απαιτείται μόνο ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο για να μεταβιβαστεί η ασθένεια στον απόγονο. Άλλες ασθένειες χαρακτηρίζονται ως υπολειπόμενες επειδή και τα δύο αντίγραφα του γονιδίου πρέπει να είναι ελαττωματικά, προκειμένου να κληρονομηθεί η ασθένεια. Οι υπολειπόμενες διαταραχές συχνά απουσιάζουν για ολόκληρες γενιές γιατί τα μεταλλαγμένα αλληλόμορφα δεν μπορούν να εκφραστούν, όταν ένα φυσιολογικό αλληλόμορφο είναι επίσης παρόν. Έτσι έχουμε την ύπαρξη φορέων της νόσου, οι οποίοι δεν νοσούν αλλά μπορούν να μεταβιβάσουν τη διαταραχή στους απογόνους τους. Πολλές μονογονιδιακές διαταραχές μπορεί να επηρεάζουν τα δύο φύλα εξίσου. Ωστόσο, όταν το ελαττωματικό γονίδιο ανευρίσκεται στο χρωμόσωμα X, οι διαταραχές αυτές έχουν την τάση να εμφανίζονται συχνότερα στους άντρες (συνδεδεμένες με το X ασθένειες ή X-φυλοσύνδετα νοσήματα). Οι κυριότερες ασθένειες που συγκαταλέγονται σε αυτή την κατηγορία είναι η κυστική ίνωση και η αιμορροφιλία. Η κυστική ίνωση (CF) είναι μια συνήθης γενετική (κληρονομική) πάθηση, που αρχικά επηρεάζει το αναπνευστικό και πεπτικό σύστημα των παιδιών των νεαρών ενηλίκων και είναι η συχνότερη μονογονιδιακή νόσος. Η αιμορροφιλία είναι μια διαταραχή της πήκτικότητας του αίματος και η συχνότητα εμφάνισής της εκτιμάται ότι είναι 30 με 40 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο κατοίκους. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν και οι μιτοχονδριακές διαταραχές στις οποίες οφείλεται ένας μικρός αριθμός ασθενειών και οφείλονται σε αλλαγές του μικρού κυτταροπλασματικού μιτοχονδριακού χρωμοσώματος. (Thompson M.W, 2001, Pollard T, 2004)



3. Πολυπαραγοντικές διαταραχές (multifactorial inheritance) οι οποίες οφείλονται σε συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η ακτινοβολία, διάφορα φάρμακα, η διατροφή και οι καθημερινές συνήθειες. Οι πολυπαραγοντικές ασθένειες τείνουν να επανεμφανίζονται στις οικογένειες, αλλά δεν παρουσιάζουν τα χαρακτηριστικά γενεαλογικά πρότυπα των μονογονιδιακών νοσημάτων. Οι πολυπαραγοντικές διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν με τη γέννηση του παιδιού, μπορεί όμως και να εμφανιστούν στην ενήλικη ζωή του. (Thompson M.W, 2001, Pollard T, *Cell Biology*, Saunders , Philadelphia 2004: 235-237)

Διαταραχή	Συχνότητα	Χαρακτηριστικά
<u>Χρωμοσωματικές διαταραχές</u>		
Σύνδρομο Down	1/700 έως 1/1.000	Τρισωμία 21, διανοητική και σωματική καθυστέρηση με συνοδεία παθολογικών διαταραχών, ο κίνδυνος αυξάνεται με την ηλικία της μητέρας
Σύνδρομο Klinefelter	1/1.000 σε αρσενικά άτομα	Στείρα άτομα με μερικά θηλυκά χαρακτηριστικά
Σύνδρομο Turner	1/5.000 έως 1/10.000 θηλυκά άτομα	Μονοσωμία του Χ, στείρα θηλυκά άτομα με σωματική και διανοητική καθυστέρηση.
Σύνδρομο Prader – Willi	1/10.000 έως 1/25.000	Δυσμορφικό σύνδρομο με παχυσαρκία και εμφανή διαταραχή των νοητικών λειτουργιών, κληρονομείται από τον πατέρα
Σύνδρομο XXX	1/1.000 θηλυκά άτομα	Ανωμαλία στον καρυότυπο, μαθησιακές δυσκολίες, στειρότητα
Σύνδρομο XYY	1/1.000 αρσενικά άτομα	Ανωμαλία στον καρυότυπο, προβλήματα συμπεριφοράς
<u>Μονογονιδιακές διαταραχές</u>		



Κυστική ίνωση	1/2.000 έως 1/4.000 σε ορισμένους πληθυσμούς της Καυκάσιας φυλής, πολύ σπάνια στους Ασιάτες	Επηρεάζει τους εξωκρινείς αδένες του παγκρέατος, του ήπατος και των πνευμόνων, το πρώτο γονίδιο που προσδιορίστηκε χωρίς να γνωρίζουμε εκ των προτέρων την ανωμαλία, αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή
Οικογενής υπερχοληστερολαιμία	1/500	Υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και ιδιαίτερα της LDL και πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο με αυξημένη συχνότητα σταφανιαίας νόσου, αυτοσωματική επικρατής διαταραχή
Σύνδρομο εύθραυστου X	1/1.500 αρσενικά άτομα 1/2.500 θηλυκά άτομα	Νόσος με ποικίλες σωματικές, πνευματικές (διανοητική καθυστέρηση), ψυχικές διαταραχές, συνδεδεμένη με χρωμόσωμα X
Αιμορροφιλία A	1/10.000 άτομα	Διαταραχή της πήκτικότητας του αίματος, μεταβιβάζεται από τη μητέρα στους γιούς σχεδόν πάντα, συνδεδεμένη με χρωμόσωμα X
Νόσος Huntington	1/20.000, πολύ υψηλότερη σε μερικούς μικρούς και απομονωμένους πληθυσμούς	Νευροεκφυλιστική πάθηση με εμφάνιση σε μεγάλη ηλικία, χορειακές κινήσεις συνοδευόμενες από έκπτωση των πνευματικών λειτουργιών, το πρώτο γονίδιο που εντοπίστηκε σε χρωματόσωμα με γενετική ανάλυση σύνδεσης, αυτοσωματική επικρατής διαταραχή
Μυϊκή δυστροφία Duchenne	1/3.500	Έλλειψη της πρωτεΐνης



		δυστροφία, χαρακτηρίζεται από εκφύλιση των μυών και αδυναμία, μπορεί να συνοδεύεται από νοητική καθυστέρηση, συνδεδεμένη με χρωμόσωμα X
Μυοτονική δυστροφία	1/7.000 έως 1/20.000	Περιλαμβάνει εκδηλώσεις από τους σκελετικούς και λείους μυς, τους οφθαλμούς, το ενδοκρινικό σύστημα και το κεντρικό νευρικό σύστημα, παρουσιάζει ποικιλία στην ηλικία εμφάνισης και στη σοβαρότητα, ασθενείς έχουν συνήθως προσβεβλημένη μητέρα, αυτοσωματική επικρατής διαταραχή
Νευροϊνώματωση	1/3.000 έως 1/5.000	Νευροδερματική νόσος με συμπτώματα όπως καφέ κηλίδες, αμαρτώματα στην ίριδα, νευροϊνώματα, δυσπλασίες των οστών και ψευδαρθρώσεις στα μακρά οστά, αυτοσωματική επικρατής διαταραχή
Φαινυλκετονουρία	1/10.000, συχνότερη στη δυτική Ευρώπη	Είναι αποτέλεσμα ανεπάρκειας του ενζύμου υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης που μετατρέπει τη φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη, και έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση της φαινυλαλανίνης που ασκεί τοξική δράση ιδίως στον εγκέφαλο, χαρακτηρίζεται από πνευματική καθυστέρηση, σπασμούς και μικροκεφαλία, αυτοσωματική υπολειπόμενη



		διαταραχή
Ρετινοβλάστωμα	1/20.000	Νεοπλασματική ασθένεια που δημιουργείται από ανώριμα αμφιβληστροειδικά κύτταρα, είναι ο πιο κοινός πρώιμος ενδοφθalmικός όγκος (καρκίνος) οφθαλμού της παιδικής ηλικίας, ο στραβισμός και η λευκοκορία είναι τα πιο συχνά συμπτώματα
Θαλασσαιμία	1/50 έως 1/100, η πιο συχνή μονογονιδιακή νόσος, παρουσιάζεται σε περιοχές όπου ενδημεί η ελονοσία, πιο συχνή στη Μεσόγειο και στη νότια Ασία	Αναιμία οφειλόμενη σε χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων, στις σοβαρές μορφές χαρακτηρίζεται από διόγκωση του σπλήνα και από μογγολισμό
Σύνδρομο MELAS	Σπάνια	Χαρακτηρίζεται από εγκεφαλικού τύπου επεισόδια. Η κλινική εικόνα του συνδρόμου περιλαμβάνει επεισόδια ημικρανιών, κεφαλαλγίας, μείωση ακοής, και ψυχιατρικά προβλήματα
<u>Πολυπαραγοντικές διαταραχές</u>		
Πυλωρική στένωση	1/300	Στένωση του τελευταίου τμήματος του στομάχου με συμπτώματα από το γαστρεντερικό
Στεφανιαία νόσος	Ετερογενής συχνότητα, στους	1/15 Πολλαπλές αιτίες, συμπεριλαμβανομένης της γενετικής προδιάθεσης



	δυτικοευρωπαϊκούς πληθυσμούς	
Καρκίνος	1/3 (με εξαίρεση καρκίνο δέρματος)	
Αλκοολισμός	1/10	
Νόσος Alzheimer	1/10	Χαρακτηρίζεται από έκπτωση των νοητικών λειτουργιών και εμφανίζεται σε ηλικίες <65 ετών
Νόσος Parkinson	1/500	Τρόμος ηρεμίας, βραδυκινησία, ακαμψία και αστάθεια
Σακχαρώδης Διαβήτης (I και II)	1/10	Διαταραχή του μεταβολισμού που χαρακτηρίζεται από αυξημένη γλυκόζη αίματος λόγω μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης ή μειωμένης δράσης και συνδυάζεται με μακροχρόνια βλάβη, και δυσλειτουργία διαφόρων οργάνων π.χ οφθαλμών, των νεφρών, των νεύρων, της καρδιάς και των αρτηριών

(Thompson M.W, 2001, Jorde, Carey, Bamshad, White, 1999)

Το δεύτερο είδος κατηγοριοποίησης των γενετικών νοσημάτων είναι αυτό που προτείνει η Διεθνής Επιτροπή Βιοηθικής της Unesco. Η συγκεκριμένη ταξινόμηση δεν χαρακτηρίζεται από απόλυτη επιστημονική ακρίβεια επειδή ορισμένα από τα νοσήματα θα μπορούσαν να ανήκουν σε περισσότερες από μία κατηγορίες. Η ταξινόμηση αυτή, όμως, έχει ως στόχο να επισημάνει αφενός τη διαφορετική σημασία και συνέπειες που έχει η κάθε γενετική εξέταση και η εκτίμηση κινδύνου για το άτομο ανάλογα με την ασθένεια και αφετέρου τις διάφορες βιοηθικές διαστάσεις.

Η ταξινόμηση έχει ως εξής:



- 1. Θανατηφόρα ή σοβαρά νοσήματα.** Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν το σύνδρομο Down, η αχονδροπλασία (π.χ. νανισμός), η κυστική ινώδης νόσος, η νόσος Gaucher τύπου II, οι βλεννοπολυσακχαριδώσεις και η νόσος Tay Sachs. Σύμφωνα με την Διεθνή Επιτροπή Βιοηθικής της Unesco τα ζητήματα που προκύπτουν σχετίζονται με την πρόληψη και συγκεκριμένα με την προεμφυτευτική και την προγεννητική διάγνωση. Οι μέλλοντες γονείς βρίσκονται αντιμέτωποι με το δίλημμα να γεννηθεί το παιδί ή όχι επειδή η πάθησή του δεν θα είναι συμβατή με το είδος της ζωής το οποίο οι ίδιοι οι γονείς επιθυμούν. Επίσης, ένα άλλο βιοηθικό θέμα που σχετίζεται με τα θανατηφόρα / σοβαρά νοσήματα και εγείρει σοβαρούς βιοηθικούς προβληματισμούς είναι ο πληθυσμιακός ανιχνευτικός έλεγχος.
- 2. Ιάσιμα κληρονομικά νοσήματα.** Πρόκειται για νοσήματα όπως η φαινυλοκετονουρία, η γαλακτοζαιμία και η αιμορροφιλία. Σε αυτή την κατηγορία δίνεται σημασία στην ανακάλυψη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων και στα προβλήματα που προκαλούν οι νέες αυτές θεραπευτικές στρατηγικές.
- 3. Όψιμα εμφανιζόμενα κληρονομικά νοσήματα.** Σε αυτή την κατηγορία συναντούνται η νόσος του Huntington, η νόσος του Alzheimer, η μυοτονική δυστροφία και η οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Χαρακτηριστικά γνωρίσματα αυτών των νοσημάτων είναι η μη ίαση καθώς και η όψιμη εμφάνιση της ασθένειας κατά την τρίτη ή την τέταρτη δεκαετία της ζωής του φορέα, ο οποίος πριν την εκδήλωση των πρώτων συμπτωμάτων απολαμβάνει μία φυσιολογική ζωή. Τα βασικά ερωτήματα που προκύπτουν είναι εάν και σε ποιες περιπτώσεις δικαιολογείται η προσυμπτωματική διάγνωση, ποιοι θα έχουν πρόσβαση στη γενετική πληροφορία, τι συνέπειες προκαλεί η αποκάλυψη της θετικής γενετικής πληροφορίας στην μετέπειτα ζωή του φορέα και στην οικογένειά του.
- 4. Νοσήματα με προδιαθεσικά γονίδια.** Γνωστές ασθένειες περιλαμβάνονται σε αυτή την κατηγορία όπως η σπονδυλοαρθρίτιδα, ο καρκίνος και η σχιζοφρένεια. Ένα ζήτημα που προκύπτει είναι ότι για την εκτίμηση των πιθανοτήτων νόσησης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εκτός από τους γενετικούς παράγοντες κι άλλες παράμετροι, όπως ο τρόπος ζωής του ατόμου ή η επίδραση του περιβάλλοντος. Η συμμετοχή όμως αυτών των διαφόρων

ενοχοποιητικών παραγόντων προκαλεί το ερώτημα εάν η ύπαρξη πιθανότητας εμφάνισης της νόσου είναι σχετική ή εάν συνιστά πραγματική πληροφορία έτσι ώστε να ληφθούν προληπτικά μέτρα όσον αφορά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

5. **Πολυπαραγοντικά νοσήματα.** Ο διαβήτης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα σχετίζονται με την ύπαρξη γονιδίων. Όμως ο πολυπαραγοντικός χαρακτήρας τους καθιστά ιδιαίτερα δύσκολη την εκτίμηση εμφάνισης της ασθένειας σε ένα άτομο στο μέλλον.

5.2 Ποσοστά γενετικών νοσημάτων

Η εκτίμηση για την συχνότητα εμφάνισης των γενετικών νοσημάτων στον γενικό πληθυσμό είναι μία ιδιαίτερος χρήσιμη πληροφορία και διαδικασία γιατί συμβάλλει στον σχεδιασμό προγραμμάτων πρόληψης καθώς και στην δημόσια υγεία. Τέτοιες προσπάθειες έχουν γίνει στο παρελθόν από επιστήμονες διαφόρων χωρών. Ο ιδιαίτερος χαρακτήρας, όμως, των γενετικών νοσημάτων σε συνάρτηση με τις διαφορετικές παρατηρήσεις και ταξινομήσεις των επιστημόνων είχε ως συνέπεια οι εκτιμήσεις των συχνοτήτων εμφάνισης να μην είναι απολύτως συγκρίσιμες.

Σε αυτό το σημείο θα παραθέσουμε τα αποτελέσματα μίας ενδεικτικής έρευνας έτσι ώστε να αποτυπωθεί η συχνότητα εμφάνισης των διαφόρων γενετικών νοσημάτων. Σύμφωνα με μία μελέτη που διήρκεσε περίπου 40 έτη και στηρίχθηκε στη γέννηση ενός εκατομμυρίου ζώντων βρεφών, ποσοστό μεγαλύτερο από το 5% των ατόμων ηλικίας κάτω των 25 ετών εμφάνισαν τα πρώτα συμπτώματα κάποιας γενετικής διαταραχής μονογονιδιακής προέλευσης. Η κατανομή των συχνοτήτων εμφάνισης ανά ασθένεια, έτσι όπως προέκυψε από την συγκεκριμένη μελέτη, έχει ως εξής:

Κατηγορία	Συχνότητα %
Μονογονιδιακή	
Αυτοσωματικές επικρατείς	0,14
Αυτοσωματικές υπολειπόμενες	0,17
Συνδεδεμένες με το χρωμόσωμα X	0,05
Σύνολο μονογονιδιακών	0,36
Χρωματοσωματική	0,19



Πολυπαραγοντική	
Συγγενείς	2,3
Άλλου είδους	2,4
Σύνολο πολυπαραγοντικών	4,7
Μη ταξινομημένο γενετικό νόσημα	0,12
ΣΥΝΟΛΟ	5,37

(Baird P. A, 1988)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΠΕΜΠΤΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

ΞΕΝΟΦΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baird P. A, Anderson T. W, Newcombe H.B & Lowry R.B, Genetic disorders in children and young adults: a population study, *Am J Hum Genet*, 1988; 42: 677-693
2. Gelehrter T.D, Collins F.S, *Principles of Medical Genetics*, Williams & Wilkins, Baltimore 1998; 3
3. Jorde, Carey, Bamshad, White, *Medical Genetics*, 2nd Edition, Mosby Publications, St. Louis, 1999; 2
4. Pollard T, *Cell Biology*, Saunders , Philadelphia 2004; 235-237
5. Motulsky Vogel, *Human Genetics- Problems and Approaches*, 3rd Edition, Springer Publications, Berlin 1997; 44, 69-71, 142, 246, 313, 350, 505
6. Thompson M.W, McInnes R.R, Willard H.F, *Ιατρική γενετική*, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 2001; 5 - 9, 75-76, 83-86

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Βιδάλης Τ, Μανωλάκου Κ, Έκθεση για τη συλλογή και διαχείριση των γενετικών δεδομένων, Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής, www.bioethics.gr, 2001, σελ. 6
2. Κριάρη – Κατράνη Ι, *Γενετική Τεχνολογία και Θεμελιώδη Δικαιώματα*, Σακκουλα, Αθήνα – Θεσσαλονίκη 1999, σελ. 145



ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ
ΘΨΙΜΑ ΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΑ
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ



Κεφάλαιο 6

ΟΥΨΙΜΑ ΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Με τον όρο όψιμα εμφανιζόμενα κληρονομικά νοσήματα αναφερόμαστε σε μια σειρά κληρονομικών γενετικών ασθενειών που δεν εκδηλώνονται με την γέννηση ενός παιδιού, αλλά συνήθως εμφανίζονται κλινικά τους σημεία σε νεαρή ή και ωριμότερη ηλικία.

6.1 Χορεία Huntington

Η χορεία Huntington (HD) είναι μια κληρονομική νόσος που προκαλεί προοδευτικό εκφυλισμό των νευρικών κυττάρων ή των νευρώνων στον εγκέφαλο. Οι νευρώνες που επηρεάζονται βρίσκονται στα βασικά γάγγλια και στον εγκεφαλικό φλοιό. Αυτές οι δύο δομές συντονίζουν τις κινήσεις και τον έλεγχο της μνήμης και της σκέψης αντίστοιχα.

Η νόσος πήρε το όνομά της από τον Dr. George Huntington, ενός γιατρού από το Long Island της Νέας Υόρκης, ο οποίος παρουσίασε την ερευνητική του εργασία «περί χορείας» στην ιατρική ακαδημία Middleport στο Οχάϊο αρχικά και στη συνέχεια στο Medical and Surgical Report στη Φιλαδέλφεια. Ο Huntington περιέγραψε με ακρίβεια την κληρονομική φύση της ασθένειας και το πώς αυτή μεταβιβάζεται από γενιά σε γενιά σε αρκετές οικογένειες του Long Island. Ο όρος «χορεία» προέρχεται από την ελληνική λέξη χορός και στις συνεχείς, γρήγορες και απότομες κινήσεις που χαρακτηρίζουν τη νόσο.

Υπολογίζεται ότι 30.000 άνθρωποι ή 1 στα 10.000 άτομα στις Η.Π.Α. πάσχουν από αυτή τη νόσο. Σύμφωνα με μια άλλη εκτίμηση 200.000 άνθρωποι ανεξαρτήτως φύλου, έχουν 50% πιθανότητα να κληρονομήσουν τη νόσο από ένα γονέα.

Η HD οφείλεται σε μια γενετική μετάλλαξη στο γονίδιο IT15 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 4, στη θέση 4p16.3 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη huntingtin (HTT). Η γενετική αυτή μετάλλαξη έχει ως αποτέλεσμα η νουκλεοτιδική ακολουθία (τριπλέτα) CAG να επαναλαμβάνεται εσφαλμένα δεκάδες φορές, με αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική επέκταση στη Ν-τερματική περιοχή της πρωτεΐνης huntingtin. (Kalat J, 1995, Thompson, 2001, Marisio et al, 2008)



Η τριπλέτα CAG , η οποία διαφέρει από άτομο σε άτομο, είναι το κωδικόνιο της πρωτεΐνης γλουταμίνης και η μετάλλαξη οδηγεί σε μια ασυνήθιστη επέκταση της πολυγλουταμινικής πρωτεΐνης huntingtin και μεταβάλλει τη φυσιολογική λειτουργία της, η οποία καθίσταται τοξική. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο αριθμός των επαναλήψεων της τριπλέτας CAG είναι 35 ή και λιγότερες. Πιο συχνά ανευρίσκονται 17-20 επαναλήψεις ενώ από 27 έως 35 είναι σπάνιες και δεν συνδέονται με τη νόσο. Αριθμός επαναλήψεων μεγαλύτερος από 36 συνεπάγεται μεταβίβαση της νόσου, η οποία γίνεται κυρίως από τον πατέρα. Τα άτομα που εμφανίζουν τη νόσο κατά την ενήλικη φάση της ζωής τους, συνήθως εμφανίζουν 40-50 επαναλήψεις, ενώ περισσότερες από 50 είναι υπεύθυνες για τη νεανική μορφή της νόσου.

Όσων αφορά τον τρόπο κληρονομικότητας, η HD μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και έτσι ένα μόνο αντίγραφο της γενετικής μετάλλαξης θα μεταβιβαστεί στον απόγονο, οπότε έχει 50% πιθανότητα να κληρονομήσει τη νόσο. Οι απόγονοι που δεν κληρονομούν το γονίδιο δεν εμφανίζουν τη νόσο και δεν τη μεταβιβάζουν στους δικούς τους απογόνους. Η HD θεωρείται μια από τις σπάνιες γενετικές ασθένειες που χαρακτηρίζεται από προσβολή των ετεροζυγωτών από τη νόσο όπως ακριβώς και οι ομοζυγωτές. Παρ' όλα αυτά, πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι ενώ η ομοζυγωτία δεν επηρεάζει την ηλικία έναρξης, μπορεί να εκδηλωθεί με επιθετική πορεία της νόσου. Σε μικρό αριθμό περιπτώσεων, η HD έχει εμφανιστεί σποραδικά ή χωρίς να υπάρχει οικογενειακό ιστορικό. (Kalat J, 1995, Thompson M, 2001, Squitieri F, Cannella M, Frati L, 2008)

Τα πρώτα συμπτώματα της νόσου, συνήθως αρχίζουν στις ηλικίες από 30 έως 50 ετών. Έχουν αναφερθεί όμως και περιπτώσεις εκδήλωσης της νόσου σε προχωρημένη ηλικία (60-79



ετών). Μέσα από μελέτες προκύπτει **Εικ.6.1 Δίδυμες αδερφές με χορεία Huntington** ότι η εμφάνιση της νόσου σε προχωρημένη ηλικία είναι συνήθως ιδιαίτερα ήπια με βραδύ ρυθμό προόδου.

Όπως προαναφέρθηκε, η HD είναι μια προοδευτική νόσος. Τα συμπτώματα τόσο στα αρχικά, όσο και στα προχωρημένα στάδια, ποικίλουν από άτομο σε άτομο. Τα συνήθη αρχικά συμπτώματα περιλαμβάνουν ψυχολογικές μεταπτώσεις, κατάθλιψη και απάθεια. Όσο η νόσος εξελίσσεται, τα συμπτώματα αυτά μπορεί να περιορίζονται ή να γίνονται εντονότερα, καθώς συνοδεύονται από αλλαγές προσωπικότητας, επιδεινούμενη κατάθλιψη ή εχθρικότητα. Η διανοητική έκπτωση περιλαμβάνει δυσκολίες στη συγκέντρωση, στη μνήμη, στη λήψη αποφάσεων και στη μάθηση, ενώ συχνά παρατηρείται μειωμένη κριτική ικανότητα. Τα συμπτώματα επιδεινώνονται με την πάροδο της νόσου. Σε άλλες περιπτώσεις τα αρχικά συμπτώματα περιλαμβάνουν αδεξιότητα, προβλήματα ευστάθειας, καθώς και ανεξέλεγκτες κινήσεις του προσώπου, του κορμού και των άκρων. Αυτά τα συμπτώματα οδηγούν στη χορεία, η οποία χαρακτηρίζεται από συνεχή, σύντομες και ακούσιες συσπάσεις που θυμίζουν στροφικές κινήσεις. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου, εμφανίζονται έντονα προβλήματα ομιλίας που καθιστούν δύσκολη την επικοινωνία. Επίσης, οι συνεχή συσπάσεις, εμποδίζουν την ομαλή κατάποση των τροφών και οι μετακινήσεις γίνονται επισφαλείς. Ο θάνατος συνήθως επέρχεται από επιπλοκές της μόνιμης κατάκλισης, τραυματισμούς λόγω πτώσης, καρδιακή ανεπάρκεια, πνιγμό. Ο μέσος όρος ζωής μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου είναι 10 με 20 έτη. Γενικότερα, όσο πρωιμότερη είναι η έναρξη των συμπτωμάτων, τόσο χειρότερη είναι η πρόγνωση της νόσου. (Kalat J, 1995, Kernich CA, 2008)

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν τις εκδηλώσεις της νόσου, γι' αυτό και οι μελέτες σε ζεύγη διδύμων, γιατί βοηθούν στον προσδιορισμό του φαινοτύπου και στο να καθοριστούν οι εξωτερικοί παράγοντες που επηρεάζουν την κλινική εικόνα. Σε μελέτες που έγιναν σε μονοζυγωτικούς άρρενες διδύμους, οι οποίοι έφεραν τον ίδιο αριθμό τρινουκλεοτιδικών επαναλήψεων, εκδηλώθηκαν διαφορετικά συμπτώματα. Οι γνωσιακές και οι συμπεριφορικές εκδηλώσεις εμφανίστηκαν στον πρώτο από το ζεύγος σε βαρύτερη μορφή, ενώ διαπιστώθηκε πως οι κινητικές διαταραχές εξαρτώνται από το γονότυπο κάθε πάσχοντα. (Kalat J, 1995, Gómez-Esteban JC et al, 2007)

Η διάγνωση της HD συχνά είναι περίπλοκη και αυτό γιατί είναι πιθανό τα συνήθη συμπτώματα να καλύπτονται πίσω από άλλα προβλήματα υγείας. Αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία ενδέχεται να δείξουν εκφύλιση των



προσβεβλημένων δομών, αν και οι δομές αυτές μπορεί να δείχνουν φυσιολογικές στα αρχικά στάδια της νόσου. Γενετικά test για τη διάγνωση της HD είναι διαθέσιμα από το 1993. Μέσω αυτών, υπολογίζεται ο αριθμός επαναλήψεων της αλληλουχίας CAG. Εάν οι επαναλήψεις είναι λιγότερες από 28 δεν υφίσταται η διαταραχή, ενώ περισσότερες από 40 θέτουν τη διάγνωση της νόσου. (Kernich CA, 2008)

Αποτελεσματική θεραπεία για τη HD δεν υπάρχει. Μόλις το 2006, ερευνητές ανακάλυψαν ότι οι πρωτεΐνες που εκφράζονται από το γονίδιο Huntington αλληλεπιδρούν με μια πρωτεΐνη που διαταράσσει τον τρόπο συσσώρευσης στον εγκέφαλο. Η χοληστερόλη είναι απαραίτητη για την υγεία των εγκεφαλικών κυττάρων και για το μεταξύ τους δίκτυο. Διαταραχή και αποδιοργάνωση του δικτύου αυτού, οδηγεί σε διαταραχή των γνωσιακών και κινητικών δεξιοτήτων. Προς αυτή την κατεύθυνση στρέφονται οι επιστήμονες, με σκοπό να ανακαλύψουν ένα τρόπο, έτσι ώστε να διαταράξουν την αλληλεπίδραση μεταξύ των πρωτεϊνών αυτών. Τότε ίσως να ανοίξει ο δρόμος για την ανάπτυξη μιας στοχευμένης φαρμακευτικής θεραπείας. (Kalat J, 1995, Valenza M, Cattaneo E, 2006)

6.2 Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία (Familial hypercholesterolemia - FH) είναι μια συχνή μορφή μονογονιδιακής γενετικής διαταραχής, γνωστής ως επικρατούσα υπερχοληστερολαιμία τύπου Ια και σε αυτήν αποδίδεται το 15% των καρδιακών προσβολών. Η FH περιγράφηκε για πρώτη φορά ως ενδογενές νόσημα του μεταβολισμού, από τον Νορβηγό φυσικό Carl Muller το 1938 ο οποίος κατέληξε στο ότι η νόσος κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο.

Η FH εμφανίζεται σε ομόζυγη και σε ετερόζυγη μορφή. Ο ομόζυγος τύπος της νόσου είναι αρκετά σπάνιος, αλλά πολύ πιο σοβαρός σε σχέση με τον πιο συχνό και ήπιο ετερόζυγο τύπο. Ο ετερόζυγος κλινικός φαινότυπος περιλαμβάνει αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας, δηλαδή χοληστερόλης κακής ποιότητας (LDL>5-12 mmol/L), ξανθώματα (εναπόθεση χοληστερόλης στους τένοντες) και στεφανιαία νόσο πριν την ηλικία των 55 ετών. Ο ομόζυγος φαινότυπος



Εικ. 6.2 Ξανθώματα- χαρακτηριστικό της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας

περιλαμβάνει σοβαρότερης μορφής υπερχοληστερολαιμία ($LDL > 12 \text{ mmol/L}$), ξανθώματα σε δέρμα και τένοντες και στεφανιαία νόσο κατά την παιδική ηλικία.

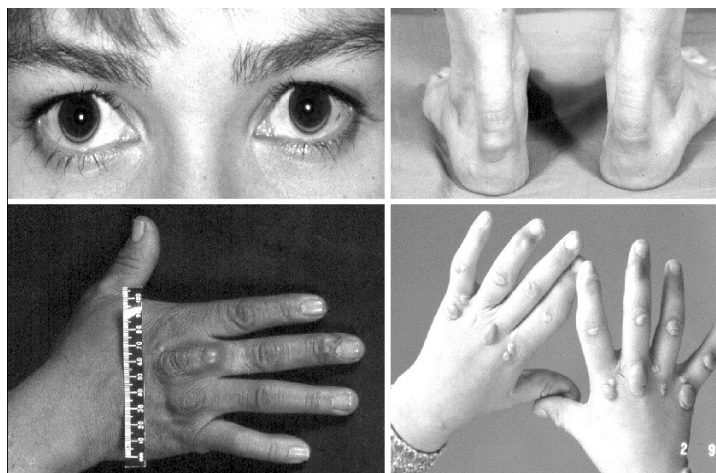
Η συχνότητα εμφάνισης της ετερόζυγης μορφής είναι 1/500 ενώ της εξαιρετικά σπάνιας ομόζυγης είναι 1/1.000.000. (Thompson M, 2001, Marais D, 2004)

Η FH οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου LDLR, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη του LDL υποδοχέα. Ο LDL υποδοχέας ανακαλύφθηκε από τους Joseph L. Goldstein και Michael S. Brown και χάρη σε αυτή την ανακάλυψη βραβεύτηκαν το 1985 με το Nobel Ιατρικής. Μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί περισσότερες από 800 διαφορετικές μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού. Υπάρχουν 5 τύποι μεταλλάξεων. Οι μεταλλάξεις τύπου I χαρακτηρίζονται από αδυναμία σύνθεσης του υποδοχέα. Οι τύπου II μεταλλάξεις είναι οι συχνότερες και σε αυτές τις περιπτώσεις ο υποδοχέας παράγεται αλλά δεν μεταφέρεται από το ενδοπλασματικό δίκτυο στη συσκευή Golgi. Στις μεταλλάξεις τύπου III ο υποδοχέας παράγεται και μεταφέρεται στην επιφάνεια του κυττάρου. Οι μεταλλάξεις τύπου IV κωδικοποιούν υποδοχείς που ανιχνεύονται στην επιφάνεια του κυττάρου, υπάρχει όμως αδυναμία ενδοκύττωσης του συμπλέγματος υποδοχέα -LDL. Τέλος στις μεταλλάξεις τύπου V ο υποδοχέας δεν ανακυκλώνεται στην επιφάνεια του κυττάρου. (Μιλτιάδου Γ. και συνεργάτες, 2002)

Εκτός από τις μεταλλάξεις στο γονίδιο του LDLR, η οικογενής υπερχοληστερολαιμία

μπορεί να οφείλεται και σε μεταλλάξεις στο γονίδιο της ApoB (απολιποπρωτεΐνη B) προκαλώντας μια διαταραχή που ονομάζεται ελαττωματική απολιποπρωτεΐναιμία B-100.

Η ApoB αποτελεί το συνδετικό κρίκο της LDL με τον υποδοχέα της και παίζει σημαντικό ρόλο στην ενδοκύττωση και στην αποικοδόμησή της. Συνεπώς, μεταλλαγές μεταλλαγές στον συνδετικό κρίκο οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα LDL. Παρ' όλα αυτά η κλινική εικόνα που προκαλεί αυτή η



Εικ. 6.3 Κλινικές εκδηλώσεις της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας

μετάλλαξη είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή του LDLR. (Thompson, 2001 Soutar A.K, Naoumova R.P, 2007)

Σε μια μελέτη του 2000, που έγινε σε πληθυσμό υπερχοληστερολαιμικών βρέθηκε ότι το 50% των ατόμων είχαν μετάλλαξη στο LDLR και τα 15% στο ApoB, ενώ το υπόλοιπο 35% δεν είχε μετάλλαξη σε κανένα από τα παραπάνω γονίδια. (Saint-Jore B et al, 2000) Το 2003 εντοπίστηκε στη θέση 1p32 το γονίδιο PCSK9 (proprotein convertase substilin/ kexin type 9) το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη NARC-1 η οποία εκφράζεται στο ήπαρ και παίρνει μέρος στην ομοιόσταση της χοληστερόλης. Μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού αποτελούν ένα ακόμα αιτιολογικό παράγοντα της FH λόγω του ότι υπερλειτουργία του γονιδίου αυτού προκαλεί μείωση των επιπέδων των LDL υποδοχέων και διαταραχή στην ομοιόσταση της χοληστερόλης. (Abifadel M et al, 2008)

Η διάγνωση της νόσου τίθεται μέσα από κριτήρια που πρέπει να πληρεί ένας ασθενής όπως το διαγνωστικό κριτήριο Simon Broone (Watts J.F et al 2009)

Πίνακας 6.1 Κριτήριο Simon Broone

Για την αναμφισβήτητη διάγνωση FH απαιτείται:	Χοληστερόλη >7.5 mmol/L ή LDL χοληστερόλη >4.9 mmol/L σε ενήλικες Χοληστερόλη >6.7 mmol/L ή LDL χοληστερόλη >4 mmol/L σε παιδιά κάτω των 16
	ΚΑΙ
	Ξάνθωμα στους τένοντες στον ασθενή ή σε 1 ^{ου} ή 2 ^{ου} βαθμού συγγενή
	Ή Μεταλλάξεις LDLR, ApoB ή PCSK9
Για την πιθανή διάγνωση FH απαιτείται:	Χοληστερόλη >7.5 mmol/L ή LDL χοληστερόλη >4.9 mmol/L σε ενήλικες Χοληστερόλη >6.7 mmol/L ή LDL χοληστερόλη >4 mmol/L σε παιδιά κάτω των 16
	ΚΑΙ
	Οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου σε συγγενή 1 ^{ου} βαθμού κάτω



	από 60 ετών ή σε συγγενή 2 ^{ου} βαθμού κάτω από 50 ετών
	Η
	Χοληστερόλη >7.5 mmol/L σε ενήλικες συγγενείς 1 ^{ου} ή 2 ^{ου} βαθμού ή Χοληστερόλη>6,7 mmol/L σε παιδιά κάτω των 16 ετών

(Watts et al, 2009)

Η θεραπεία της νόσου έγκειται στη μείωση του επιπέδου των LDL στο πλάσμα μέσω φαρμακευτικής αγωγής και στην εξασφάλιση ενός υγιεινού τρόπου ζωής (κατάλληλο διααιτολόγιο – άσκηση). (Sullivan D, 2007) Στα παιδιά η έναρξη της αγωγής με στατίνες μπορεί να ξεκινήσει στην ηλικία των 10 ετών σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NICE), καθόσον μετά από μελέτες έχει αποδειχθεί ότι δεν επηρεάζεται η ανάπτυξη των παιδιών με αυτή τη θεραπευτική αγωγή. (Rees A. 2008). Η πρόγνωση της ομόζυγης μορφής της νόσου δεν είναι καλή, γιατί εμφανίζονται σε ιδιαίτερα μικρές ηλικίες, επεισόδια οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου.

6.3 Νόσος Alzheimer

Η νόσος Alzheimer είναι η πιο γνωστή περίπτωση άνοιας. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1901 από τον Γερμανό ψυχίατρο Alois Alzheimer από τον οποίο πήρε και το όνομά της. Πρόκειται για μια χρόνια και βαθμιαία νευροεκφυλιστική πάθηση του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα την έκπτωση των νοητικών ικανοτήτων, της κρίσης, του λόγου, της κινητικότητας και της καθημερινής λειτουργικότητας του ατόμου.

Ο αριθμός των ατόμων που προσβάλλονται από αυτή τη νόσο αυξάνεται δραματικά. Περισσότεροι από 5 εκατομμύρια άνθρωποι στις Η.Π.Α. έχουν προσβληθεί από τη νόσο και σύμφωνα με υπολογισμούς το 2050 ο αριθμός αυτός θα αυξηθεί από 11 έως 16 εκατομμύρια. Η διαταραχή εμφανίζεται κυρίως σε ηλικίες



από 65 έως 80 ετών και πολύ σπάνια σε ηλικίες μικρότερες των 50 ετών. Έτσι ένα ποσοστό 3% των ανθρώπων ηλικίας

Εικ. 6.4 Η ασθενής στην οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά η νόσος Alzheimer



από 65 έως 74 ετών και ποσοστό από 30% έως 50% όλων των ανθρώπων ηλικίας μεγαλύτερης των 85 ετών πάσχουν από τη νόσο Alzheimer.

Τα πρώτα συμπτώματα της νόσου μπορεί να είναι τόσο ήπια ώστε να περνούν απαρατήρητα τόσο από τον ίδιο τον ασθενή όσο και από την οικογένεια του. Αρχικά, το άτομο δυσκολεύεται να ανακαλέσει στη μνήμη πρόσφατα γεγονότα. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, τα συμπτώματα γίνονται όλο και πιο εμφανή ενώ αρχίζουν να διαταράσσονται οι καθημερινές ασχολίες του ατόμου. Προειδοποιητικά σημάδια μιας τέτοιας εξέλιξης, μπορεί να είναι η εμφάνιση δύο ή περισσότερων από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- 1.Επιδείνωση της μνήμης που επηρεάζει επαγγελματικές ή κοινωνικές δεξιότητες
- 2.Προβλήματα στη ομιλία
- 3.Απώλεια προσανατολισμού σε γνωστό χώρο
- 4.Λαθεμένη τοποθέτηση αντικειμένων
- 5.Προβλήματα στην «αφηρημένη σκέψη». Πτωχή κρίση
- 6.Αλλαγές στη διάθεση και στη συμπεριφορά
- 7.Μεταβολές της προσωπικότητας

Στα προχωρημένα στάδια της νόσου, ο ασθενής χάνει την αυτονομία του: αδυνατεί να εκτελέσει απλές δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (ντύσιμο, καθαριότητα κ.λπ.) (Kalat J, 1995, Avramopoulos D, 2009)

Οι βλάβες στη νόσο Alzheimer εντοπίζονται στον εγκέφαλο, όπου παρατηρείται ατροφία οφειλόμενη σε εκτεταμένη απώλεια νευρώνων. Παθολογοανατομικά, παρατηρούνται νευροϊνιδιακοί σωροί εντός των νευρώνων, που τους καθιστούν ανενεργούς καθώς και άθροιση από αμυλοειδικές πλάκες, έξω και ανάμεσα από τα νευρικά κύτταρα. Οι νευριτικές πλάκες είναι συσσωματώματα πολλών πρωτεϊνών που καθιζάνουν έξω και μεταξύ των κυττάρων του εγκεφάλου. Το κύριο πρωτεϊνικό τους συστατικό είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 39-43 αμινοξέα. Το πεπτίδιο αυτό ονομάζεται αμυλοειδική β πρωτεΐνη και προκύπτει από την ενζυμική διάσπαση μιας μεγαλύτερης πρωτεΐνης, της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP). Η αμυλοειδική β πρωτεΐνη μετά την παραγωγή της κυκλοφορεί διαλυτή σε όλα τα υγρά του σώματος συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και του αίματος. Κατά την μέση ηλικία, κάτω από αδιευκρίνιστες συνθήκες, και μόνο στον εγκέφαλο η αμυλοειδική β πρωτεΐνη συσσωματώνεται και δημιουργεί



τους πυρήνες γύρω από τους οποίους σχηματίζονται οι νευριτικές πλάκες. Οι σεκρετάσες α, β και γ είναι ένζυμα που προκαλούν διάσπαση της APP. Η α σεκρετάση διασπά το αμυλοειδές σε διαλυτά κομμάτια που απομακρύνονται από τον εγκέφαλο. Οι β και γ σεκρετάσες απομονώνουν το αμυλοειδές Αβ, το οποίο είναι αδιάλυτο και νευροτοξικό και εναποτίθεται στις πλάκες του εγκεφάλου των ασθενών. Μεταλλάξεις σε οποιοδήποτε σημείο αυτών των γονιδίων προκαλούν διαταραχές του μεταβολισμού της APP.

Η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό του ασθενούς και σε μια λεπτομερή νευρολογική εξέταση η οποία πρέπει να περιλαμβάνει και ψυχομετρικές δοκιμασίες. Οι απεικονιστικές μέθοδοι CT (Αξονική Τομογραφία Εγκεφάλου) και MRT (Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου) θα αναδείξουν την φλοιο-υποφλοιώδη ατροφία. Ο παρακλινικός έλεγχος θα πρέπει να επεκταθεί έτσι ώστε να αναδείξει άλλα πιθανά αίτια που μπορεί να προκαλέσουν συμπτωματολογία άνοιας. (Kalat J, 1995, Salloway S, Correia S, 2009)

Η νόσος διακρίνεται σε σποραδική και σε οικογενή. Η σποραδική μορφή είναι η συχνότερη (αφορά το 95% των περιπτώσεων) με εκδήλωση των συμπτωμάτων μετά την ηλικία των 65 ετών. Η μορφή αυτή δεν είναι κληρονομική και οφείλεται κυρίως σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Επιδημιολογικές αλλά και νευροπαθολογικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι διάφοροι παράγοντες όπως η οξειδωτική βλάβη, η φλεγμονή, ορμονικές ανωμαλίες (εμμηνόπαυση), τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, η αθηροσκλήρωση, η υψηλή πίεση και το εγκεφαλικό τραύμα σε συνδυασμό με άγνωστους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορεί να εμπλέκονται στην εμφάνισή της. Από την άλλη μεριά η οικογενής είναι εξαιρετικά σπάνια (αφορά το 5% των περιπτώσεων), με πρόιμη ηλικία έναρξης και με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο κληρονόμησης. Παρόλα αυτά και οι δύο μορφές εκδηλώνουν τις ίδιες χημικές, δομικές και κλινικές ανωμαλίες. Όσον αφορά τις μελέτες σε διδύμους, παρουσιάζεται μεγαλύτερη συχνότητα της νόσου σε μονοζυγωτικούς διδύμους από ότι σε διζυγωτικούς, ενώ όταν δεν πάσχουν και οι δύο σε ένα ζεύγος μονοζυγωτικών διδύμων, προκύπτει μεγαλύτερη περιβαλλοντική επίδραση.

Σήμερα, περισσότερες από 160 μεταλλάξεις σε 3 γονίδια ενοχοποιούνται για την πρόιμη μορφή της νόσου. Αυτές περιλαμβάνουν μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί για την πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς (APP) στο χρωμόσωμα 21 και στα γονίδια που κωδικοποιούν για τη πρωτεΐνη πρεσενιλίνη 1 (PSEN1) στο



χρωμόσωμα 14 και για την πρεσενιλίνη 2 (PSEN2) στο χρωμόσωμα 1. Το γονίδιο με τις συχνότερες μεταλλάξεις, το PSEN1, είναι αυτό που ευθύνεται για την πλειοψηφία των περιπτώσεων με πρόωμη εμφάνιση της νόσου.

Όσον αφορά την όψιμη μορφή της νόσου, παρ'ότι μελέτες σε διδύμους αποδίδουν κύριο ρόλο σε γενετικούς παράγοντες, μέχρι σήμερα μόνο ένας τέτοιος παράγων έχει αναγνωρισθεί, το γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης Ε. Το γονίδιο αυτό υπάρχει σε τρεις μορφές (E2, E3 και E4) με συχνότερη την E3 και η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί είναι υπεύθυνη για την μεταφορά της χοληστερόλης στους νευρώνες αλλά δεν είναι γνωστό το πώς αυτή σχετίζεται με τη νόσο. Πιθανολογείται ότι αποτρέπει την απομάκρυνση του β αμυλοειδούς από τον εγκέφαλο, το οποίο είναι υπεύθυνο για τη δημιουργία των πλακών αμυλοειδούς, η συσσώρευση των οποίων ευθύνεται για την εκδήλωση της νόσου. Βέβαια, η μετάλλαξη αυτή δεν είναι ούτε απαραίτητη, ούτε αρκετή για να οδηγήσει σε εκδήλωση της νόσου, απλά αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων που αναφέρθηκαν, ευθύνονται μόνο για το 50% των περιπτώσεων της νόσου, επομένως αναμένεται και η ταυτοποίηση και άλλων γονιδίων που ευθύνονται για την εμφάνιση της νόσου. (Kalat J, 1995, Bertram L, Tanzi R, 2005)

Η διάγνωση βασίζεται στη λήψη οικογενειακού ιστορικού, σε νευρολογικές απεικονιστικές μεθόδους (CT, MRI), τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων καθώς και μέσα από νευροψυχολογική και ψυχιατρική εκτίμηση μνήμης, λογικής και συναισθήματος μέσα από ερωτηματολόγια και κλίμακες όπως το MMSE (Minimal State Exam) και το AD8 (Alzheimer Disease 8). Η σίγουρη διάγνωση της νόσου Alzheimer γίνεται σε ποσοστό 80-90% μόνο μετά το θάνατο, όπου στην ιστοπαθολογική εξέταση του εγκεφάλου διακρίνονται οι χαρακτηριστικές της νόσου νευροϊνδιακές αλλοιώσεις και οι πλάκες. (Kalat J, 1995, Salloway S, Correia S, 2009)

Η άνοια είναι μια χρόνια προοδευτικά εξελισσόμενη κατάσταση που δεν ανατρέπεται. Η πορεία είναι συνήθως αργή, περίπου 20 χρόνια, αν και υπάρχουν περιπτώσεις που το τελικό στάδιο της άνοιας επήλθε μετά από μια 5ετία. Τα προαναφερθέντα συμπτώματα ολοένα και επιδεινώνονται έως την στιγμή που το άτομο δεν έχει καμία πλέον δυνατότητα εγγραφής και ανάκλησης μνήμης και τελικά επέρχεται ο θάνατος από την αδυναμία του ατόμου να αυτοσυντηρηθεί.



Στην νόσο Alzheimer οι νευρώνες του εγκεφάλου που χρησιμοποιούν για την μεταβίβαση πληροφοριών ακετυλοχολίνη είναι ιδιαίτερα ευπαθείς και πεθαίνουν. Ως αποτέλεσμα τα επίπεδα την ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο μειώνονται σημαντικά. Με βάση αυτή την παρατήρηση σχεδιάστηκαν αναστολείς του ενζύμου ακετυλοχολινεστεράση που διασπά την ακετυλοχολίνη και να διατηρηθούν τα επίπεδα της σε φυσιολογικά επίπεδα. Τέτοιες ουσίες αποτελούν μέχρι σήμερα την κύρια και πιο επιτυχημένη φαρμακευτική αγωγή που βελτιώνει μόνο παροδικά τις γνωστικές λειτουργίες αφού δεν έχει καμιά φανερό επίδραση στην εξέλιξη του νευροεκφυλισμού. (Rafii M.S, Aisen P. S, 2009)

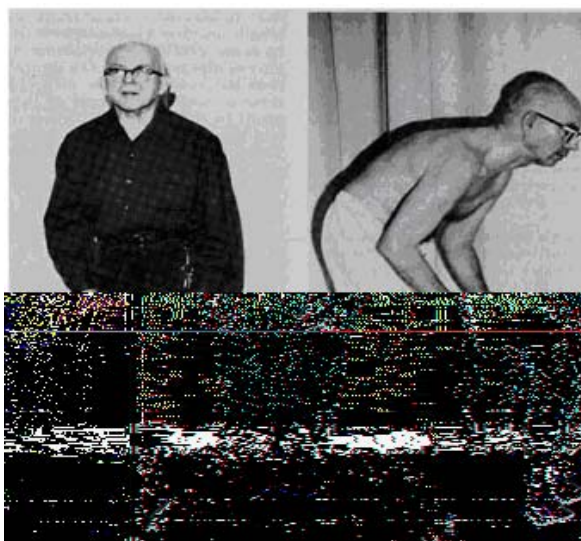
6.4 Νόσος του Parkinson

Η νόσος του Parkinson ορίζεται κλινικά ως μια νευρολογική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από τέσσερα βασικά συμπτώματα, τα οποία είναι: τρόμος ηρεμίας, βραδυκινησία, ακαμψία και αστάθεια και αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα νευροεκφυλιστική νόσο μετά τη νόσο Alzheimer.

Η νόσος ανακαλύφθηκε το 1817 από τον ιατρό James Parkinson, ο οποίος περιέγραψε 6 περιπτώσεις ασθενών, οι οποίοι είχαν τα τυπικά κλινικά συμπτώματα, εκτός από την ακαμψία. Το τελευταίο αυτό σύμπτωμα, το περιέγραψε ο Charcot το 1888, ο οποίος πρότεινε να ονομαστεί η διαταραχή αυτή, νόσος του Parkinson.

Η νόσος του Parkinson, προσβάλλει 2 στα 1.000 άτομα παγκοσμίως. Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται με την ηλικία και προσβάλλει 1.5-2.5% όλων όσων είναι άνω των 70 ετών. Η μέση διάρκεια της νόσου είναι περίπου 13 χρόνια, γεγονός που αντανακλά μια πολύ σημαντική κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση. (Kalat J, 1995, Mizuno et al, 2008)

Η νόσος Parkinson ταξινομείται στην ιδιοπαθή διαταραχή, που χαρακτηρίζεται συνήθως από την έναρξη της νόσου σε μεγάλη ηλικία, κινητικές διαταραχές, μη κληρονομικότητα καθώς και εμφάνιση



Εικ.6.5 Ασθενής με Parkinson

των σωμάτων του Lewy και στην μονογονική οικογενή διαταραχή που εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία, κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή ή τον υπολειπόμενο χαρακτήρα και συνήθως απουσιάζουν τα σώματα του Lewy. Όπως προαναφέρθηκε, τα κυριότερα κλινικά συμπτώματα της νόσου του Parkinson, περιλαμβάνουν τον τρόπο ηρεμίας, τη βραδυκίνησια, την ακαμψία και την αστάθεια. Άλλα πιθανά συμπτώματα είναι, η απώλεια των αυτόματων κινήσεων, η προσβολή των μυών του προσώπου, με αποτέλεσμα την απώλεια της εκφραστικότητας και τη χαρακτηριστική έκφραση μάσκας, καθώς και η δυσκολία στη διατέλεση δύο κινήσεων ταυτόχρονα. Επιπλέον, συχνά εμφανίζονται διαταραχές προσωπικότητας, διανοητική εξασθένηση, παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου και πόνος. Η διαταραχή αυτή επηρεάζει όλα τα συστήματα και έτσι μπορεί να παρατηρηθούν διαταραχές, όπως δυσκοιλιότητα, υπόταση, σεξουαλική ανικανότητα καθώς και έντονη εφίδρωση. (Kalat J, 1995, Klein C, Lohmann-Hedrich K. 2007)

Παθολογοανατομικά χαρακτηρίζεται από απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία και στα σώματα του Lewy. Τα σώματα του Lewy αποτελούν ενδοκυτταροπλασματικά έγκλειστα των προσβεβλημένων νευρώνων, κύριο συστατικό των οποίων είναι η πρωτεΐνη α-συνουκλεΐνη και δεν ανευρίσκονται στην κληρονομούμενη κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα νεανικής μορφής της νόσου. (Kalat J, 1995, Gandhi S, Wood NW, 2005)

Η ντοπαμίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής, που συμμετέχει στη μεταβίβαση ώσεων, ελέγχοντας την κίνηση και την ισορροπία. Δεύτερος νευροδιαβιβαστής που ελέγχει την κίνηση των μυών είναι η ακετυλοχολίνη. Κάποια νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου χρησιμοποιούν ντοπαμίνη ή ακετυλοχολίνη, ανάλογα με το ερέθισμα που θέλουν να μεταδώσουν. Η μείωση της ντοπαμίνης συνεπάγεται διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ ντοπαμίνης-ακετυλοχολίνης, με αποτέλεσμα την απώλεια του συντονισμού των κινήσεων.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι στην παθογένεια της νόσου εμπλέκονται τόσο περιβαλλοντικοί, όσο και γενετικοί παράγοντες. Ενώ οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν τη νόσο ως σποραδική μορφή, σήμερα είναι γνωστό ότι υπάρχουν και οικογενείς μορφές της νόσου με αυτοσωμική επικρατή ή υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Έξι γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί μέχρι στιγμής στην παθογένεια της νόσου (α-συνουκλεΐνη, parkin, UCH-L1, DJ1, PINK1 και LRRK2) ενώ επιπρόσθετα μελετάται η συμμετοχή και άλλων γενετικών σημείων. Η α-συνουκλεΐνη είναι μια



πρωτεΐνη αποτελούμενη από 140 αμινοξέα και το γονίδιο που την κωδικοποιεί βρίσκεται στο χρωμόσωμα 4q21. Οι δύο κυριότερες μεταλλάξεις που έχουν περιγραφεί είναι η Ala53Thr και η Ala30Pro. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νόσου του Parkinson που οφείλεται σε αυτές τις μεταλλάξεις αποτελούν ο αυτοσωμικός επικρατής τρόπος κληρονομικότητας, η πρόωμη ηλικία έναρξης της νόσου και η μικρότερη συχνότητα τρόμου, ιδιαιτερότητα που παρατηρήθηκε σε ελληνικό πληθυσμό που έφεραν την πρώτη μετάλλαξη (Ala53Thr). (Kalat J, 1995, Thomas B, Beal MF, 2007)

Μεταλλάξεις στο γονίδιο parkin οδηγούν σε αυτοσωμική υπολειπόμενη νεανική μορφή της νόσου, που χαρακτηρίζεται από σύντομη εμφάνιση δυσκινησίας και απουσία σωματίων του Lewy. Η πρωτεΐνη parkin λειτουργεί ως νευροπροστατευτική πολυδύναμη πρωτεΐνη εναντίον τοξικών παραγόντων, προφυλάσσοντας τους ντοπαμινικούς νευρώνες.

Η μετάλλαξη Ile93Met στο γονίδιο UCH-L1 είναι ένας ακόμα αιτιολογικός παράγοντας της νόσου Parkinson, που ανιχνεύτηκε σε μέλη γερμανικής οικογένειας. Μεταβιβάζεται με το αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, ενώ ούτε σε αυτή τη μορφή δεν έχουν ανιχνευτεί σωματίνα του Lewy.

Μεταλλάξεις του γονιδίου PINK1 οδηγούν σε μια μορφή της νόσου που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και εμφανίζεται σε μικρή ηλικία. Το γονίδιο PINK1 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με δράση κινάσης σερίνης-θρεονίνης, εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια και πιθανολογείται ότι ασκεί προστατευτική δράση της μιτοχονδριακής λειτουργίας σε καταστάσεις οξειδωτικού stress.

Το γονίδιο DJ-1 συμμετέχει στην κυτταρική απόκριση στο οξειδωτικό stress, κωδικοποιεί την πρωτεΐνη DJ-1 και οι μεταλλάξεις του συνδέονται με μια αυτοσωμική υπολειπόμενη μορφή της νόσου με πρόωμη έναρξη.

Τέλος, το γονίδιο LRRK2 (Leukine-rich repeat kinase 2) κωδικοποιεί την πρωτεΐνη LRRK2, η οποία ανιχνεύεται μεταλλαγμένη στο 1.6% περίπου των ασθενών με ιδιοπαθή νόσο του Parkinson και στο 5-6.6% περίπου των ασθενών με οικογενή νόσο. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο και η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από τυπικές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, με ή χωρίς παρουσία των σωματίων του Lewy.



Εκτός των παραπάνω, έχουν βρεθεί και άλλες περιοχές του γονιδιώματος που πιθανολογείται ότι περιέχουν γονίδια σχετιζόμενα με τη νόσο που μελετώνται μέχρι σήμερα. (Lesage S, Brice, 2009)

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την αντικατάσταση του ελλείμματος ντοπαμίνης με τη χορήγηση λεβοντόπα (L-Dopa), η οποία εισέρχεται στον εγκέφαλο και μετατρέπεται σε ντοπαμίνη. Προκειμένου να αποφευχθεί η ναυτία και οι διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, συγχρόνως με τη λεβοντόπα χορηγούνται και η κερβιντόπα ή η βενσεραζίδη, ώστε να προληφθεί η διάσπασή της έξω από τον εγκέφαλο. Παρόλα αυτά ουσιαστική θεραπεία της νόσου δεν υπάρχει. Τα συμπτώματα της νόσου επιδεινώνονται και η φαρμακευτική θεραπεία δεν δρα επιτυχώς. Κατά τα τελευταία στάδια της νόσου, τα ψυχιατρικά συμπτώματα γίνονται όλο και πιο ανησυχητικά. Τα συμπτώματα αυτά περιλαμβάνουν προβλήματα ύπνου,

Γονιδιακός τύπος	Χρωμόσωμα	Πρωτεΐνη	Τύπος κληρονομικότητας	Χαρακτηριστικά
PARK1	4q21-23	a-synuclein	ΑΕ (αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα)	Πρώιμη ηλικία έναρξης, παρουσία σωματίων Lewy
PARK2	6q25.2-q27	Parkin	ΑΥ(αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα)	Πρώιμη ηλικία έναρξης, απουσία σωματίων Lewy
PARK3	2p13	Άγνωστο	ΑΕ	Τυπική μορφή της νόσου
PARK4	4p15	Άγνωστο	ΑΕ	Άνοια, τρόμος ηρεμίας, παρουσία σωματίων Lewy
PARK5	4p14	UCH-L1	ΑΕ	Τυπική μορφή της νόσου
PARK6	1p35-p36	PINK1	ΑΥ	Πρώιμη ηλικία έναρξης
PARK7	1p36	DJ-1	ΑΥ	Πρώιμη ηλικία έναρξης
PARK8	12p11.2-q13.1	LRRK2	ΑΕ	Τυπικές κλινικές εκδηλώσεις, παρουσία

				ή απουσία σωματίων Lewy
PARK9	1p36	Άγνωστο	AY	Ωριμη ηλικία έναρξης

Πίνακας 2. Γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο Parkinson (Αγορογιάννης Ε.Ι και συνεργάτες, 2000)

αύξηση της άνοιας, ψευδαισθήσεις και απώλεια της επαφής με την πραγματικότητα.

Η διάγνωση της νόσου είναι κατεξοχήν κλινική και βασίζεται στη λεπτομερή νευρολογική εξέταση και στο ιστορικό του ασθενούς. (Kalat J, 1995, Foltynie et al, 2002)

6.5 Νευροϊνωμάτωση

Η νευροϊνωμάτωση (NF) είναι μια γενετική διαταραχή που προκαλεί δερματικές ανωμαλίες και οζίδια από νευρικούς ιστούς. Η διαταραχή περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1882 από τον Γερμανό παθολόγο Friedrich Daniel von Recklinghausen. Ταξινομείται σε νευροϊνωμάτωση τύπου I (NF1) ή νόσος Recklinghausen και σε νευροϊνωμάτωση τύπου II (NF2).

Η νευροϊνωμάτωση τύπου I (NF1) είναι μία πολυσυστηματική, μονογονιδιακή γενετική νόσος με μεγάλη ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων και απρόβλεπτη εξέλιξη. Το υπεύθυνο γονίδιο θεωρείται ότι δρα ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17q11.2, γονιδιακό προϊόν του οποίου είναι η νευρινομίνη. Μεταλλάξεις στο γονίδιο NF1 έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της λειτουργίας της νευρινομίνης, μιας πρωτεΐνης που βοηθάει στο να διατηρηθεί η ογκογένεση σε ανενεργή κατάσταση. Η απώλεια της λειτουργίας της νευρινομίνης έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της ογκογένεσης, που οδηγεί σε αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και καρκινογένεση. (Thompson M, 2001, Lee MJ, Stephenson, 2007)

Η νόσος έχει συχνότητα 1:3.000-3.500 παγκοσμίως, χωρίς εθνικά και φυλετικά χαρακτηριστικά και προσβάλλει εξίσου τα δύο φύλα. Κληρονομείται με τον σωματικό επικρατούντα χαρακτήρα σύμφωνα με τους νόμους του Mendel, αν και το 50% των περιπτώσεων είναι αποτέλεσμα νέων μεταλλάξεων.

Οι καφεγαλακτόχρες (café-au-lait) κηλίδες του δέρματος αποτελούν τη χαρακτηριστική δερματική εκδήλωση της νευρινωμάτωσης τύπου I. Είναι πολλαπλές, τουλάχιστον 6, και εντοπίζονται κυρίως στον κορμό. Με την πρόοδο της ηλικίας συνήθως αυξάνουν σε αριθμό και μέγεθος. Φακίδες στις μασχालιαίες και τις βουβονικές χώρες είναι επίσης συχνό δερματικό εύρημα, αποτελούν μάλιστα διαγνωστικό κριτήριο της νόσου. Τα νευρινώματα συνήθως είναι υποδόρια και εξορμώνται από τα περιφερικά νεύρα. Στους περισσότερους ασθενείς γίνονται εμφανή μετά την εφηβεία. Προοδευτικά αυξάνουν σε μέγεθος και σε ενήλικους είναι δυνατόν να φθάσουν σε αριθμό αρκετών εκατοντάδων, ενώ το μέγεθος τους να ποικίλει από λίγα mm σε πολλά cm. Τα πλεγματούδη νευρινώματα εντοπίζονται συνήθως βαθύτερα και είναι δυνατόν να προκαλούν διάβρωση παρακειμένων οστών ή και άλγος. Πλεγματούδη νευρινώματα παρατηρούνται σε ποσοστό 25% των ασθενών, όμως τα ευμεγέθη αφορούν μόνο το 5% των περιπτώσεων. Λόγω του



μεγέθους τους τα νευρινώματα είναι δυνατόν να προκαλούν πειστικά φαινόμενα, ενώ η ολική εξαίρεσή τους, μερικές φορές, είναι δυσχερής.

Η συμμετοχή του εγκεφάλου στη νόσο είναι συχνή. Μεγαλεγκεφαλία, διαταραχές μετανάστευσης νευρώνων, στένωση του υδραγωγού αλλά και νεοπλασίες δεν είναι ασυνήθεις. Ποσοστό 5% εμφανίζει επιληψία, ενώ μαθησιακές δυσκολίες, με ή χωρίς ελλειμματική προσοχή, παρατηρούνται στο 45% των παιδιών. Μικρό ποσοστό ασθενών εμφανίζει αρτηριακές δυσπλασίες (στενώσεις, ανευρύσματα) ιδίως στις καρωτίδες και των νεφρικές αρτηρίες. Αρτηριακή υπέρταση είναι συνήθης στους ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας. (Thompson M, 2001, Yohay K, 2006)

Οι σκελετικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν ετερόπλευρη δυσπλασία του σφηνοειδούς οστού, σκολίωση (ποσοστό 6%) λόγω δυσπλασίας των σπονδυλικών σωμάτων καθώς και κύρτωση ή και ψευδάρθρωση της κνήμης σε ποσοστό 4% των ασθενών. Ανεύρεση σκολίωσης με ή χωρίς κύφωση προ της ηλικίας των 10 χρόνων συνήθως έχει βαρύτερη πρόγνωση. Συχνά οι πάσχοντες έχουν χαμηλό ανάστημα.

Οι ασθενείς με νευρινωμάτωση έχουν ισοβίως μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν καλοήθεις ή κακοήθεις νεοπλασίες. Γλοιώμα του οπτικού νεύρου παρατηρείται σε ποσοστό 15% περίπου, με μέση ηλικία διάγνωσης τα 4 – 5 χρόνια. Πρόκειται για νεόπλασμα εξαιρετικά βραδείας εξελίξεως που δίνει κλινικά συμπτώματα μόνο στο 1/3 των περιπτώσεων. Πιστεύεται ότι, αν δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι επηρεάζει σημαντικά την οπτική λειτουργία, είναι προτιμότερο να αντιμετωπίζεται συντηρητικά. (Lee MJ, Stephenson DA ,2007)

Η νευρινωμάτωση τύπου 1 εμφανίζει μεγάλη κλινική ετερογένεια, με τους περισσότερους ασθενείς να έχουν πολύ ήπιες εκδηλώσεις, Η διάγνωση της νόσου τίθεται κλινικά σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια ομοφωνίας που θεσπίστηκαν το 1988 από τα Εθνικά Ιδρύματα Υγείας (πίνακας 2) με τα οποία επιτυγχάνεται η διάγνωση στο 90% των περιπτώσεων μέχρι την ηλικία των έξι ετών και σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις μέχρι την ηλικία των οκτώ ετών. Αν και η διάγνωση είναι σχετικά εύκολη, υπάρχουν αμφισβητήσεις όσον αφορά τον ορθότερο τρόπο διερεύνησης και παρακολούθησης των ασθενών. Υποστηρίζεται από πολλούς ότι πρέπει όλοι οι ασθενείς να υποστούν μια τουλάχιστον απεικόνιση του εγκεφάλου με μαγνητικό συντονισμό (ιδίως τα πρώτα χρόνια ζωής) για τον αποκλεισμό κυρίως γλοιώματος του οπτικού νεύρου ή άλλων εγκεφαλικών βλαβών. Απεικόνιση του εγκεφάλου κρίνεται απαραίτητη εάν παρατηρηθεί αλλαγή στα ευρήματα της νευρολογικής

εξέτασης, κεφαλαλγία, ραγδαία αύξηση της περιμέτρου κεφαλής, επιληψία ή διαταραχές της όρασης. Είναι πάντως γενικά αποδεκτό ότι οι ασθενείς πρέπει να έχουν τακτική κλινική επανεκτίμηση ανά έτος, για την καταγραφή νέων εκδηλώσεων της νόσου, μέτρηση της αρτηριακής πίεσεως, παρακολούθηση των σωματομετρικών, οφθαλμολογική εξέταση κλπ. Δεν πρέπει να διαφεύγει το γεγονός ότι οι ασθενείς εμφανίζουν ελαφρά αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν κακοήθεις νεοπλασίες. Υπολογίζεται ότι το 60% των ασθενών με νευρινωμάτωση τύπου 1 έχουν ήπιες, δερματικές κυρίως, εκδηλώσεις της νόσου, πολλοί μάλιστα δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν. Ποσοστό 40% θα εμφανίσει κατά τη διάρκεια της ζωής, προβλήματα υγείας που σχετίζονται με τη νόσο. Στις μισές περιπτώσεις (20% του συνόλου) τα προβλήματα είναι σοβαρά και οδηγούν σε αναπηρία ή και θάνατο. Λόγω της αυξημένης πιθανότητας ανάπτυξης νεοπλασιών οι ασθενείς πρέπει να επανεξετάζονται περιοδικά. (Yohay K. 2006)

Πίνακας 6. 3 Τα διεθνή διαγνωστικά κριτήρια για την NF1

1. Έξι ή περισσότερες καφεγαλακτόχρες κηλίδες μέγιστης διαμέτρου άνω των 5 mm σε προεφηβικούς ασθενείς και άνω των 15 mm μετά την εφηβεία
2. Δύο ή περισσότερα νευρινώματα οποιουδήποτε τύπου ή ένα ή περισσότερα πλεγματοειδή νευρινώματα
3. Μασχαλαία ή βουβωνική φακίδωση (σημείο του Crowe)
4. Ένας όγκος της οπτικής οδού (οπτικό γλοίωμα)
5. Μία διακριτή οστική αλλοίωση, όπως απλασία πτέρυγας του σφηνοειδούς οστού ή λέπτυνση του φλοιού μακρών οστών (με ή χωρίς ψευδάρθρωση)
6. Δύο ή περισσότερα οζίδια του Lisch (αμαρτώματα της ίριδας)
7. Ένα συγγενή πρώτου βαθμού (γονέα, αδελφό ή παιδί) με νευροϊνωμάτωση τύπου 1

Η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1) διαγιγνώσκεται σε ένα ασθενή όταν έχει δύο ή περισσότερα από τα παραπάνω κριτήρια

Η νευρινωμάτωση τύπου 1 πρέπει να διακρίνεται από την νευρινωμάτωση τύπου 2 (NF-2) η οποία είναι διαφορετικό νόσημα και δεν χαρακτηρίζεται από δερματικές βλάβες αλλά από μηνιγγιώματα, σβαννώματα και ακουστικά νευρινώματα (συχνά αμφοτερόπλευρα). Το σβάννωμα (Schwannoma) είναι καλοήθης όγκος των νευρών, που αποτελείται από κύτταρα Schwann, τα οποία παράγουν μυελίνη που

χρησιμεύει ως μονωτικό περίβλημα, που καλύπτει τα περιφερικά νεύρα. Είναι πολύ συχνά στην NF2 και εκδηλώνονται περίπου στο 80% των ασθενών. Τα σβαννώματα είναι συνήθως μικρά και ασυμπτωματικά, αν και σε μερικούς ασθενείς είναι μεγάλα και ασκούν πίεση στο νωτιαίο μυελό ή στα παρακείμενα όργανα, προκαλώντας κινητικές ή αισθητικές διαταραχές.

Η NF2 είναι πολύ σπανιότερη από την νευρινωμάτωση τύπου 1 (μία περίπτωση σε 50.000 γεννήσεις). Μερικοί αναφέρουν το νόσημα σαν «κεντρική» νευρινωμάτωση, υποστηρίζεται μάλιστα ότι το καλύτερο όνομα για το νόσημα θα ήταν σβαννωμάτωση και όχι νευρινωμάτωση τύπου 2. (Torpy JM, Burke AE, Glass RM, 2008) Το γονίδιο NF2 κωδικοποιεί την πρωτεΐνη merlin, η οποία δρα σαν ρυθμιστής της ανάπτυξης, της κινητικότητας και της κυτταρικής αναδιοργάνωσης. Τα ακουστικά νευρινώματα συνήθως αναπτύσσονται μετά την εφηβεία και για το λόγο

Πίνακας 6.4 Τα διεθνή διαγνωστικά κριτήρια για την NF1

αυτό η νόσος είναι εξαιρετικά σπάνια στα παιδιά. Η νόσος κληρονομείται με τον

1. Οχτώ ή και περισσότερες αμφοτερόπλευρες νευρικές μάζες, ορατές με κατάλληλες απεικονιστικές μεθόδους (MRI ή CT)
2. Συγγενής πρώτου βαθμού με NF2 ¹ και μονόπλευρες νευρικές μάζες ή ένα από τα παρακάτω:
Μηνιγγίωμα
Νευρίνωμα
Γλοίωμα
Σβάννωμα

επικρατούντα τύπο και το γονίδιο της βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22. Η διάγνωση τίθεται κλινικά σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια από τα Εθνικά Ιδρύματα Υγείας (Πίνακας 3) (Yohay K, 2006)

Λόγω του ευρέος φάσματος των συμπτωμάτων και των επιπλοκών που μπορεί να συμβεί στη NF1 και στη NF2, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται από

¹ Η νευροϊνωμάτωση τύπου 2 (NF2) διαγιγνώσκεται σε ένα ασθενή όταν έχει δύο ή περισσότερα από τα παραπάνω κριτήρια



ομάδα ειδικών. Προς το παρόν δεν υπάρχει θεραπεία για τη NF1 ή τη NF2. Η χειρουργική θεραπεία έχει ως στόχο την ανακούφιση των συμπτωμάτων που προκύπτουν όταν οι νευροϊνωματικοί όγκοι πιέζουν τα γειτονικά όργανα και υπάρχει κίνδυνος να προκληθεί βλάβη. Χημειοθεραπευτικά χορηγούνται όταν ο όγκοι που συνδέονται με τη νευροϊνωμάτωση είναι κακοήθεις, αλλά αυτό συμβαίνει σε λιγότερο από το 10% των ατόμων που έχουν NF. (Torpy JM, Burke AE, Glass RM, 2008)

6.6 Μυοτονική δυστροφία

Η μυοτονική δυστροφία είναι μια χρόνια, μονογονιδιακή και πολυσυστηματική νόσος, δηλαδή εκδηλώνεται με συμπτώματα από τους σκελετικούς μύες, το γαστρεντερικό σύστημα, το κυκλοφορικό, τους οφθαλμούς (καταρράκτης), το ενδοκρινικό (ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης) και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Για πρώτη φορά περιγράφηκε το 1909 από τον Hans Steinert. Κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα, επομένως κάθε παιδί γονέα με το μεταλλαγμένο γονίδιο, έχει 50% πιθανότητα να κληρονομήσει την ασθένεια. Αποτελεί την πιο συχνή μορφή μυϊκής ασθένειας με συχνότητα εμφάνισης 1/8.000 γεννήσεις και η ηλικία εκδήλωσης μπορεί να είναι από τη νεογνική έως και τη μεσήλικη.

Τα κύρια συμπτώματα της νόσου είναι η μυϊκή αδυναμία (αδυναμία των μυών του προσώπου, πτώση των βλεφάρων), η μυοτονία και μια ποικιλία από μη νευρολογικά συμπτώματα. (Thompson M, 2001, Magee et al, 2002)

Η μυοτονική δυστροφία ταξινομείται στη μυοτονική δυστροφία τύπου I (DM1), γνωστή και ως νόσος του Steinert, η οποία είναι αρκετά συχνή (αποτελεί το 98% των περιπτώσεων) και στη μυοτονική δυστροφία τύπου II (DM2) η οποία είναι σπάνια (αποτελεί το 2% των περιπτώσεων). Επίσης η DM2 θεωρείται ηπιότερη σε σχέση με τη DM1 και δεν εμφανίζεται ποτέ στη νεογνική και βρεφική ηλικία.



Εικ.6.6 Ασθενής με μυοτονική δυστροφία.

Κλινικά σημεία από το γαστρεντερικό μπορεί να αποτελούν τις πρώτες ενδείξεις για την ύπαρξη της νόσου και να προηγούνται των μυοσκελετικών. Τέτοιου

είδους συμπτώματα μπορεί να είναι είτε από το ανώτερο πεπτικό (δυσφαγία, δυσπεψία, καύσος στομάχου, αναγωγές) είτε από το κατώτερο (κοιλιακό άλγος, αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου). Από τα παραπάνω συμπτώματα, η δυσφαγία θεωρείται το σοβαρότερο, λόγω του ότι συνδέεται με αυξημένη συχνότητα επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού. (Thompson M, 2001, Bellini et al, 2006) Συμπτώματα από το ενδοκρινικό περιλαμβάνουν τον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη καθώς και τη μειωμένη σπερματογένεση σε ορισμένους άρρενες ασθενείς. Στις αναπνευστικές επιπλοκές που συνοδεύουν τη νόσο οφείλεται το 30-40% των θανάτων από μυοτονική δυστροφία. Η αδυναμία των αναπνευστικών μυών οδηγεί σε νυχτερινό υποαερισμό, με αποτέλεσμα τη δύσκολη αφύπνιση, το αίσθημα κόπωσης μετά τον ύπνο, τη ναυτία και τους πονοκεφάλους, την υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας καθώς και τα μειωμένα επίπεδα ενέργειας. Τέλος, συχνά εμπλέκονται και καρδιολογικά συμπτώματα, η σοβαρότητα των οποίων όμως δεν συσχετίζεται με το βαθμό της μυϊκής αδυναμίας. Περίπου το 65% των ενηλίκων δεν έχει φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, ενώ σύνηθες σύμπτωμα αποτελούν οι αρρυθμίες και σπανιότερα συναντώνται μυοκαρδιοπάθειες (Thompson M, 2001, Kurihara T, 2005)

Η μυοτονική δυστροφία τύπου I συγκαταλέγεται στις ασθένειες «επαναλαμβανόμενης τριπλέτας». Προκαλείται από τη διεύρυνση ενός συνόλου χρωμοσωμάτων με την επαναλαμβανόμενη AGC/CTG τριπλέτα στο γονίδιο DMPK. Το γονίδιο DMPK εντοπίζεται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 19 και αποκωδικοποιεί την πρωτεΐνη κινάση η οποία βρίσκεται στους σκελετικούς μύες όπου και διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο. Ένα ασυνήθιστο χαρακτηριστικό αυτής της ασθένειας είναι ότι τα συμπτώματά της συνήθως γίνονται πιο έντονα από γενιά σε γενιά. Αυτό συμβαίνει, επειδή η ακριβής αντιγραφή του γονιδίου από την μια γενιά στην επόμενη, έχει σαν αποτέλεσμα την όλο και μεγαλύτερη διεύρυνση της τριπλέτας, που οδηγεί σε πρωιμότερη έναρξη της νόσου και σε σοβαρότερο φαινότυπο. Σε φυσιολογικά άτομα η τριπλέτα αυτή επαναλαμβάνεται περίπου 35 φορές, ενώ σε άτομα που πάσχουν από τη μυϊκή δυστροφία επαναλαμβάνεται περισσότερες από 50. Όσο αυξάνεται ο αριθμός των επαναλήψεων, τόσο πιο εμφανή γίνονται τα συμπτώματα της νόσου και τόσο πιο πρόιμα εμφανίζεται. Γενικότερα, ασθενείς με 50 έως 100 επαναλήψεις εμφανίζουν ήπια συμπτωματολογία, ασθενείς με 100 έως 500 επαναλήψεις πάσχουν από την κλασσική μορφή της νόσου και άτομα με



περισσότερες από 1000 επαναλήψεις εμφανίζουν τη νόσο από την παιδική ηλικία. Από την άλλη μέρια η μυοτονική δυστροφία τύπου II οφείλεται σε μια μη φυσιολογική τετρανουκλεοτιδική επανάληψη (CCTG) στο γονίδιο ZNF9 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3. Παρότι η τριπλέτα σε αυτή τη μορφή της νόσου μπορεί να φτάσει τις 75 έως 11000 επαναλήψεις δεν επηρεάζει την ηλικία εμφάνισης ή τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. (Longman C, 2006)

Η διάγνωση της μυοτονικής δυστροφίας είναι εξαιρετικά δύσκολη, λόγω του μεγάλου αριθμού των νευρομυϊκών παθήσεων που δυσχαιρένουν τη διαφορική διάγνωση. Έτσι είναι απαραίτητο ο ασθενής να παραπεμφθεί σε ειδικό για τις νευρομυϊκές διαταραχές, καθότι οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί δεν είναι εξοικειωμένοι με αυτές τις διαταραχές και έτσι η νόσος μπορεί να μείνει αδιάγνωστη ή να διαγνωστεί λανθασμένα. Οι συνήθεις εξετάσεις περιλαμβάνουν την κλινική εξέταση, το ηλεκτρομυογράφημα, τη βιοψία μυών και τον μοριακός γενετικός έλεγχος για το γονίδιο DMPK.

Δυστυχώς δεν υπάρχει κάποιο φάρμακο για την θεραπεία της νόσου. Έτσι, γίνονται προσπάθειες για την παρηγορητική θεραπεία των συμπτωμάτων της νόσου. Όπως προαναφέρθηκε η μυοτονική δυστροφία είναι μια προοδευτική νόσος, έτσι τα συμπτώματα τείνουν να επιδεινώνονται σταδιακά με την πάροδο των ετών. Η πρόγνωση για τους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με την ήπια μορφή της νόσου είναι αρκετά καλή. Συνήθως δεν έχουν διανοητική καθυστέρηση και μπορούν να ζήσουν μια σχεδόν φυσιολογική ζωή. Τα άτομα όμως που εμφανίζουν την κλασσική μορφή της νόσου επηρεάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό, με αποτέλεσμα να ο μέσος όρος ηλικίας ζωής να κυμαίνεται στα 50 έτη. (Kurihara T, 2005)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΚΤΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ

1. Abifadel M, Bernier L, Dubuc G, Nuel G, Rabès JP, Bonneau J, Marques A, Marduel M, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Varret M, Roy M, Davignon J, Boileau C. A PCSK9 variant and familial combined hyperlipidaemia. *J Med Genet.* 2008 Dec; 45(12):780-6
2. Avramopoulos D, Genetics of Alzheimer's disease: recent advances, *Genome Med.* 2009 Mar; 27:1(3):34
3. Bellini M, Biagi S, Stasi C, Costa F, Mumolo M. G, Ricchiuti A, Marchi S, Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy, *World J Gastroenterol* 2006 March 28; 12(12): 1821-1828
4. Bertram L, Tanzi R, The genetic epidemiology of neurodegenerative disease, *J Clin Invest.* 2005 Jun; 115(6):1449-57
5. Foltynie T, Sawcer S, Brayne C, Barker R A, The genetic basis of Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:363–370
6. Gandhi S, Wood NW, Molecular pathogenesis of Parkinson's disease, *Human Molecular Genetics*, 2005; 14(18): 2749–2755
7. Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Zarranz JJ, Velasco F, Garamendi I, Pérez T, Tijero, Monozygotic Twins Suffering from Huntington's Disease Show Different Cognitive and Behavioural Symptoms *B.Eur Neurol.* 2007; 57(1):26-30
8. Kalat J, Βιολογική Ψυχολογία, τόμ. Α, Έλλην, Αθήνα, 1995; 296-301, 301-302
9. Kalat J, Βιολογική Ψυχολογία, τόμ. Β, Έλλην, Αθήνα, 1995; 482-485
10. Kernich CA. Huntington disease *Neurologist*, 2008 Nov; 14(6):399-400
11. Klein C, Lohmann-Hedrich K. Impact of recent genetic findings in Parkinson's disease, *Curr Opin Neurol*, 2007 Aug; 20(4):453-64
12. Kurihara T, New classification and treatment for myotonic disorders, *Intern med*, 2005 Oct; 44(10):1027-32
13. Lee MJ, Stephenson DA Recent developments in neurofibromatosis type 1, *Current Opinion in Neurology*, 2007 Apr; 20(2):135-41
14. Lesage S, Brice, A Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors, *Human Molecular Genetics*, 2009; 18(1): R48–R59



15. Longman C, Myotonic dystrophy, *J R Coll Physicians Edinb* 2006; 36:51–55
16. Magee A C, Hughes A E, Kidd A, Lopez de Munain A, Cobo A M, Kelly K, Dean J, Nevin N C, Reproductive counselling for women with myotonic dystrophy, *J Med Genet* 2002; 39(3):e15
17. Marais David, Familial Hypercholesterolaemia, *Clin Biochem Rev*, 2004 Feb; 25(1):49-68
18. Marisio S, Carmichael J, Korolchuk V, Chen CW, Saiki S, Rose C, Krishna G, Davies JE, Ttofí E, Underwood BR, Rubinsztein DC. Huntington's disease: from pathology and genetics to potential therapies, *Biochem J*. 2008 Jun 1; 412(2):191-209
19. Mizuno Y, Hattori N, Kubo S, Sato S, Nishioka K, Hatano T, Tomiyama H, Funayama M, Machida Y, Mochizuki H, Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease, *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2008 Jun 27; 363(1500):2215-27
20. Rafii M.S, Aisen P. S, Recent developments in Alzheimer's disease therapeutics, *BMC Medicine* 2009 Feb 19; 7:7
21. Rees A. Familial hypercholesterolaemia: underdiagnosed and undertreated, *Eur Heart J*. 2008 Nov; 29(21):2583-4
22. Saint-Jore B, Varret M, Dacet C, Rabès JP, Devillers M, Erlich D, Blanchard P, Krempf M, Mathé D, Chanu B, Jacotot B, Farnier M, Bonaïti-Péllié C, Junien C, Boileau C. Autosomal dominant type IIa Hypercholesterolemia : evaluation of the respective contributions of LDLR and ApoB gene defects as well as a third major group of defects, *Eur J Hum Genet*, 2000 Aug; 8(8):621-30
23. Salloway S, Correia S. Alzheimer disease: time to improve its diagnosis and treatment, *Cleve Clin J Med*, 2009 Jan; 76(1):49-58
24. Soutar A.K, Naoumova R.P, Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007 Apr; 4(4):214-25
25. Squitieri F, Cannella M, Frati L Molecular medicine: predicting and preventing Huntington's disease. *Neurol Sci*. 2008 Sep; 29(4):205-7
26. Sullivan D, Guidelines for the Diagnosis and Management of Familial Hypercholesterolaemia, *Heart Lung Circ*. 2007 Feb; 16(1):25-7



27. Thomas B, Beal MF, Parkinson's disease, *Human Molecular Genetics*, 2007; 16(2):R183–R194
28. Thompson M.W, McInnes R.R, Willard H.F, Ιατρική γενετική, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 2001; 68, 70, 73, 93-96, 162 320-324
29. Torpy JM, Burke AE, Glass RM., Neurofibromatosis, *JAMA*, 2008 Jul 16;300(3):352
30. Valenza M, Cattaneo E, Cholesterol dysfunction in neurodegenerative diseases: is Huntington's disease in the list? *Prog Neurobiol* 2006 Nov; 80(4):165-76
31. Watts J.F, Hamilton-Craig I, Sullivan D.R, NICE Guidance on Familial Hypercholesterolaemia: *Heart Lung Circ*, 2009 Jun; 18(3):181-3)
32. Yohay K. Neurofibromatosis types 1 and 2, *Neurologist*, 2006 Mar; 12(2):86-93

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

33. Αγορογιάννης Ε.Ι, Αγορογιάννης Γ.Ι, Παπαδημητρίου Α, Χατζηγεωργίου Γ.Μ, Γενετική και μοριακή βάση της νόσου Parkinson, *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ*, 2006, 23(5): σελ. 435-443
34. Μιλτιάδου Γ. Μπαιρακτάρη Ε, Ξενοφώντος Σ, Μανόλη Π, Καριόλου Μ, Ελισάφ Μ, Μεταλλάξεις του γονιδίου του LDL υποδοχέα που προκαλούν οικογενή υπερχοληστερολαιμία στη Βορειοδυτική Ελλάδα, *ΙΑΤΡΙΚΗ*, 2002; 81(4), 346-352

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

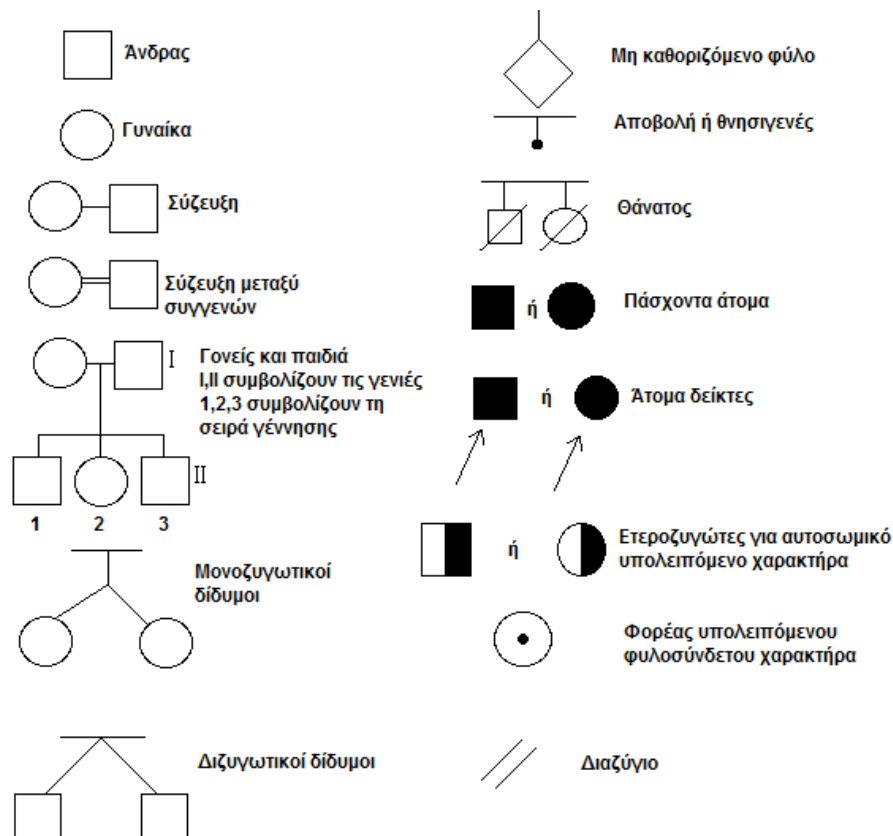


Κεφάλαιο 7

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

7.1 Γενεαλογικά δένδρα

Η μελέτη της γενετικής των ανθρώπων είναι μια περίπλοκη διαδικασία, επειδή δεν είναι εφικτή η ελεγχόμενη διασταύρωση. Αυτό συνεπάγεται ότι οι γενετιστές πρέπει να μελετήσουν τις τυχαίες και όχι τις σχεδιασμένες διασταυρώσεις. Έτσι η κληρονομικότητα των ανθρώπινων χαρακτηριστικών, συνήθως τεκμηριώνεται μέσα από τον έλεγχο και την ανάλυση της μεθόδου με την οποία εμφανίζονται τα χαρακτηριστικά στους απογόνους μέσω των γενεαλογικών δένδρων. Ο όρος **γενεαλογικό δένδρο** (pedigree) χρησιμοποιείται για την διαγραμματική απεικόνιση της δομής μιας οικογένειας καθώς και της προσεκτικής συλλογής και καταγραφής των φαινοτυπικών αναφορών της οικογένειας για αρκετές γενιές. Με άλλα λόγια δίνει μια πρώτη εικόνα της οικογένειας και της σχέσης μεταξύ



Εικ.7.1 Σύμβολα γενεαλογικών δένδρων

των μελών, του αριθμού των πασχόντων καθώς και της κατανομής συγκεκριμένου γενετικού νοσήματος. Επειδή τα γενεαλογικά δένδρα δίνουν πολλές πληροφορίες,

είναι χρήσιμο για τη μελέτη να χρησιμοποιούνται κοινά σύμβολα. (Λάμνησου, 2004, Sack G.H Jr, 1999)

7.2 Γενετικές εξετάσεις

Πριν προσεγγισθούν τα ζητήματα και οι προβληματισμοί που θέτουν οι γενετικές εξετάσεις και η διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής, είναι απαραίτητες κάποιες διευκρινήσεις όσον αφορά τους όρους που χρησιμοποιούνται. Σύμφωνα με την Οικουμενική Διακήρυξη για τα Γενετικά Δεδομένα του Ανθρώπου «γενετικός έλεγχος είναι μία μεγάλης εμβέλειας συστηματική γενετική εξέταση η οποία προσφέρεται στα πλαίσια ενός προγράμματος σε ένα πληθυσμό ή σε ένα υποσύνολο αυτού με σκοπό την ανίχνευση γενετικών χαρακτήρων σε άτομα που δεν εμφανίζουν συμπτώματα» ενώ «γενετική εξέταση αποτελεί η διαδικασία ανίχνευσης παρουσίας ή απουσίας ή αλλαγής σε κάποιο γονίδιο ή χρωμόσωμα, συμπεριλαμβανομένου του έμμεσου ελέγχου για γονιδιακό προϊόν ή άλλου συγκεκριμένου μεταβολιτή που είναι κατά κύριο λόγο ενδεικτικός για συγκεκριμένη αλλαγή». Σε αντίθεση με την γενετική διάγνωση που δεν εξαρτάται πάντα από τη μελέτη ενός καρυοτύπου ή του DNA, αφού μπορεί να γίνει μέσα από μια σειρά διαφόρων διαδικασιών, που περιλαμβάνουν τη φυσική εξέταση, τη λήψη οικογενειακού ιστορικού, αιματολογικές, βιοχημικές ή παθολογικές εξετάσεις ρουτίνας, καθώς και απεικονιστικές μεθόδους, οι γενετικές εξετάσεις πρέπει να επικεντρώνεται στις δοκιμές που αφορούν αποκλειστικά στη γενετική.

Ωστόσο έχουν προταθεί διάφοροι ορισμοί για τις γενετικές εξετάσεις. Σύμφωνα με τους Βιδάλη Τ. και Μανωλάκου Κ. (2001) «οι μέθοδοι που επιτρέπουν τον προσδιορισμό της αλληλουχίας των βάσεων συγκεκριμένων γονιδίων ή περιοχών του DNA, ονομάζονται γενετικές εξετάσεις». Ένας επίσης ορισμός είναι ότι «γενετικές εξετάσεις νοούνται οι αναλύσεις που αποσκοπούν στη διάγνωση και αναγνώριση γενετικών νόσων, στην ανίχνευσή τους πριν από την κλινική τους εμφάνιση ή στην αναγνώριση ατόμων που έχουν γενετική προδιάθεση για εκδήλωση νόσου υπό την επίδραση εξωγενών – περιβαλλοντικών συνθηκών». (Μάλλιος Ε, 2004) Το 1999 η Ομάδα Εργασίας για τις Γενετικές Αναλύσεις (Task Force for Genetic Testing) κατέληξε στον ακόλουθο ορισμό: Γενετικές θεωρούνται «οποιοσδήποτε εξετάσεις DNA, RNA, χρωμοσωμικές, πρωτεϊνικές ή αναλύσεις ορισμένων μεταβολιτών που οδηγούν στην ανίχνευση κληρονομικών ασθενειών που



συνδέονται με γονότυπους, μεταλλάξεις, φαινότυπους ή καρυότυπους και διεξάγονται για ιατρικούς λόγους. Γενετικές εξετάσεις διεξάγονται για πολλούς λόγους όπως η διάγνωση συμπτωμάτων ήδη εκδηλωμένων παθήσεων, η ταυτοποίηση φορέων, ο προγεννητικός έλεγχος και ο καθορισμός γενετικής προδιάθεσης» (Burke W, 2002)

Ο ορισμός αυτός, όμως, είναι αρκετά γενικός και επιδέχεται διαφορετικές ερμηνείες. Ιδιαίτερα με την πρόοδο της γενετικής επιστήμης τα όρια μεταβάλλονται. Στο νομοσχέδιο GINA (Genetic Information Nondiscrimination Act) των ΗΠΑ, σχετικά με τις γενετικές διακρίσεις, γίνεται ειδική μνεία στο ποιες εξετάσεις δεν θεωρούνται γενετικές και αυτές είναι: η ανάλυση πρωτεϊνών ή μεταβολιτών που δεν ανιχνεύουν γονότυπους, μεταλλάξεις ή χρωμοσωματικές αλλαγές ή που συνδέονται άμεσα με μια εκδηλωμένη ασθένεια, ανωμαλία ή παθολογική κατάσταση που μπορεί να διαπιστωθεί από έναν επιστήμονα της υγείας, με κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία στο οικείο ιατρικό πεδίο. (McPherson E, 2006)

Σε αυτό το σημείο είναι σημαντικό να τονιστεί ότι επικρατεί συνήθως μία σύγχυση σχετικά με τις γενετικές εξετάσεις και της μεθόδου των γενετικών αποτυπωμάτων, η οποία πρέπει να ξεκαθαριστεί. Από την μία πλευρά η μέθοδος των γενετικών αποτυπωμάτων στηρίζεται στη μελέτη μη κωδικοποιημένων περιοχών του DNA και έχει ως στόχο τη σύνδεση ενός δείγματος DNA με ένα συγκεκριμένο άτομο (γενετικό τεστ). Ο όρος γενετικά αποτυπώματα αναφέρεται στις αναλύσεις του DNA με στόχο τον προσδιορισμό του μήκους τμημάτων του DNA που αποτελούνται από διαδοχικές επαναλήψεις κάποιας σειράς νουκλεοτιδίων και που συναντώνται στα διαφορετικά χρωμοσώματα. Το μήκος αυτών των τμημάτων του DNA ποικίλει ανάλογα με τον αριθμό των επαναλήψεων της σειράς νουκλεοτιδίων που τα απαρτίζουν. Η μέθοδος των γενετικών αποτυπωμάτων αποτελεί έναν τρόπο εξακρίβωσης της ταυτότητας προσώπων. Από την άλλη πλευρά η μέθοδος των γενετικών εξετάσεων βασίζεται στις κωδικοποιημένες περιοχές του DNA με σκοπό να αναγνωρίσει και να μελετήσει τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για γενετικά νοσήματα. (Βιδάλη T, Μανωλάκου K, 2001, Μάλλιος E, 2004)

Με βάση τον ορισμό των γενετικών εξετάσεων, γενετικά δεδομένα (ή γενετικές πληροφορίες) ενός προσώπου θεωρούνται αυτά που προκύπτουν από τις γενετικές εξετάσεις. Όμως και εδώ τα όρια είναι ασαφή, καθώς κάποιες πηγές, όπως το νομοσχέδιο GINA, συμπεριλαμβάνουν στα γενετικά δεδομένα και τα



αποτελέσματα γενετικών εξετάσεων ή την εκδήλωση γενετικών παθήσεων σε μέλη της οικογενείας του προσώπου. (McPherson E, 2006)

Αρχικά, οι γενετικές εξετάσεις ήταν κυρίως βιοχημικές. Το 1959, ο Lejeune για πρώτη φορά ανακάλυψε τη χρωμοσωμική αιτία του συνδρόμου Down και μέχρι σήμερα η ραγδαία πρόοδος της κυττογενετικής, οδήγησε σε νέες μεθόδους γενετικής εξέτασης, όπως ο φθορίζων *in situ* υβριδισμός (FISH) και σε ανακάλυψη νέων χρωμοσωμικών διαταραχών. Στη δεκαετία του 70' η πρόοδος στη μοριακή γενετική, όπως τα περιοριστικά ένζυμα και η κλωνοποίηση ανθρώπινων γονιδίων, αποτέλεσε την κινητήριου δύναμη για τη μελέτη του ανθρώπινου DNA που κορυφώθηκε με το Πρόγραμμα Χαρτογράφησης του Ανθρώπινου Γονιδιώματος (Human Genome Project). Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών, ο αριθμός των γενετικών διαταραχών για τις οποίες είναι διαθέσιμη εξέταση DNA, έχει αυξηθεί από 10 σε πάνω από 1.000 και οι μέθοδοι εξέτασης άλλαξαν, κατορθώνοντας την ανίχνευση μεταλλάξεων ακόμα και σε ένα νουκλεοτίδιο. Με τους νέους τομείς της γενετικής, όπως η μοριακή κυττογενετική, η διάκριση μεταξύ βιοχημικών, χρωμοσωμικών και DNA μεθόδων, είναι δυσδιάκριτη. (McPherson E, 2006)

Σύμφωνα με το έγκυρο δίκτυο GeneTests, σήμερα (στοιχεία ακριβή στις 1/06/2009) υπάρχουν 1.465 γενετικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται κλινικά και 277 σε ερευνητικό στάδιο για 1.742 παθήσεις. (GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online), 2009)

Οι γενετικές εξετάσεις μπορούν να ταξινομηθούν με διάφορα κριτήρια. Μία πρώτη προσπάθεια μπορεί να βασιστεί στον χρόνο της εξέτασης διακρίνοντας έτσι τις εξετάσεις προγεννητικού ελέγχου από τις γενετικές εξετάσεις οποτεδήποτε μετά την γέννηση. Ωστόσο, οι προγεννητικές εξετάσεις δεν αφορούν μόνο τα έμβρυα αλλά και τους ενήλικους που πρόκειται να αποκτήσουν παιδιά και πρέπει να λάβουν υπόψη τους τους κινδύνους που συνεπάγεται η απόφαση τεκνοποιίας. Επίσης, οι γενετικές εξετάσεις διακρίνονται σε εξετάσεις πληθυσμού (genetic screening), όπου δεν υπάρχει υπόνοια ύπαρξης μεταλλαγμένου γονιδίου στα εξεταζόμενα άτομα, και σε εξετάσεις μεμονομένων ατόμων ή μελών της ίδιας οικογένειας (genetic diagnosis), όπου υφίσταται υποψία ότι υπάρχουν φορείς ασθένειας. (Μάλλιος, 2004)

Οι γενετικές εξετάσεις μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με το σκοπό που εξυπηρετούν. Οι γενετικές εξετάσεις για ιατρικούς σκοπούς διενεργούνται στις περιπτώσεις που: α) πιθανολογείται εκ των προτέρων η ύπαρξη συγκεκριμένης

γενετικής «ατέλειας» που ευθύνεται για τα κλινικά συμπτώματα, είναι δηλαδή διαγνωστικού χαρακτήρα κυρίως η φύση της εξέτασης (genetic testing) και β) δεν υπάρχουν ενδείξεις εκ των προτέρων ότι το πρόσωπο ή η ομάδα προσώπων φέρουν τη συγκεκριμένη γενετική «ατέλεια», διενεργούνται δηλαδή σε υγιή πρόσωπα και η φύση της ανάλυσης είναι κυρίως προληπτικού χαρακτήρα (genetic screening).

Α) Γενετικές εξετάσεις διαγνωστικού χαρακτήρα ή διαγνωστικοί έλεγχοι χαρακτηρίζονται οι γενετικές εξετάσεις που διεξάγονται προκειμένου να διαγνωσθεί ή να επιβεβαιωθεί η διάγνωση μιας συγκεκριμένης ασθένειας για την οποία ο εξεταζόμενος ή η εξεταζόμενη ομάδα προσώπων εμφανίζει ήδη συμπτώματα. Μια ειδική κατηγορία διαγνωστικών ελέγχων είναι αυτοί που διενεργούνται σε έμβρυα.

Προεμφυτευτικοί έλεγχοι χαρακτηρίζονται οι γενετικές εξετάσεις σε έμβρυα in vitro που διενεργούνται όταν το ζευγάρι που έχει προσφύγει σε τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης: α) έχει ήδη αποκτήσει ένα παιδί προσβεβλημένο από γενετική ασθένεια, β) και οι δύο είναι γνωστό πως είναι φορείς της ίδιας γενετικής ασθένειας και γ) υπάρχει αυξημένος κίνδυνος το παιδί να πάσχει από καρυοτυπική ανωμαλία λόγω της ηλικίας της μητέρα (π.χ. τρισωμία 21). Σε περίπτωση που το ζευγάρι δεν έχει προσφύγει σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αλλά συντρέχει ένας από τους παραπάνω λόγους, τότε οι γενετικές εξετάσεις διενεργούνται στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και το είδος αυτής της εξέτασης ονομάζεται προγεννητικός έλεγχος. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι οι προεμφυτευτικοί έλεγχοι πλεονεκτούν έναντι των αντίστοιχων προγεννητικών, διότι σε περίπτωση που διαγνωσθεί γενετική ασθένεια στο έμβρυο η μητέρα αποφεύγει την ταλαιπωρία, ψυχική και σωματική, που συνεπάγεται η διακοπή της κύησης. Ωστόσο, εκφράζονται ανησυχίες ότι με τους προεμφυτευτικούς ελέγχους ενδέχεται να εφαρμοσθούν άτυπα διαδικασίες επιλογής των εμβρύων που προσιδιάζουν σε λογικές ευγονικής.

Οι διαγνωστικοί έλεγχοι σε έμβρυα και μεμονωμένα πρόσωπα διεξάγονται σε επίπεδο κλινικής πρακτικής. Αντίθετα, σε επίπεδο κλινικής έρευνας διενεργούνται εξετάσεις είτε σε οικογενειακά δένδρα είτε σε ομάδες ασθενών με κοινά κλινικά συμπτώματα.

Γενετικές εξετάσεις σε γενεαλογικά δένδρα διεξάγονται όταν έχει διαπιστωθεί ο κληρονομικός χαρακτήρας κάποιας ασθένειας και υπάρχει πρόσβαση στο βιολογικό υλικό τόσο προσβεβλημένων όσο και υγιών προσώπων από διάφορες γενεές. Στις περιπτώσεις αυτές εξετάζεται το γονιδίωμα των μελών της οικογένειας, όχι σε

επίπεδο αλληλουχίας βάσεων του συνόλου του DNA κάθε μέλους της οικογένειας, αλλά μικρών τμημάτων αυτού (σημάνσεων) κατανεμημένων στα χρωμοσώματα. Στη συνέχεια το πρότυπο κληρονομικότητας της ασθένειας συσχετίζεται με το γονότυπο που παρατηρείται στις σημάνσεις αυτές. Η μέθοδος αυτή θεωρητικά μπορεί να οδηγήσει στον εντοπισμό των περιοχών του γονιδιώματος που περιέχουν, εν δυνάμει, γονίδια υπεύθυνα για την εκδήλωση της ασθένειας. Στη συνέχεια τα τμήματα αυτά αναλύονται προκειμένου να εντοπιστούν οι πιθανές αλληλουχίες βάσεων που κωδικοποιούν για γονίδια. Οι πιθανές να κωδικοποιούν αλληλουχίες, προσδιορίζονται για κάθε μέλος της οικογένειας και συγκρίνονται προκειμένου να εντοπισθεί ακριβώς η αλλαγή που εμφανίζεται μόνο στους ασθενείς.

Γενετικές εξετάσεις σε ομάδες προσώπων με κοινά κλινικά συμπτώματα διεξάγονται όταν η γενετική βάση των υπό εξέταση ασθενειών ή κλινικών συμπτωμάτων εμφανίζει πολυπλοκότητες (πολυγονιδιακές ασθένειες) ή όταν η γενετική αποτελεί μια από τις συνιστώσες για την εκδήλωσή της ασθένειας (πολυπαραγοντικές). Ακριβώς επειδή στις περιπτώσεις αυτές τα υπεύθυνα γονίδια είναι, είτε πολλά, είτε έχουν μικρές επιπτώσεις στην εμφάνιση της ασθένειας (π.χ. ευθύνονται μόνο για κάποια από τα συμπτώματα μιας ασθένειας) οι ομάδες των ασθενών που εξετάζονται πρέπει να είναι αριθμητικά μεγάλες. Προκειμένου τέτοιου είδους μελέτες να αποδώσουν οι ερευνητές πρέπει να έχουν ανεμπόδιστη πρόσβαση στον ιατρικό φάκελο (ιστορικό ασθένειας και φαρμακευτικής αγωγής, λεπτομερής καταγραφή συμπτωμάτων) των προσώπων που απαρτίζουν την εξεταζόμενη ομάδα. Δείγμα DNA των ασθενών εξετάζεται σε διάφορες θέσεις γνωστές για τον πολυμορφισμό τους. Η ανάλυση αυτή είναι εξαιρετικά απαιτητική εάν πρόκειται να καλύψει όλο το γονιδίωμα. Για το λόγο αυτό συχνά, οι γενετικές εξετάσεις σε ομάδες ασθενών επικεντρώνονται είτε σε περιοχές του γονιδιώματος που οι ερευνητές θεωρούν ενδιαφέρουσες a priori, είτε σε ομάδες που ορίζονται με βάση αυστηρά κλινικά κριτήρια. Στη συνέχεια εντοπίζονται αυτές οι πολυμορφικές θέσεις που παρουσιάζουν τις σημαντικότερες στατιστικά συσχετίσεις με την ασθένεια και συγκρίνονται με τα αντίστοιχα αποτελέσματα από ομάδες υγιών προσώπων, που λειτουργούν όπως λέμε ως ομάδες ελέγχου (control) των αποτελεσμάτων. Εφόσον τα αποτελέσματα επιβεβαιωθούν, εφόσον δηλαδή δεν υπάρχει κανένας συσχετισμός στην ομάδα των υγιών, γίνεται προσπάθεια να απομονωθούν τα γονίδια στα οποία

εδράζονται ή με τα οποία είναι στενά συνδεδεμένες οι πολυμορφικές θέσεις προκειμένου να ερευνηθεί περαιτέρω η λειτουργία τους.

Υπάρχει μια αυξανόμενη λίστα μοριακών διαγνωστικών τεστ και υπολογίζεται ότι ετησίως είναι διαθέσιμα 10-12 νέα.

Β) Γενετικές εξετάσεις προληπτικού χαρακτήρα ή προληπτικοί έλεγχοι μπορεί να αφορούν τόσο σε μεμονωμένα πρόσωπα όσο και σε πληθυσμούς. Ανάλογα με τη γενετική βάση της ασθένειας για την οποία γίνεται η εξέταση, χαρακτηρίζονται ως:

α) προσυμπτωματικοί έλεγχοι, όταν πρόκειται για μονογονιδιακή ασθένεια, από την οποία είναι γνωστό ότι πάσχει κάποιο άλλο, από τον εξεταζόμενο, πρόσωπο της οικογένειας και από την οποία κάποια στιγμή θα υποφέρει ο εξεταζόμενος στο μέλλον εφόσον ζήσει αρκετά και φέρει τη μετάλλαξη

β) έλεγχοι φορέα, όταν εξετάζεται εάν ένα πρόσωπο είναι φορέας υπολειπόμενης αυτοσωματικής ασθένειας και στην περίπτωση των γυναικών κατά πόσο είναι φορέας φυλοσύνδετης (X-linked) ασθένειας

γ) έλεγχοι προδιάθεσης, όταν εξετάζεται η γενετική προδιάθεση σε συγκεκριμένη γενετική ασθένεια, στις περιπτώσεις όπου η προδιάθεση ελέγχεται κατά κύριο λόγο από ένα γονίδιο

δ) έλεγχοι ευπάθειας, όταν εξετάζεται η ύπαρξη μεταλλαγών στα γονίδια που ευθύνονται για την εμφάνιση συγκεκριμένης πολυγονιδιακής ή πολυπαραγοντικής ασθένειας

Προληπτικοί έλεγχοι σε πληθυσμούς διεξάγονται μέσα στα πλαίσια επιδημιολογικών μελετών με σκοπό την αποτίμηση (καταγραφή) της προδιάθεσης ή της ευπάθειας του πληθυσμού στις ελεγχόμενες ασθένειες. Τέτοιου είδους προληπτικοί έλεγχοι, έχουν σημασία στον καθορισμό της πολιτικής στον τομέα της υγείας.

Γενετική έρευνα σε πληθυσμούς αφορούν κατά κύριο λόγο ένα μεγάλο κομμάτι του προγράμματος χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος που έχει στόχο την καταγραφή της γενετικής ποικιλομορφίας του ανθρώπινου πληθυσμού. Αλλαγές της γενετικής σύστασης των πληθυσμών στον χρόνο και στο χώρο επηρεάζονται από τη συχνότητα μεταλλαγής των γονιδίων, τη φυσική επιλογή, τη μετανάστευση αλλά και τυχαίες διακυμάνσεις των γενετικών χαρακτήρων που συνδέονται με δημογραφικές παραμέτρους. Η μελέτη της γενετικής σύστασης των πληθυσμών ανάλογα με τη γεωγραφική τους κατανομή μπορεί να βοηθήσει στην

κατανόηση της βιολογικής σχέσης μεταξύ των πληθυσμών και να συμβάλει στην κατανόηση της ιστορίας του ανθρώπινου γένους. Επίσης ο συνδυασμός της γενετικής πληροφορίας με ιατρικά ή επιδημιολογικά δεδομένα μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών παραμέτρων προδιάθεσης, που καθιστούν μια ασθένεια πιο συχνή σε μια ομάδα ατόμων από ότι σε μια άλλη. Η τεχνολογική ανάπτυξη σήμερα επιτρέπει ελέγχους που διατρέχουν το γονίωμα προκειμένου να εντοπιστούν αυτά τα τμήματα του DNA που παρουσιάζουν την μεγαλύτερη ποικιλομορφία τόσο εντός όσο κι ανάμεσα στους πληθυσμούς. (Βιδάλης Γ, Μανωλάκου Κ, 2001)

Ωστόσο σύμφωνα με τη Σύμβαση του Οβιέδο οι γενετικές εξετάσεις που προβλέπουν την εμφάνιση γενετικών νόσων ή που χρησιμοποιούνται είτε για τον εντοπισμό φορέα γονιδίου υπεύθυνου για τη νόσο είτε για την ανίχνευση γενετικής προδιάθεσης επιτρέπεται να διενεργούνται κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις. Συγκεκριμένα πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο για λόγους υγείας ή έρευνας, με τη συναίνεση του ενδιαφερόμενου ατόμου και αφού έχει προηγηθεί η παροχή κατάλληλων γενετικών συμβουλευτικών υπηρεσιών.

Όσον αφορά την πρώτη προϋπόθεση, γενικά η προστασία της υγείας καλύπτεται ως ατομικό δικαίωμα και ως υποχρέωση του κράτους από το Σύνταγμα. Οι γενετικές εξετάσεις μπορούν να διενεργούνται για λόγους υγείας με απώτερο σκοπό την θεραπεία του ατόμου, ενδεχομένως την γονιδιακή θεραπεία. Μέχρι στιγμής, όμως, η πρόοδος των γενετικών εξετάσεων είναι πολύ πιο σημαντική και γρήγορη από την πρόοδο των κατάλληλων θεραπειών με συνέπεια να είναι πολλές οι γενετικές ασθένειες για τις οποίες είναι μεν δυνατή η διάγνωση μέσω γενετικών εξετάσεων είναι δε αδύνατη ακόμη η θεραπεία, όπως π.χ. στη νόσο του Alzheimer. Έτσι, η γενετική πληροφορία έχει περισσότερο ως σκοπό την πρόβλεψη και την ενημέρωση παρά την θεραπεία. Πρακτικά ανήκει στους γιατρούς η εκτίμηση της ύπαρξης λόγων υγείας για την πραγματοποίηση γενετικών εξετάσεων και σε κάποιες περιπτώσεις στους δικαστές, οι οποίοι εκ των υστέρων ελέγχουν εάν συνέτρεχαν τέτοιοι λόγοι.

Μία ακόμη απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί η συναίνεση του ενδιαφερόμενου ατόμου. Αυτός ο γενικός κανόνας της Σύμβασης του Οβιέδο βασίζεται στο σεβασμό αυτονομίας και στην θετική εκδήλωση της βούλησης του ατόμου. Ο κάθε άνθρωπος μεριμνά με συγκεκριμένες ενέργειες για τη διάγνωση, την

πρόληψη ή τη θεραπεία γενετικών δυσλειτουργιών και αποφασίζει ο ίδιος να υποβληθεί σε εξέταση για τη διάγνωση γενετικής νόσου ή προδιάθεσης για γενετική νόσο. Αυτή η γενική αρχή αφορά από την μία πλευρά την επέμβαση στη σωματική ακεραιότητα του ατόμου και τη λήψη του γενετικού υλικού και από την άλλη πλευρά τον σκοπό τον οποίο επιδιώκει εν προκειμένω η γενετική εξέταση καθώς και τον τρόπο διεξαγωγής της διάγνωσης. Για το λόγο αυτό πρέπει οι πληροφορίες να ανακοινώνονται στο άτομο με σαφήνεια, ο ενδιαφερόμενος πρέπει να κατανοεί πλήρως αυτές τις πληροφορίες, η απόφασή του είναι ανάγκη να μην είναι απόρροια εξαναγκασμού, πρέπει να είναι λογικά ικανός και να εκφράζει την συγκατάθεσή του εγγράφως και εκ των προτέρων. (Beauchamp T, Childress J, 1994)

Η εκφρασμένη ρητή συναίνεση του ενδιαφερόμενου συνιστά απαραίτητη προϋπόθεση για την πραγμάτωση της αυτονομίας του. Η ρητή αυτή συναίνεση αφορά όμως το λογικά ικανό άτομο που είναι σε θέση να εκφράσει την αυτόνομη επιθυμία και επιλογή του. Όταν όμως αδυνατεί να συναινέσει η γενετική εξέταση και επέμβαση επιτρέπεται μόνο κατόπιν εξουσιοδότησης του αντιπροσώπου του, σύμφωνα με την Σύμβαση του Οβιέδο.

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διενέργεια των γενετικών εξετάσεων είναι επίσης, όπως ορίζει η Σύμβαση του Οβιέδο, η κατάλληλη γενετική συμβουλευτική. Κατά την διάρκεια της γενετικής συμβουλευτικής πρέπει να πραγματοποιείται ενημέρωση στον ενδιαφερόμενο από τους γενετιστές σχετικά με τον σκοπό και τη φύση της εξέτασης, καθώς και τα οφέλη ή τους κινδύνους που αυτή συνεπάγεται. Οι γενετικοί σύμβουλοι θα πρέπει να είναι πολύ λεπτομερείς στις εξηγήσεις τους, να παρέχουν ενημέρωση με τέτοιο τρόπο που να συμβαδίζει με τη μόρφωση του ατόμου και το βαθμό της αντίληψής του, να μην είναι καθοδηγητικοί και να μην προσπαθούν να επιβάλλουν τις δικές τους αξίες και απόψεις. (Kitcher P, 2000)

Συνοψίζοντας τις παραπάνω κατηγοριοποιήσεις, οι διαγνωστικές εξετάσεις αποτελούν μια κατηγορία, η οποία με βάση μια εξέταση DNA, χρησιμοποιείται για να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει μια συγκεκριμένη γενετική διαταραχή. Αυτά μπορούν να προσφέρουν:

- 1) Διαγνωστικές πληροφορίες, οι οποίες σε κάποια νοσήματα εμπεριέχουν τη σχέση γονότυπου-φαινότυπου
- 2) Τεστ φορέων



- 3) Προσυμπτωματική διάγνωση στα όψιμα εκδηλούμενα νοσήματα (late onset - diseases)
- 4) Πρόβλεψη μελλοντικής γενετικής νόσου ή εκτίμηση του κινδύνου για μια πιο σύνθετη κατάσταση, όπως ο καρκίνος, νευροεκφυλιστικά νοσήματα σε ένα κατά τα άλλα υγιές άτομο.

Στη δεύτερη κατηγορία συγκαταλέγονται, οι ιδιαίτερα αμφιλεγόμενες, προγνωστικές εξετάσεις, οι οποίες κατατάσσονται περαιτέρω με βάση τη διεισδυτικότητα των μεταλλάξεων που σχετίζονται με μια συγκεκριμένη πάθηση, στις προσυμπτωματικές και τις εξετάσεις προδιάθεσης. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν αναλύσεις που ανιχνεύουν μεταλλάξεις που έχουν πλήρη διεισδυτικότητα, δηλαδή είναι βέβαιη η εμφάνιση της πάθησης σε φορείς νοσογόνων μεταλλάξεων, όπως για παράδειγμα η γενετική εξέταση για τη χορεία του Huntington. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν αναλύσεις που ανιχνεύουν μεταλλάξεις με χαμηλή διεισδυτικότητα. Φορείς τέτοιων μεταλλάξεων δεν είναι βέβαιο ότι θα ασθενήσουν αλλά έχουν υψηλότερη προδιάθεση σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν αναλύσεις για προδιάθεση σε καρκινικές παθήσεις. Στην περίπτωση αυτή, εάν το αποτέλεσμα της ανάλυσης είναι θετικό, τότε αυτό συνεπάγεται την ανάγκη για συχνότερες εξετάσεις και, εάν είναι αρνητικό, τότε η πιθανότητα εμφάνισης της πάθησης είναι η ίδια με αυτή του γενικού πληθυσμού, όχι μηδενική. (McPherson E, 2006)

Οι πρόοδοι στην κατανόηση των γενετικών νοσημάτων και οι συνεχώς αυξανόμενες προοπτικές από τις σύγχρονες δυνατότητες της ιατρικής τεχνολογίας οδήγησαν στην ανάπτυξη μοριακών διαγνωστικών εξετάσεων για πολλά σοβαρά γενετικά νοσήματα, αλλά και παρεμβατικών ή μη, προγεννητικών μεθόδων. Έτσι με προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου ή επιλεκτικά σε ομάδες υψηλού κινδύνου μπορούν να ανιχνεύονται φορείς κληρονομικών ή εν μέρει κληρονομικών νοσημάτων, ακόμη και πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων, και να αποφεύγεται η γέννηση ανάπηρων παιδιών, μέσω της προγεννητικής ή προεμφυτευτικής διάγνωσης. Η πρόληψη των γενετικών νοσημάτων και συγγενών ανωμαλιών γίνεται σε δύο επίπεδα: πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια. Η πρωτοβάθμια πρόληψη περιλαμβάνει την εντόπιση του νοσήματος, την αποκάλυψη φορέων σε ομάδες υψηλού κινδύνου, τα ανιχνευτικά προγράμματα νεογνών και την προσυμπτωματική διάγνωση. Η δευτεροβάθμια πρόληψη επιτυγχάνεται με την προεμφυτευτική γενετική

διάγνωση και με την προγεννητική διάγνωση και στη συνέχεια, είτε με τη δυνατότητα διακοπής της κύησης παθολογικού εμβρύου είτε -στην περίπτωση που οι γονείς επιλέξουν τη συνέχιση της κύησης- με την ενδομήτριο θεραπεία ή/και τον προγραμματισμό του τοκετού και της περιγεννητικής φροντίδας. (Felix de la Cruz, Cho Sechin, Hoyme H E, 2000)

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει θεσπίσει κριτήρια που πρέπει καταρχήν να πληρούνται για οποιοδήποτε μονογονιδιακό νόσημα προκειμένου να εφαρμοσθούν προγράμματα διαλογής με μοριακές τεχνικές σε πληθυσμιακό επίπεδο (population screening). Τα κριτήρια είναι τα εξής:

1. Νόσος με υψηλή συχνότητα φορέων στον πληθυσμό και μεγάλη βαρύτητα που αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας
2. Αναγκαία η εφ' όρου ζωής θεραπευτική υποστήριξη των ασθενών
3. Γνωστή η βιοχημική ή/και μοριακή διαταραχή της νόσου
4. Μεθοδολογία και διαγνωστική μέθοδος απλή, ταχεία, οικονομική και αξιόπιστη
5. Παροχή γενετικής συμβουλευτικής & προγεννητικού ελέγχου και εύκολη πρόσβαση των ενδιαφερομένων στις ανάλογες υπηρεσίες
6. Ενδιαφέρον για εθελοντική συμμετοχή από τον πληθυσμό που εφαρμόζεται

Το σύνολο των προϋποθέσεων πληρούται από λίγα μόνο γενετικά νοσήματα (π.χ. μεσογειακά σύνδρομα). Επιτυχημένα προγράμματα μαζικής πρόληψης έχουν αποδειχθεί στον Καναδά και ΗΠΑ για τη νόσο Tay-Sachs (πληθυσμός εβραίων Εσκενάζυ) και στην Κύπρο, Ελλάδα, Ιταλία (Σαρδηνία) για τη Μεσογειακή Αναιμία.

Στο σχεδιασμό της στρατηγικής εφαρμογής ενός προγράμματος μαζικού ελέγχου-φορέων, οι παράγοντες που πρέπει να εκτιμηθούν για το συγκεκριμένο πληθυσμό είναι οι εξής:

1. Η συχνότητα του νοσήματος στο γενικό πληθυσμό ή στην πληθυσμιακή ομάδα που έχει ενσωματωθεί (π.χ. Εβραίοι ή Αφροαμερικάνοι)
2. Η φαινοτυπική και γενετική ετερογένεια του νοσήματος
3. Η συσχέτιση του γονότυπου με το φαινότυπο
4. Η υπάρχουσα υποδομή των γενετικών υπηρεσιών
5. Οι κοινωνικές, πολιτιστικές και θρησκευτικές ιδιαιτερότητες του πληθυσμού

6. Η επιλογή της καταλληλότερης ηλικίας των ατόμων που πρέπει να ελεγχθούν (νεογνά, έφηβοι, άτομα πριν το γάμο, ζευγάρια πριν την κύηση, ζευγάρια κατά την κύηση)

Όσον αφορά την δευτεροβάθμια πρόληψη, ο προγεννητικός έλεγχος, με την έγκαιρη αποκάλυψη του προβλήματος πριν τη γέννηση παραμένει η ουσιαστική πρόληψη για τα περισσότερα γενετικά νοσήματα και συγγενείς ανωμαλίες για τα οποία δεν υπάρχει ακόμη ριζική θεραπεία. Παλαιότερα οι οικογένειες υψηλού κινδύνου είτε αποδέχονταν τον κίνδυνο γέννησης ενός πάσχοντος παιδιού είτε κατέφευγαν σε άσκοπη πολλές φορές διακοπή φυσιολογικής κύησης. Με τις σημερινές όμως εξελίξεις στις τεχνικές και μεθόδους προγεννητικής διάγνωσης, οι γονείς ενθαρρύνονται για τεκνοποιία, εφόσον τους παρέχεται η δυνατότητα να επιχειρήσουν μια νέα κύηση, γνωρίζοντας ότι με βάση το αποτέλεσμα του προγεννητικού ελέγχου, η πιθανότητα μετατρέπεται σε βεβαιότητα. Έτσι, μπορούν ανάλογα να συνεχίσουν ή όχι την κύηση. Διευκρινίζεται ότι, με τον προγεννητικό έλεγχο στον οποίο υποβάλλεται η έγκυος, δεν μπορούν να ανιχνεύονται ούτε να αποκλείονται όλα τα γενετικά νοσήματα, συγγενείς ανωμαλίες όπως η νοητική υστέρηση. Έτσι, επί φυσιολογικού αποτελέσματος, δεν θα πρέπει αυτό να θεωρηθεί ως ισοδύναμο με τη διαβεβαίωση ότι θα γεννηθεί φυσιολογικό παιδί για οποιαδήποτε νόσο ή ακόμα περισσότερο ένα τέλειο μωρό. Ο φυσιολογικός καρύοτυπος του εμβρύου εγγυάται μόνο ότι το παιδί δεν θα έχει συγγενείς ανωμαλίες που οφείλονται σε χρωμοσωμικό σύνδρομο, αλλά δεν μπορεί να αποκλείει ότι υπάρχει κάθε άλλη γενετική διαταραχή ή συγγενής ανωμαλία ή νοητική υστέρηση άλλης αιτιολογίας. Όσον αφορά τον προγεννητικό έλεγχο με σκοπό την εντόπιση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, η προχωρημένη ηλικία της μητέρας εξακολουθεί να αποτελεί την κυριότερη ένδειξη. Το όριο των 35 ετών επελέγη και παραμένει σταθερό στις περισσότερες χώρες μετά από υπολογισμό οφέλους/κόστους.

Άλλες ενδείξεις είναι οι εξής:

1. Γονέας φορέας ισοζυγισμένης μετάθεσης ή άλλης χρωμοσωμικής ανωμαλίας.
2. Προηγούμενο παιδί με χρωμοσωμική ανωμαλία.
3. Ιστορικό ανεξήγητων αποβολών, υπογονιμότητας.
4. Οικογενειακό ιστορικό X-φυλοσύνδετου νοσήματος.
5. Παθολογικά ευρήματα στο έμβρυο.
6. Παθολογικοί βιοχημικοί/υπερηχογραφικοί δείκτες (1ο, 2ο τριμ. κύησης).



Ως ομαδικός προγεννητικός έλεγχος διαλογής για την εντόπιση κήσεων υψηλού κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες (ανεξαρτήτως της ηλικίας της μητέρας) χρησιμοποιούνται στο 1ο ή/και στο 2ο τρίμηνο οι υπερηχογραφικοί (γενετικοί) δείκτες (αυχενική διαφάνεια, ρινικά οστά, μήκος βραχιονίου/μηριαίου, κ.ά.) καθώς και οι βιοχημικοί δείκτες (PAPP-A, β-hCG, AFP, uE3, ινχμπίνη κ.ά.). Με το συνδυασμό των δεικτών αυτών υπολογίζεται ότι μπορούν να ανιχνεύονται, μετά από παραπομπή των γυναικών σε αμνιοπαρακέντηση ή τροφοβλάστη $\geq 95\%$ των παθολογικών εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Μετά την ευρύτερη εφαρμογή αμνιοπαρακέντησης ή CVS σε έγκυες > 35 ετών, έχουν ήδη μειωθεί κατά $\sim 35\%$ οι γεννήσεις παιδιών με σύνδρομο Down και άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ενώ υπολογίζεται ότι μπορεί να μειωθούν κατά $\sim 65\%$, εάν γενικευθεί ο ανιχνευτικός έλεγχος (US-βιοχημικοί δείκτες) σε 90% των εγκύων < 35 ετών. (Cunniff C; 2004)

Όσον αφορά τον προγεννητικό έλεγχο μονογονιδιακού νοσήματος, σε κάθε οικογένεια υψηλού κινδύνου πρέπει να έχει προηγηθεί η ακριβής μοριακή διάγνωση του νοσήματος και ο καθορισμός της μετάλλαξης στο πάσχον μέλος ή στους φορείς, πριν ή έστω αμέσως μετά τη διαπίστωση της κύησης. Σε οικογένεια που αποκαλύπτεται με DNA ανάλυση ότι πρόκειται να αποκτήσει παιδί με ομοζυγωτία, συχνά δεν είναι προβλέψιμη η πρόγνωση και η κλινική βαρύτητα της νόσου. Αν και στα περισσότερα μονογονιδιακά νοσήματα υπάρχει καλή συσχέτιση γονότυπου-φαινότυπου, υπάρχουν ενδείξεις για «τροποποιητικά γονίδια», τα οποία είναι δυνατό να αλλοιώνουν την τυπική κλινική έκφραση.

Εναλλακτική τακτική δευτερογενούς πρόληψης μονογονιδιακών νοσημάτων, αντί του κλασικού προγεννητικού ελέγχου, είναι η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (pre-implantation genetic diagnosis). Προτείνεται κυρίως σε ζευγάρια με υπογονιμότητα και συγχρόνως υψηλό κίνδυνο απόκτησης παιδιού με συγκεκριμένο γενετικό νόσημα. Επίσης, σε οικογένειες υψηλού κινδύνου που δεν επιθυμούν να διακόψουν την εγκυμοσύνη μετά τον κλασικό προγεννητικό έλεγχο, λόγω ηθικών ή/και θρησκευτικών πεποιθήσεων, ή εάν έχουν ήδη ιστορικό επανειλημμένων επιλεκτικών διακοπών μετά από προγεννητική διάγνωση παθολογικού εμβρύου. Τέλος ένδειξη για προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο έχουν και οι άνδρες με στειρότητα, λόγω του κινδύνου ετεροζυγωτίας ινοκυστικής νόσου. Σε κάθε περίπτωση, απαραίτητη προϋπόθεση της προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης είναι

η εξώσωματική γονιμοποίηση, καθώς και η δυνατότητα πρόσβασης σε εξειδικευμένα κέντρα και κάλυψης του υψηλού κόστους. (Kanavakis E, Traeger-Synodinos J, 2002)

7.3 Μοριακά Γενετικά tests

Με περισσότερα από 3.000 εντοπισμένα γονίδια και πάνω από 4.000 ασθένειες που οφείλονται σε γενετικές διαταραχές, ο γενετικός έλεγχος αποτελεί σημαντικό μέρος της Ιατρικής και αυτό γιατί πολλές κληρονομικές ασθένειες, μέσω των γενετικών εξετάσεων, οδηγούνται σε πλήρη διάγνωση.

Οι μοριακές γενετικές εξετάσεις για τις κληρονομικές ασθένειες του ανθρώπου αναπτύχθηκαν στα μέσα της δεκαετίας του 1980 στα ερευνητικά εργαστήρια, όπου είχαν εντοπιστεί για πρώτη φορά τα παθογόνα γονίδια. Από τότε η διεξαγωγή των εξετάσεων έχει μεταφερθεί από τα ερευνητικά στα διαγνωστικά εργαστήρια, όπου μπορεί να δοθεί μεγαλύτερη έμφαση στην παροχή υπηρεσιών υψηλής ποιότητας.

Γενικά, υπάρχουν τέσσερις τύποι γενετικών εξετάσεων σε χρήση. Καταρχήν η φαινοτυπική γονιδιακή ανάλυση, η οποία στηρίζεται στην αναγνώριση μιας έντονα διαφοροποιημένης εξωτερικής εμφάνισης που διακρίνεται με ακτινογραφίες και υπερηχογραφήματα. Με τέτοιου είδους εξετάσεις μπορούν να ανιχνευθούν διάφορα προβλήματα υγείας, όπως για παράδειγμα η αχρωματοψία. Επίσης, χρησιμοποιείται η βιοχημική γονιδιακή ανάλυση, για διάφορες ασθένειες όπως την φαινυλκετονουρία, κατά την οποία εντοπίζονται βιοχημικά τα τροποποιημένα ή ελλειπόντα πρωτεϊνικά μόρια ενός τροποποιημένου γονιδίου. Τα βιοχημικά tests ανιχνεύουν τα επίπεδα των σημαντικών πρωτεϊνών, έτσι ώστε να εξετάζουν εάν ένα γονίδιο λειτουργεί φυσιολογικά ή όχι.

Ακόμη, με την ανάλυση των χρωμοσωμάτων εξακριβώνεται ο αριθμός και η δομή τους και διαπιστώνονται ασθένειες, όπως το σύνδρομο Down. Τα χρωμοσωμικά tests ανιχνεύουν τα χαρακτηριστικά ενός ανθρώπινου χρωμοσώματος, όπως η δομή, ο αριθμός και η διάταξή τους. Τα tests αυτά αναζητούν αλλαγές, όπως τμήματα χρωμοσωμάτων που βρίσκονται σε διαφορετική θέση. Τα χρωμοσωμικά tests περιλαμβάνουν τον καρυότυπο, δηλαδή την απεικόνιση όλων των χρωμοσωμάτων ενός ανθρώπου και την ανάλυση FISH (fluorescent in situ hybridization – φθορίζουσα in situ υβριδοποίηση, in situ =μέσα στο χρωμόσωμα)

Τέλος, εφαρμόζεται η εξέταση DNA μέσω της οποίας ελέγχεται η μοριακή δομή μεμονομένων γονιδίων και διαπιστώνεται εάν έχουν συμβεί μεταλλάξεις. Τα γονιδιακά tests αναζητούν ενδείξεις μιας νόσου ή διαταραχής στο DNA που λαμβάνεται από το αίμα, τα σωματικά υγρά ή τους ιστούς. Τα μοριακά tests ανιχνεύουν είτε μεγάλες αλλαγές, όπως ένα γονίδιο στο οποίο ένα τμήμα του έχει προστεθεί ή λείπει, είτε μικρές αλλαγές, όπως η προσθήκη, η έλλειψη ή η τροποποίηση εντός της χημικής βάσης της αλυσίδας DNA. Άλλες σημαντικές αλλαγές περιλαμβάνουν γονίδια εξαιρετικά ενεργά, απενεργοποιημένα ή γονίδια σε έλλειψη. Στα γονιδιακά tests χρησιμοποιούνται ανιχνευτές, δηλαδή βραχύσωμα ινίδια DNA με αλληλουχίες βάσεων συμπληρωματικές ως προς το τροποποιημένο γονίδιο. Οι ανιχνευτές αναζητούν τα συμπληρωματικά τους μέσα στο ανθρώπινο γονιδίωμα και εάν το τροποποιημένο γονίδιο βρεθεί, ο ανιχνευτής συνδέεται με αυτό, χαρακτηρίζοντας- σημαδεύοντας τη μετάλλαξη. Με τις εξετάσεις αυτές ανιχνεύεται η προδιάθεση για την χορεία Huntington ή η ιδιότητα του φορέως της κυστικής ίνωσης. (Κριάρη-Κατράνη I, 1999)

Η ανάλυση DNA έχει προσφέρει σημαντικά στην εντόπιση και τη διάγνωση των φορέων και σε πολλές περιπτώσεις πλέον αντικαθιστά τις κλασσικές βιοχημικές μεθόδους. Θεωρητικά είναι δυνατό να γίνει εντόπιση των φορέων για όλα τα νοσήματα για τα οποία γνωρίζουμε τον υπεύθυνο γονιδιακό τόπο. Στην πράξη, όμως, εξαρτάται τόσο από την μοριακή ετερογένεια της νόσου όσο και από το εάν υπάρχουν διαθέσιμα δείγματα από τα μέλη της οικογένειας που φέρει το νόσημα.

Η επιλογή επομένως της μεθόδου για την ανίχνευση φορέων εξαρτάται κάθε φορά από τα χαρακτηριστικά του νοσήματος και την υπάρχουσα γνώση για το νόσημα αυτό.

Η ανίχνευση φορέων μονογονιδιακών νοσημάτων, που σχετίζεται άμεσα με την παρούσα εργασία, γίνεται ανάλογα με αιματολογικές ή βιοχημικές μεθόδους, συνηθέστερα όμως με DNA ανάλυση, που προοδευτικά αντικαθιστά τις προηγούμενες και πλεονεκτεί, αφού μπορεί να γίνει σε κάθε ηλικία. Όταν είναι γνωστό το γονίδιο που ευθύνεται για το νόσημα, η ανάλυση DNA αποτελεί τη μέθοδο επιλογής στις περισσότερες περιπτώσεις. Η ανάλυση αυτή είναι τις περισσότερες φορές πιο αξιόπιστη όταν τα αποτελέσματα των βιοχημικών ή αιματολογικών μεθόδων είναι αμφιλεγόμενα. (Beatrice Godard, Leo ten Kate, Gerry Evers-Kieboom, and Segolene Ayme, 2003)



Τα μοριακά γενετικά tests διαχωρίζονται επίσης και σε tests στοχευμένης ή άμεσης ανάλυσης μετάλλαξης και σε tests έμμεσης ή συνδεδεμένης ανάλυσης μετάλλαξης. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει μεθόδους που χρησιμοποιούνται όταν έχει εντοπιστεί το γονίδιο που ευθύνεται για την διαταραχή, καθώς και οι μεταλλάξεις του. Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει μεθόδους που χρησιμοποιούνται όταν η μεν θέση του γονιδίου είναι γνωστή, το δε γονίδιο καθώς και η λειτουργία του παραμένουν άγνωστα. Χρησιμοποιούνται επίσης συχνά για τον εντοπισμό ετεροζυγωτών (φορέων) και στην προγεννητική διάγνωση. (American Academy Of Pediatrics, 2000)

7.4 Μέθοδοι Μοριακών γενετικών tests

7.4.1 Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) αποτελεί μια πρόσφατη σχετικά εξέλιξη, η οποία διεύρυνε τις κλινικές και διαγνωστικές εφαρμογές της μοριακής βιολογίας. Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης είναι μια απλή μέθοδος πολλαπλασιασμού του DNA που προσφέρει μεγάλη ευαισθησία και ταχύτητα. Ο πολλαπλασιασμός αυτός είναι απαραίτητος, διότι η ανάλυση των μεταλλάξεων ή πολυμορφισμών καθώς και η ανίχνευση εξωγενούς γενετικού υλικού σε μοριακό επίπεδο, απαιτούν μεγάλο αριθμό αντιγράφων DNA. Η μέθοδος PCR ανακοινώθηκε στην επιστημονική κοινότητα το 1985 από τον εφευρέτη της Kary Mullis, ο οποίος τιμήθηκε με το βραβείο Nobel το 1993.

Η τεχνική PCR βασίζεται στον επαναλαμβανόμενο κύκλο τριών απλών αντιδράσεων, οι οποίες διαφέρουν στην θερμοκρασία και το χρόνο. Κάθε κύκλος αποτελείται από τα εξής στάδια:

1. Αποδιάταξη του δίκλωνου DNA
2. Σύνδεση των εκκινητών στα άκρα του DNA στόχου
3. Σύνθεση συμπληρωματικών κλώνων του DNA, με τη βοήθεια του ενζύμου

Ταq πολυμεράση

Παρά το ότι η PCR είναι μια αποτελεσματικότερη μέθοδος για τη μελέτη του DNA, σε κάποιες περιπτώσεις υπάρχουν κάποιοι σημαντικοί περιορισμοί. Έτσι, για παράδειγμα η PCR δε μπορεί να εφαρμοσθεί όταν:

- η ποσότητα του προς μελέτη DNA είναι πολύ μικρή



- όταν το προς μελέτη υλικό (DNA) υποστεί κατά τη διάρκεια της εργαστηριακής επεξεργασίας μόλυνση από μικροοργανισμούς

Ένα άλλο πρόβλημα της μεθόδου είναι ότι η DNA πολυμεράση μπορεί να προκαλέσει σφάλματα κατά την επικάθηση των νουκλεοτιδίων στο DNA. Τα συνηθέστερα κλινικά δείγματα τα οποία χρησιμοποιούνται στην ανάλυση PCR είναι το αίμα, το σάλιο, το σπέρμα και οι τρίχες. Πρόσφατοι ιστοί ή ιστοί μονιμοποιημένοι σε φορμαλίνη για λιγότερο από 24 ώρες, μπορούν επίσης να υποβληθούν σε ανάλυση PCR⁶.

Στον τομέα των γενετικών παθήσεων η PCR είναι η πιο διαδεδομένη μέθοδος ανίχνευσης μεταλλάξεων και μπορεί να ανιχνεύσει τη μεταβολή ακόμα και μιας βάσης σε ένα γονίδιο και να διαχωρίσει μεταξύ ομόζυγης ή ετερόζυγης μεταβολής του. Ο προγεννητικός έλεγχος μπορεί να γίνει με τη χρήση δείγματος από την χοριακή λάχνη. (Thompson M, 2001, Λαμνησου Κ, 2004)

7.4.2 Προσδιορισμός αλληλουχίας (sequencing)

Ο προσδιορισμός της αλληλουχίας ενός γονιδίου αποτελεί τον πιο άμεσο τρόπο για τον προσδιορισμό μεταλλάξεων. Η αντίδραση PCR απλούστευσε κατά πολύ τον προσδιορισμό των αλληλουχιών και πλέον ο προσδιορισμός αλληλουχίας μονόκλωνου DNA γίνεται αυτόματα με τη χρήση φθορίζουσων εκκινητών ή αποληκτικών διδεοξυνουκλεοτιδίων με μεγαλύτερη ευαισθησία και ταχύτητα. (Αναστασιάδου, Καπράνος, 1998)

7.4.3 Στύπωμα κατά Southern (Southern blot)

Αποτελεί μια διαδεδομένη μέθοδο ανάλυσης του DNA που περιγράφηκε αρχικά από τον Southern το 1975. Στην τεχνική αυτή οι ιστοί υφίστανται την ενζυματική επίδραση ενδονουκλεασών, οι οποίες διασπών το DNA σε μικρότερα τμήματα και σε συγκεκριμένες θέσεις. Με την ηλεκτροφόρηση που ακολουθεί διαχωρίζονται τα τμήματα ανάλογα με το μέγεθος τους, για να επικαθίσουν και να ακινητοποιηθούν τελικά σε ειδικές μεμβράνες, όπου με τη βοήθεια ραδιοϊσοτόπων ή φθορίζοντων υλικών είναι δυνατόν να ανιχνευθούν.

Με την τεχνική του Southern είναι δυνατόν να βρεθεί, αν υπάρχει αλλοίωση σε κάποιο τμήμα του γονιδιωματικού DNA. Η τεχνική υβριδισμού κατά Southern δεν αποκαλύπτει μόνο την παρουσία μιας ιδιαίτερης αλληλουχίας βάσεων, αλλά και το



μέγεθος του θραύσματος DNA. Δύο ομόλογα τμήματα DNA, με την ίδια αλληλουχία βάσεων όταν κατεργαστούν με το ίδιο ένζυμο περιορισμού θα δώσουν θραύσματα με το ίδιο μέγεθος. Αν όμως τα θραύσματα που προκύπτουν έχουν διαφορετικό μέγεθος, η ύπαρξη μετάλλαξης στο ένα από τα δύο τμήματα DNA είναι σίγουρη και η διάκριση παθολογικού από φυσιολογικό γονίδιο είναι οριστική. (Thompson M, 2001)

7.4.4 FISH (fluorescent in situ hybridization – φθορίζουσα in situ υβριδοποίηση)

Ο in situ υβριδισμός, ο οποίος εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1969, αποτελεί πολύτιμη μέθοδο μοριακής βιολογίας επειδή επιτρέπει τη μορφολογική εντόπιση της γενετικής πληροφορίας. Ενώ οι κλασικές τεχνικές της μοριακής βιολογίας, όπως η Southern blot και η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR), πιστοποιούν απλώς την παρουσία μιας αλληλουχίας DNA ή RNA, ο in situ υβριδισμός προσδιορίζει επιπλέον σε ποια και πόσα κύτταρα υπάρχει η αλληλουχία αυτή και σε ποιο υποκυτταρικό διαμέρισμα (κυτταρόπλασμα, πυρήνας) εντοπίζεται.

Επιπρόσθετα, μας πληροφορεί εάν η παρουσία της αλληλουχίας αυτής σχετίζεται με συγκεκριμένες ανωμαλίες σε κυτταρικό και ιστικό επίπεδο. Η τεχνική του in situ υβριδισμού βασίζεται στη θεμελιώδη ιδιότητα των πυρηνικών οξέων να σχηματίζουν σύμφωνα με το νόμο της συμπληρωματικότητας των βάσεων (αδενίνη-θυμίνη, γουανίνη-κυτοσίνη) σταθερά διμερή που ονομάζονται υβρίδια. Τα τελευταία μπορεί να αποτελούνται από δύο αλυσίδες DNA ή συνδυασμό RNA-DNA και RNA-RNA.

Ο FISH αποτελεί τεχνική υβριδοποίησης μεταξύ μιας αλληλουχίας «στόχου», δηλαδή της προς μελέτη χρωμοσωματικής περιοχής, επί της φυσικής της θέσης, (in situ) και ενός μοριακού ανιχνευτή (συνθετική αλληλουχία νουκλεοτιδίων). Ο ανιχνευτής φέρει ενσωματωμένη στο μόριό του μια κατάλληλη χρωστική, ώστε το προϊόν της υβριδοποίησης να φθορίζει όταν εκτεθεί σε υπεριώδη ακτινοβολία με συνέπεια να γίνεται διακριτό.

Σημαντική εφαρμογή της τεχνικής FISH είναι ο προσδιορισμός αριθμητικών διαταραχών που αφορούν είτε σε απώλεια είτε σε αύξηση του αριθμού αντιγράφων ενός χρωμοσώματος. Το δεύτερο είδος εφαρμογών της τεχνικής FISH είναι οι δομικές χρωμοσωματικές διαταραχές, οι οποίες μπορούν να ανιχνευθούν με τη

χρήση δεικτών έναντι μιας ή περισσότερων ειδικών χρωματοσωματικών αλληλουχιών. (Thompson M.W, 200, Tanner et al, 2000)

7.5 Μοριακά γενετικά tests στα όψιμα εμφανιζόμενα γενετικά νοσήματα

7.5.1 Χορεία Huntington

Ο έλεγχος απαιτεί ανάλυση γενετικών δεικτών που χαρτογραφούνται κοντά στο γονίδιο της χορείας του Huntington. Η ανάλυση γίνεται στο DNA που απομονώνεται από δείγματα αίματος μελών της οικογένειας του ασθενούς.

- Ποσοτικός έλεγχος των επαναλήψεων των τρινουκλεοτιδίων CAG μέσω της ανάλυσης PCR για περισσότερες από 115 επαναλήψεις.
- Ποσοτικός έλεγχος των επαναλήψεων των τρινουκλεοτιδίων CAG μέσω της ανάλυσης κατά Southern για μεγάλο αριθμό επαναλήψεων που συνδέεται με τη νεανική μορφή της νόσου και για επιβεβαίωση ομόζυγου γενότυπου. (Thompson M, 2001, Potter et al, 2004)

7.5.2 Νόσος Alzheimer

Για την ανίχνευση μεταλλάξεων στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες PSEN1 και PSEN2 χρησιμοποιείται ο προσδιορισμός αλληλουχίας (Sequencing). (Post et al, 1997)

7.5.3 Νόσος Parkinson

Ανίχνευση μεταλλάξεων μέσω του προσδιορισμού αλληλουχίας (Sequencing) (Pankratz et al, 2007)

7.5.4 Νευροϊνωμάτωση τύπου 1

Ακολουθία πρωτοκόλλου πολλαπλών γενετικών tests που περιλαμβάνει την ανάλυση του DNA και του mRNA. Το πρωτόκολλο περιλαμβάνει την RT-PCR (PCR αντίστροφης μεταγραφής για την ταχεία ανάλυση του mRNA), τον προσδιορισμό αλληλουχίας και τον FISH. (Wimmer et al, 2006)

7.5.5 Νευροϊνωμάτωση τύπου 2

Ανίχνευση μεταλλάξεων μέσω του προσδιορισμού αλληλουχίας (Sequencing) (Evans D.G, 2009)

7.5.6 Μυοτονική δυστροφία 1



- Ποσοτικός έλεγχος των επαναλήψεων των τρινουκλεοτιδίων CTG στο γονίδιο DMPK μέσω της ανάλυσης PCR για περισσότερες από 100 επαναλήψεις.
- Ποσοτικός έλεγχος των επαναλήψεων των τρινουκλεοτιδίων CTG στο γονίδιο DMPK μέσω της ανάλυσης κατά Southern για λιγότερες από 100 επαναλήψεις. (Thompson M, 2001, Martorell et al, 2001)

7.5.7 Μυοτονική δυστροφία 2

Το ποσοστό ανίχνευσης της μη φυσιολογικής τετρανουκλεοτιδικής επανάληψη (CCTG) στο γονίδιο ZNF9 φτάνει σχεδόν το 99% με τη χρήση συνδυασμού μεταξύ ανάλυσης PCR και ανάλυσης κατά Southern. (Thompson M, 2001, Day et al, 2003)

7.5.8 Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Ανίχνευση μεταλλάξεων του γονιδίου LDLR, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη του LDL υποδοχέα, μέσω ανάλυσης PCR και προσδιορισμού αλληλουχίας (Sequencing). (Civeira et al, 2008)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΒΔΟΜΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

1. Αναστασιάδου Κ, Καπράνος Ν, Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης και οι κλινικές της εφαρμογές, Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής, 1998; 12(3):100-108
2. Βιδάλη Τ, Μανωλάκου Κ, Έκθεση για τη χρήση των γενετικών αποτυπωμάτων στην ποινική διαδικασία, Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής, 2001, σελ. 2-4
3. Βιδάλης Τ, Μανωλάκου Κ, Έκθεση για τη συλλογή και διαχείριση των γενετικών δεδομένων, Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής, www.bioethics.gr, 2001, σελ. 8-12
4. Κριάρη-Κατράνη Ι, Γενετική Τεχνολογία και Θεμελιώδη Δικαιώματα, Σακκουλα, Αθήνα - Θεσσαλονίκη 1999, σελ. 18
5. Λάμνησου Κ, Ιατρική Γενετική, Σταμούλης, Αθήνα 2004, σελ. 101-102, 218-221
6. Μάλλιος Ε, Το ανθρώπινο γονιδίωμα, Σακκουλα, Αθήνα, 2004, σελ. 213-215
7. Οικουμενική Διακήρυξη για τα Γενετικά Δεδομένα του Ανθρώπου, άρθρο 2
8. Σύμβαση Συμβουλίου της Ευρώπης για τα ανθρώπινα Δικαιώματα και τη Βιοϊατρική (Σύμβαση Οβιέδο), άρθρο 12, άρθρο 6
9. Σύνταγμα, άρθρο 5 παρ. 5, άρθρο 21 παρ. 3

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Academy Of Pediatrics, Committee on Genetics, Molecular Genetic Testing in Pediatric Practice: A Subject Review, *Pediatrics* ,2000 Dec; 106 (6):1494-1497
2. Beatrice Godard, Leo ten Kate, Gerry Evers-Kieboom, and Segolene Ayme, Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies, *Eur J of Hum Genet* 2003 Dec; 11 Suppl 2:S49-87
3. Beauchamp T, Childress J, Principles of biomedical ethics, 4th ed, Oxford U.P., New York: 1994
4. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, Martinez de Esteban JP, Ferrando J, Zabala S, Almagro F, Gimeno JA, Masana L, Pocovi M.



- Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia, *Am J Cardiol.* 2008 Nov ; 102(9):1187-93
5. Cunniff C; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Prenatal screening and diagnosis for pediatricians, *Pediatrics*, 2004 Sep; 114(3):889-94
 6. Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, Schneider C, Koch MC, Beilman GJ, Harrison AR, Dalton JC, Ranum LP. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology.* 2003; 60: 657–64.
 7. Evans D.G, Neurofibromatosis 2, GeneReviews, University of Washington, Seattle, 2009; Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=nf2>
 8. Felix de la Cruz, Cho Sechin, Hoyme H E. Molecular genetic testing in pediatric practice: A subject Review. American Academy of Pediatrics , Committee on Genetics. *Pediatrics* 2000; 106: 1494-7
 9. GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright: University of Washington, Seattle. 1993 – 2009; Available at <http://www.genetests.org>. Accessed 1 June 2009
 10. Kanavakis E, Traeger-Synodinos J, Preimplantation genetic diagnosis in clinical practice *J. Med. Genet.* 2002; 39:6-11
 11. Kitcher P, Οι ζωές που έρχονται. Η γενετική επανάσταση και οι ανθρώπινες δυνατότητες, 2000: 86
 12. Martorell L, Monckton DG, Sanchez A, Lopez De Munain A, Baiget M. Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation. *Neurology*, 2001; 56: 328–35
 13. McPherson E. Genetic diagnosis and testing in clinical practice *Clinical Medicine & Research*, 2006 Jun; 4(2):123-9
 14. Pankratz ND, Wojcieszek J, Foroud T, Parkinson Disease Overview, GeneReviews, University of Washington, Seattle, 2007; Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=parkinson-overview#parkinson-overview>
 15. Post SG, Whitehouse PJ, Binstock RH, Bird TD, Eckert SK, Farrer LA, Fleck LM, Gaines AD, Juengst ET, Karlinsky H, Miles S, Murray TH, Quaid KA, Relkin NR, Roses AD, St George-Hyslop PH, Sachs GA, Steinbock B,



- Truschke EF, Zinn AB. The clinical introduction of genetic testing for Alzheimer's disease: an ethical perspective. *JAMA*. 1997; 277: 832–6.
16. Potter NT, Spector EB, Prior TW. Technical standards and guidelines for Huntington disease testing. *Genet Med*. 2004; 6: 61–5
17. Sack G.H Jr, *Medical Genetics*, McGraw-Hill, Health Professions Division, New York 1999
18. Tanner M, Gancberg D, Di Leo A, Larsimont D, Rouas G, Piccart MJ, Isola J. Chromogenic in situ hybridization: a practical alternative for fluorescence in situ hybridization to detect HER-2/neu oncogene amplification in archival breast cancer samples. *Am J Pathol* 2000; 157:1467-72.
19. Thompson M.W, McInnes R.R, Willard H.F, *Ιατρική γενετική, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο* 2001: 118-122, 124-126, 215-216, 333
20. Wimmer K, Yao S, Claes K, Kehrer-Sawatzki H, Tinschert S, De Raedt T, Legius E, Callens T, Beiglböck H, Maertens O, Messiaen L. Spectrum of single- and multiexon NF1 copy number changes in a cohort of 1,100 unselected NF1 patients. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006; 45: 265–76

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΟΟ
ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΑ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ /
ΓΕΝΕΑΛΟΓΙΚΑ ΔΕΝΔΡΑ

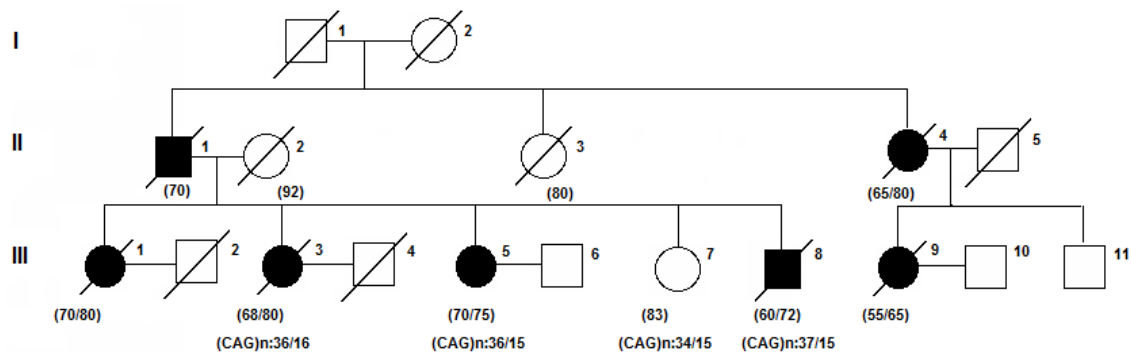


Κεφάλαιο 8

ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΑ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ / ΓΕΝΕΑΛΟΓΙΚΑ ΔΕΝΔΡΑ

8.1 Χορεία Huntington

Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε στο American Journal of Molecular Medicine το 2005, αναλύθηκε η περίπτωση εννέα οικογενειών από την Κρήτη, οι οποίες εκδήλωσαν τη νόσο Huntington σε προχωρημένη ηλικία. Οι 6 από τις 9 οικογένειες είχαν καταγωγή από το ίδιο χωριό στο βορειοανατολικό τμήμα της



Κρήτης, οι 2 από τις 9 από διαφορετικά χωριά της ίδιας περιοχής και η τελευταία από το νότιο τμήμα του νομού Ηρακλείου. Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης της νόσου ήταν $56,1 \pm 10,2$ έτη, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας θανάτου ήταν $68,0 \pm 10,5$ έτη.

Η κλινική διάγνωση τέθηκε με Mini mental test, ενώ ορισμένοι ασθενείς υπεβλήθησαν σε CT (αξονική τομογραφία) ή MRI (μαγνητική τομογραφία) εγκεφάλου.

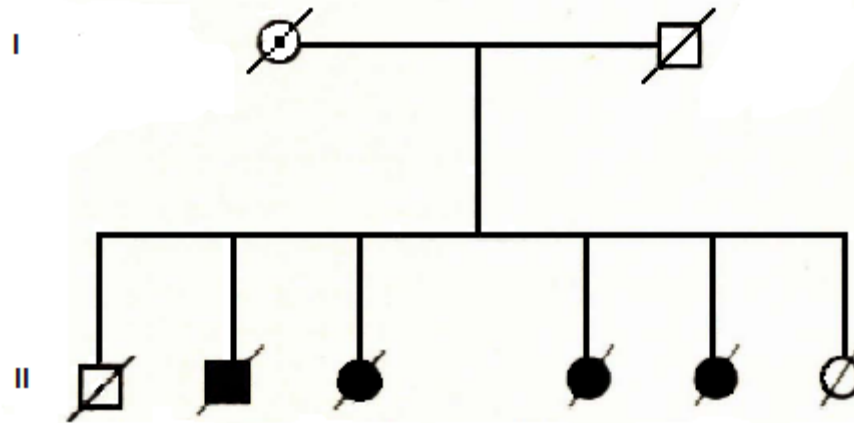
Η μοριακή διάγνωση περιελάμβανε ανάλυση PCR με ειδικούς εκκινητές και στη συνέχεια προσδιορισμός της αλληλουχίας (sequencing) στην περιοχή των επαναλήψεων. Το μέγεθος της επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας CAG κυμαινόταν από 36 έως 42 επαναλήψεις. Η σχέση του μεγέθους των επαναλήψεων με την ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων είναι αντιστρόφως ανάλογη, δηλαδή όσο αυξάνεται ο αριθμός των επαναλήψεων, μειώνεται η ηλικία εμφάνισης της νόσου.

Ο σχεδιασμός του γενεαλογικού δένδρου έγινε μέσα από συνεντεύξεις με όλους τους διαθέσιμους συγγενείς πρώτου βαθμού, και κατά προτίμηση με αυτούς που ζούσαν μαζί με τον ασθενή. Από το γενεαλογικό δένδρο προκύπτει ο αυτοσωμικός επικρατής τρόπος κληρονόμησης της νόσου σε μια από τις οικογένειες που μελετήθηκαν. Παρατηρείται ότι η μεταβίβαση της νόσου δεν γίνεται μόνο από τον πατέρα (II-1), όπως στην κλασική μορφή της νόσου, αλλά και από την μητέρα

(II-4). Ετερόζυγος γονέας της I γενιάς μεταβίβασε τη διαταραχή στα 2/3 των απογόνων της II γενιάς.

Ο πρώτος αριθμός στην παρένθεση συμβολίζει την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων και ο δεύτερος την παρούσα ηλικία ή την ηλικία θανάτου. Η έναρξη της νόσου ορίζεται η περίοδος όπου έγιναν για πρώτη φορά αντιληπτες οι χοριακές κινήσεις από τους οικείους, αριθμός κάτω από την παρένθεση συμβολίζει τον αριθμό των επαναλήψεων της αλληλουχίας CAG.

Συνοπτικά, σε αυτόν τον μικρό πληθυσμό που μοιράζεται το ίδιο γενετικό υπόβαθρο, η εμφάνιση της νόσου σε μεγάλη ηλικία, είναι πιο συχνή σε σχέση με την κλασσική μορφή της νόσου και προέρχεται από έναν κοινό πρόγονο που έζησε πριν 1.000 χρόνια περίπου. (Kartsaki et al, 2006)



8.2 Μυοτονική δυστροφία

Γενεαλογική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 1998 και πραγματοποιήθηκε στο Transvaal της Νοτίου Αφρικής, όπου εκεί έχει αποδειχθεί ότι η συχνότητα της μυοτονικής δυστροφίας τύπου 1 είναι μεγαλύτερη. Γενεαλογικά δεδομένα λήφθηκαν από 1.527 άτομα από τα οποία εξετάστηκαν τα 279 και στα 109 ανιχνεύτηκε η ασθένεια.

Η οικογένεια του Jacobus du Toit κυριαρχεί στη γενεαλογική σκηνή της μυοτονικής δυστροφίας. Από τα 191 μέλη της οικογένειας αυτής βρέθηκαν ότι πάσχουν τα 68. Στο παραπάνω γενεαλογικό δένδρο, απεικονίζεται η οικογένεια του Pieter Jacobus du Toit, στο οποίο φαίνεται η μεταβίβαση της νόσου από την

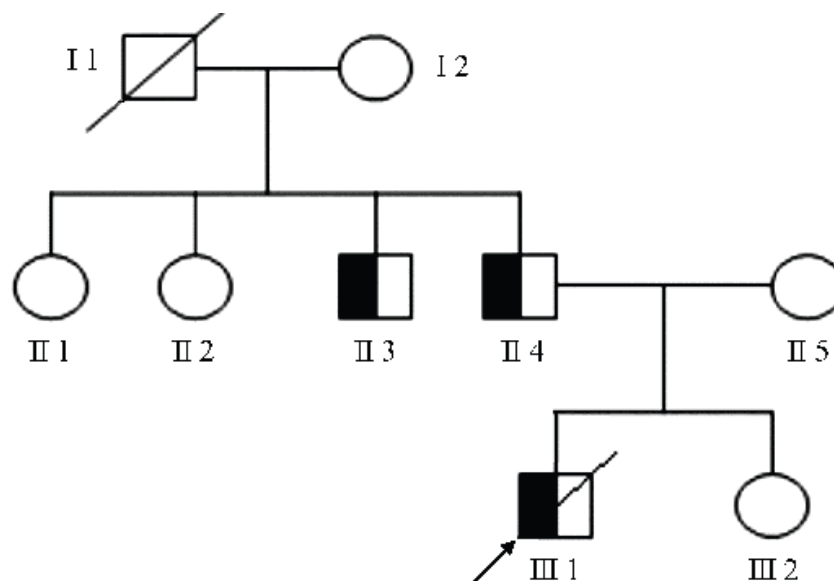
ετερόζυγη μητέρα στους απογόνους. Στην οικογένεια αυτή. Η διάγνωση της νόσου τέθηκε μόνο από την κλινική εξέταση. (Lotz, 1985)

8.3 Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Οι περισσότερες μεταλλάξεις του LDLR γονιδίου έχουν ταυτοποιηθεί, παρόλα αυτά σε μελέτη του 2007, μέσω της ανάλυσης PCR ανιχνεύτηκαν δύο νέες μεταλλάξεις.

Το άτομο δείκτης III-1 είναι ένα παιδί 12 ετών στο οποίο διαγνώστηκε ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Η κλινική διάγνωση τέθηκε μέσα από υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης στο πλάσμα, καθώς και από την ύπαρξη ξανθωμάτων σε δέρμα κα τένοντες.

Η μοριακή διάγνωση τέθηκε μέσω της ανάλυσης PCR και του προσδιορισμού αλληλουχίας DNA.



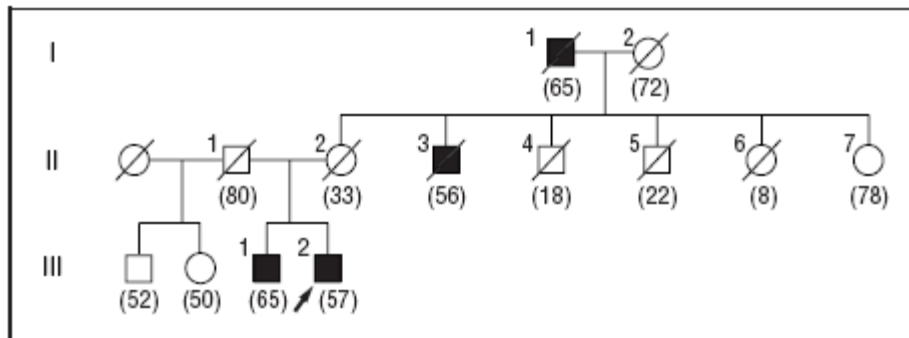
Κανένα μέλος της οικογένειας δεν είχε ιστορικό στεφανιαίας νόσου, παρ' όλα αυτά στο πλάσμα του πατέρα του παιδιού (II-4) και στο θείο του (II-3) ανιχνεύτηκαν υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα, χωρίς άλλα κλινικά συμπτώματα. (Xie Li, 2007)

8.4 Νόσος Alzheimer

Σε μελέτη για την ανίχνευση νέων μεταλλάξεων του γονιδίου της πρεσενιλίνης 1, στις οποίες οφείλεται κυρίως η μορφή της νόσου Alzheimer με

πρώιμη έναρξη της νόσου, ανιχνεύτηκε η μετάλλαξη E123K σε μια οικογένεια Ιαπώνων.

Το άτομο δείκτης (III-2) είναι άντρας 57 ετών, που νοσηλεύτηκε σε νοσοκομείο, γιατί τον τελευταίο χρόνο εμφάνιζε διαταραχές μνήμης και αλλαγές

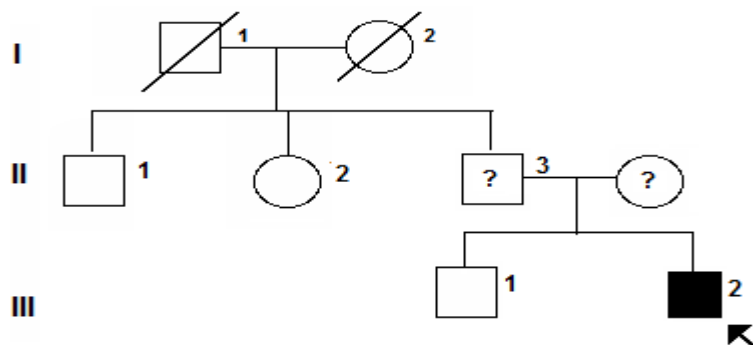


συμπεριφοράς. Υποβλήθηκε σε MRI που έδειξε αμφοτερόπλευρη ατροφία των βρεγματικών και κροταφικών λοβών.

Διαταραχές μνήμης και λόγου εμφάνισε και ο μεγαλύτερος αδερφός του ατόμου δείκτη (III-1). Υποβλήθηκε και αυτός σε MRI και διαπιστώθηκε αμφοτερόπλευρη ατροφία των βρεγματικών λοβών. Δύο ακόμα παιδιά από δεύτερο γάμο του πατέρα τους δεν εμφάνισαν συμπτώματα της νόσου. Από την πλευρά της μητέρας τους, υπήρχαν δυο συγγενείς, αδερφός (II-3) και πατέρας (I-1), που έπασχαν από νευροψυχιατρικές διαταραχές και απεβίωσαν σε ηλικία 56 και 65 ετών αντίστοιχα. Έτσι, το πιθανότερο είναι το μεταλλαγμένο γονίδιο να μεταβιβάστηκε από την πλευρά της μητέρας. (Minoru Y, 1999)

8.5 Νόσος Parkinson

Άντρας 46 ετών, δεξιόχειρας εμφάνισε τρόμο ηρεμίας στο δεξί χέρι, συνοδευόμενο από δυσκαμψία και πόνο. Επίσης ανέφερε αιμωδίες σε δάχτυλα και πόδια, αργές κινήσεις, περιόδους κατάθλιψης και παροδικά αισθήματα ηλεκτροσόκ

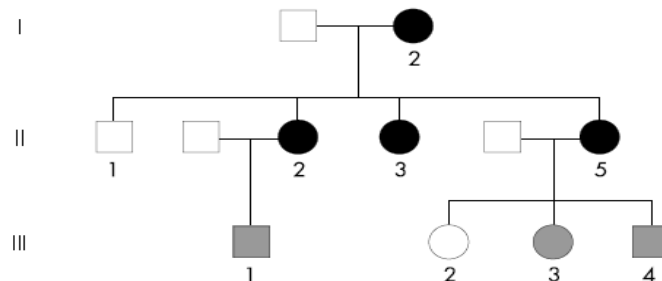


στο αριστερό χέρι. Υπεβλήθη σε MRI και προσδιορισμό αλληλουχίας DNA, όπου ανιχνεύτηκε μετάλλαξη στο γονίδιο parkin, και τέθηκε διάγνωση πρώιμης μορφής της νόσου Parkinson.

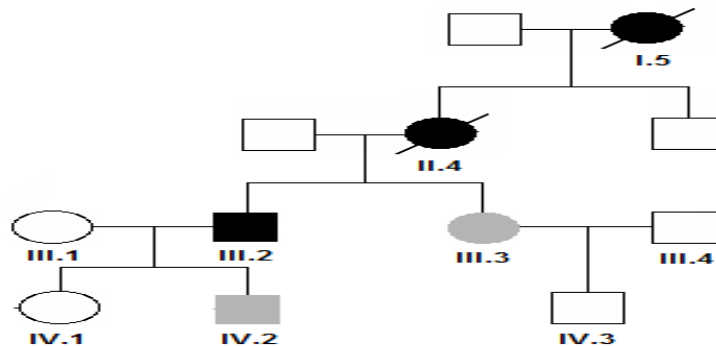
Έγινε λήψη γενεαλογικών στοιχείων μετά από συνέντευξη με τον ίδιο τον ασθενή κα προέκυψε πως δεν υπήρχε οικογενειακό ιστορικό συνδρόμου εύθραυστου X ή άλλων διαταραχών ανάπτυξης. Έτσι η μεταβίβαση της νόσου μπορεί να έγινε είτε πατρικά είτε μητρικά από ετερόζυγο γονέα. (Halla D, 2009)

8.6 Νευροϊνωμάτωση

Σε μελέτη του 2003 ανιχνεύτηκε μια ακόμα ανεξάρτητη μετάλλαξη, η οποία είναι υπεύθυνη για τη νευροϊνωμάτωση της νωτιαίας περιοχής. Η ύπαρξη των νευροϊνωμάτων στη νωτιαία περιοχή αναφέρεται μόνο από το 5% των ασθενών με νευροϊνωμάτωση τύπου 1, παρ' ότι ανιχνεύονται στο 36% των ασθενών μέσω MRI. Και στις δύο οικογένειες, τα προσβεβλημένα άτομα εμφάνισαν πολλαπλά συμμετρικά νευροϊνώματα στην αυχενική, θωρακική κα οσφυϊκή χώρα. Μέσα από τα γενεαλογικά δένδρα παρατηρείται ο αυτοσωμικός τρόπος κληρονομησης της ασθένειας. (Messiaen L, 2003)



Οικογένεια 1



Οικογένεια 2

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΟΓΔΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Halla D, A, Howarda K, Hagermanb R, Leeheya M.A, Parkinsonism in *FMRI* premutation carriers may be distinguishable from Parkinson disease, *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Feb; 15(2):156-9
2. Kartsaki E, Spanaki C, Tzagournissakis M, Petsakou A, Moschonas N, MacDonald M, Plaitakis A, Late-onset and typical Huntington disease families from Crete have distinct genetic origins, *Intern J Mol Medic* 2006; 17: 335-346
3. Lotz B. P, Van Der Meyden C. H, Myotonic Dystrophy – A genealogical study in the northern Transvaal, *S Afr Med J*, 1985 May 17; 67(20):812-4
4. Messiaen L, Riccardi V, Peltonen J, Maertens O, Callens T, Karvonen L, Leisti E-L, Koivunen J, Vandenbroucke I, Stephens K, Pöyhönen M, Independent NF1 mutations in two large families with spinal neurofibromatosis, *Journal of Medical Genetics* 2003; 40:122-126
5. Minoru Yasuda, Kiyoshi Maeda, Mamoru Hashimoto, Hikari Yamashita, Yoshitaka Ikejiri, Thomas D. Bird,; Chikako Tanaka; Gerard D. Schellenberg, A Pedigree With a Novel Presenilin 1 Mutation at a Residue That Is Not Conserved in Presenilin 2, *Arch Neurol*, 1999; 56: 65-69)
6. Xie Li, Gong Qi-hua, Xie Zhi-guo, Liang Zong-min, Hu Zheng-mao, Xia Kun, Xia Jia-hui, Yang Yi-feng, Two novel mutations of the LDL receptor gene associated with familial hypercholesterolemia in a Chinese family, *Chin Med J*, 2007; 120(19): 1694-1699)



ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΑΤΟ

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ



Κεφάλαιο 9

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ

9.1 Εισαγωγή στη γενετική συμβουλευτική

Περισσότεροι από 20 ορισμοί της γενετικής συμβουλευτικής έχουν δημοσιευθεί από το 1948, οπότε αναφέρθηκε («Counseling in Medical Genetics») για πρώτη φορά σε ιατρικό επιστημονικό άρθρο του Sheldon Reed ως ένα είδος γενετικής κοινωνικής εργασίας. Ένας εμπειριστατωμένος ορισμός που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *Journal of Genetic Counseling* το 2006 από την Εθνική Εταιρεία Συμβούλων Γενετικής αναφέρει πως: «Γενετική συμβουλευτική είναι η διαδικασία παροχής βοήθειας στους ανθρώπους με σκοπό να κατανοήσουν και να προσαρμοστούν στις ιατρικές, ψυχολογικές και οικογενειακές επιπτώσεις μιας γενετικής ασθένειας». Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει :

- Την ερμηνεία του οικογενειακού και ιατρικού ιστορικού με σκοπό την εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης ή επανεμφάνισης μιας νόσου.
- Την εκπαίδευση που σχετίζεται με τον τρόπο κληρονομικότητας, τις μεθόδους γενετικού ελέγχου και τις υπάρχουσες γενετικές εξετάσεις, τους τρόπους πρόληψης και τις θεραπευτικές δυνατότητες.
- Τη συμβουλευτική όσων αφορά την προώθηση επιλογών μέσα από την ολοκληρωμένη ενημέρωση.

Επίσης, ο Bosk (1992) αναφέρει ότι η γενετική συμβουλευτική αποτελεί μία διαδικασία επικοινωνίας με κύριο θέμα τα ανθρώπινα προβλήματα που σχετίζονται με την ύπαρξη ή τον κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης μίας γενετικής ασθένειας σε μία οικογένεια. Ανάμεσα σε άλλα, η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει και την προσπάθεια να βοηθηθούν το ενδιαφερόμενο άτομο και η οικογένειά του ώστε να κατανοήσουν γενετικές και βιολογικές πληροφορίες, όπως την διάγνωση και την πρόγνωση της ασθένειας. Ακόμη, σύμφωνα με τον Harper (1998) ως γενετική συμβουλευτική ορίζεται «η διαδικασία κατά την οποία παρέχονται πληροφορίες σε ασθενείς ή άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο για γενετικό νόσημα και σχετίζονται με την κλινική εικόνα του νοσήματος, την πορεία του, τις θεραπευτικές δυνατότητες, τον κίνδυνο επανεμφάνισης ή μεταβίβασής του και τους τρόπους πρόληψης». (The National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force, 2006) Η ιδιαιτερότητα,



λοιπόν, της γενετικής συμβουλευτικής έγκειται σε ότι αφορά όχι μόνο τους ασθενείς αλλά και τα μέλη μίας οικογένειας με γενετικό νόσημα.

Ακόμη, το 1995 η Διεθνής Επιτροπή Βιοηθικής της Unesco καθόρισε την γενετική συμβουλευτική ως την «επικοινωνία των πληροφοριών σχετικά με γενετικές ασθένειες που έχουν διαγνωσθεί, με τρόπο ο οποίος επιτρέπει τη λήψη όσο το δυνατόν πιο αυτόνομων αποφάσεων καθώς και τη διαφύλαξη των συναισθηματικών και ηθικών στοιχείων του χαρακτήρα του ατόμου που προσφεύγει στη συμβουλευτική». (Revel M, 1995)

Σύμφωνα με την Οικουμενική Διακήρυξη για τα Γενετικά Δεδομένα του Ανθρώπου, γενετική συμβουλευτική είναι «μία διαδικασία, που λαμβάνει χώρα πριν και μετά την γενετική εξέταση, με σκοπό να εξηγηθούν οι πιθανές συνέπειες των ευρημάτων μιας γενετικής εξέτασης ή ενός γενετικού ελέγχου, τα πλεονεκτήματα και οι κίνδυνοι αυτών καθώς και όπου είναι εφαρμοστέο να υποστηριχθεί το άτομο ώστε να μπορέσει μακροπρόθεσμα να διαχειριστεί τις επιπτώσεις».

Οι ενδείξεις για γενετική συμβουλευτική περιλαμβάνουν:

- Μονογονιδιακές διαταραχές
- Πολυπαραγοντικά νοσήματα
- Χρωμοσωμικές διαταραχές που έχουν διαγνωσθεί στον συμβουλευόμενο ή σε μέλος της οικογένειάς του
- Συγγενείς ανωμαλίες
- Πνευματική καθυστέρηση
- Προχωρημένη ηλικία μητέρας
- Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης έναρξης καρκίνου
- Συγγενείς εξ αίματος
- Έκθεση σε τερατογόνα
- Καθ' εξιν αποβολές ή στειρότητα

Για την παροχή σωστής γενετικής συμβουλευτικής είναι απαραίτητο να πληρούνται κάποιες προϋποθέσεις. Αρχικά είναι ζωτικής σημασίας η πλήρης και σε βάθος γνώση του νοσήματος από τον γενετικό σύμβουλο καθώς και η ακριβής διάγνωση του νοσήματος. Επίσης εάν πρόκειται για παιδί που πάσχει από γενετική διαταραχή, η γενετική συμβουλευτική θα πρέπει να παρέχεται και στους δύο γονείς. Η γλώσσα θα πρέπει να είναι απλή και κατανοητή, το περιβάλλον κατάλληλο και ο χρόνος επαρκής. Η διαδικασία θα πρέπει να αποφεύγεται μετά από απώλεια ασθενούς



ή μετά την αναστάτωση που προκαλεί η διάγνωση σοβαρού νοσήματος. Ακόμα είναι απαραίτητη η συζήτηση της κλινικής εικόνας, του τρόπου κληρονομικότητας, των μεθόδων πρόληψης, των θεραπευτικών δυνατοτήτων καθώς και ο προσδιορισμός του κινδύνου εμφάνισης ή επανεμφάνισης της νόσου. Μια άλλη βασική αρχή και προϋπόθεση της γενετικής συμβουλευτικής αποτελεί η εχεμύθεια η οποία όμως πρέπει να συνοδεύεται από προσπάθεια να πεισθούν οι συμβουλευόμενοι για την ανάγκη γνωστοποίησης της πληροφορίας στα άτομα του άμεσου οικογενειακού περιβάλλοντος, με σκοπό τον έλεγχο και την ανίχνευση όλων όσων έχουν πιθανότητα μετάδοσης του συγκεκριμένου γενετικού νοσήματος. Επιπλέον η γενετική συμβουλευτική δεν πρέπει να είναι επικριτική, έτσι ώστε οι συμβουλευόμενοι να αποβάλουν τα αισθήματα ενοχής ή στιγματισμού που τους διακατέχουν και να μπορέσουν να αντιμετωπίσουν ορθότερα το πρόβλημά τους. Εξίσου σημαντικό είναι η γενετική συμβουλευτική να χαρακτηρίζεται από αντικειμενικότητα και να μην είναι κατευθυνόμενη, αφού η επιλογή σχετικά με τη δημιουργία οικογένειας είναι ένα θέμα ιδιαιτέρως προσωπικό. Αποτελεί όμως υποχρέωση του γενετικού συμβούλου η ενημέρωση των συμβουλευομένων σε θέματα που αφορούν την προγεννητική διάγνωση ή τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η παροχή ψυχολογικής υποστήριξης από τον γενετικό σύμβουλο και η παραπομπή τους σε κοινωνικές ή άλλες υπηρεσίες υποστήριξης αποτελούν μια ακόμα βασική προϋπόθεση της γενετικής συμβουλευτικής. Τέλος η προαγωγή της αυτονομίας των συμβουλευομένων αποτελεί βασικό συστατικό της γενετικής συμβουλευτικής. (Harper P, 2004, Aalfs, 2004, Burgess, 1998)

Ο σκοπός της γενετικής συμβουλευτικής, όπως διακήρυξε το 1975 η Ad Hoc ειδική επιτροπή της Αμερικανικής Εταιρείας Γενετικής του Ανθρώπου, είναι:

- a. Η ενημέρωση των ενδιαφερομένων για τη φύση, την κλινική εικόνα και την πρόγνωση μια νόσου με νοητική ή φυσική αναπηρία
- b. Η κατανόηση των κινδύνων επανεμφάνισης της ίδιας νόσου μέσα στην οικογένεια
- c. Η πληροφόρηση για όλες τις προσφερόμενες εναλλακτικές δυνατότητες επιλογής πρόληψης και αντιμετώπισης

Επίσης η παροχή γενετικής συμβουλευτικής πρέπει να διέπεται από τους εξής βασικούς κανόνες: το δικαίωμα των συμβουλευομένων στην πλήρη ενημέρωση, την έγγραφη συγκατάθεση, το σεβασμό στην αυτονομία, την ελευθερία επιλογών και

κοινοποίησης των γενετικών πληροφοριών και την τήρηση του ιατρικού απορρήτου.
(Roche I.M, 2005)

Η πρωτοβάθμια γενετική συμβουλευτική περιλαμβάνει την αρχική επικοινωνία του θεράποντος ιατρού με την οικογένεια που έχει κληρονομικό νόσημα ή συγγενείς ανωμαλίες. Οι στόχοι της πρωτοβάθμιας γενετικής συμβουλευτικής περιλαμβάνουν την αρχικά την έγκαιρη εντόπιση του γενετικού νοσήματος, σε δεύτερο χρόνο και μέσω της τακτικής ιατρικής παρακολούθησης την ενημέρωση των συγγενών, την πληροφόρηση για νέες θεραπευτικές προοπτικές και την παρακίνηση για έγκαιρο προγεννητικό έλεγχο και τέλος την ψυχολογική υποστήριξη κάθε οικογένειας, λαμβάνοντας υπ' όψιν διάφορες παραμέτρους, όπως το οικογενειακό ιστορικό, το μορφωτικό-κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο, το συναισθηματικό φορτίο και τις θρησκευτικές- ηθικές πεποιθήσεις τους.

Μετά την πρωτοβάθμια γενετική συμβουλευτική, είναι απαραίτητη η παραπομπή των ενδιαφερομένων σε Κέντρα Γενετικής που διαθέτουν Υπηρεσία Γενετικής Συμβουλευτικής. Εκεί γίνεται η συνολική εκτίμηση, ο συντονισμός των οικογενειών με γενετικά νοσήματα και η παροχή ολοκληρωμένης γενετικής συμβουλευτικής από κλινικό γενετιστή και ομάδα ειδικών εκπαιδευμένων επιστημόνων που αποτελείται από βιολόγο γενετιστή, ψυχολόγο, κοινωνική λειτουργό και νοσηλεύτρια. Η παραπάνω διαδικασία αποτελεί την δευτεροβάθμια γενετική συμβουλευτική και είναι ιδιαίτερα απαραίτητη όταν:

- Η διάγνωση ή η επικύρωση της διάγνωσης στο άτομο δείκτη είναι ατελής
- Πρόκειται για νοσήματα με σύνθετο γενετικό υπόβαθρο
- Υπάρχουν ειδικά προβλήματα, π.χ αμφισβητούμενη πατρότητα, γάμος μεταξύ συγγενών
- Πρέπει να γίνει προγεννητικός ή προεμφυτευτικός έλεγχος
- Κρίνεται αναγκαίος ο προσυμπτωματικός έλεγχος
- Έγκυος πάσχει από χρόνιο νόσημα ή εκτέθηκε σε φάρμακα ή μεγάλες εμβρυοτοξικές δόσεις ακτινοβολίας

Οι στόχοι της δευτεροβάθμιας γενετικής συμβουλευτικής συνοψίζονται στη διάγνωση ή στην επικύρωση της διάγνωσης καθώς και στην αξιολόγηση γενετικών και άλλων διαγνωστικών εξετάσεων, στην παροχή έγκυρων πληροφοριών για τη γενετική νόσο, στον καθορισμό του γενετικού κινδύνου και στην υποστηρικτική διευκόλυνσή τους στη λήψη αποφάσεων. Σημαντικότερο στόχο όμως αποτελεί η



πρόληψη, με την παράθεση όλων των προοπτικών αναπαραγωγής (προγεννητική ή προεμφυτευτική διάγνωση, προσυμπτωματική διάγνωση, αποκάλυψη φορέων, αντισύλληψη, υιοθεσία). Η γενετική συμβουλευτική παρέχεται πριν αλλά και μετά την γενετική εξέταση.

Η γενετική συμβουλευτική κατηγοριοποιείται σε

- παιδιατρική συμβουλευτική στην οποία προσέρχονται νεογνά, βρέφη ή παιδιά τα οποία πάσχουν από δυσμορφικά σύνδρομα (π.χ σύνδρομο Down), συγγενείς ανωμαλίες (δισχιδής ράχη), μεταβολικά νοσήματα (φαινυλκετονουρία) και κληρονομικά μονογονιδιακά νοσήματα (δρεπανοκυτταρική αναιμία)
- συμβουλευτική ενηλίκων – προσυμπτωματική διάγνωση, η οποία ασχολείται με κοινά πολυπαραγοντικά νοσήματα (στεφανιαία νόσος, διαβήτη), νευρολογικά νοσήματα (χορεία Huntington) και κακοήγη οικογενή νοσήματα (καρκίνος μαστού)
- προγεννητική συμβουλευτική στην οποία προσέρχονται οικογένειες πριν και μετά τον προγεννητικό ή τον προεμφυτευτικό έλεγχο, καθώς και οικογένειες με ιστορικό χρόνιας νόσου της εγκύου ή έκθεσής της σε κάποιον δυνητικά εμβρυοτοξικό τερατογόνο παράγοντα ή τέλος οικογένειες με υπογονιμότητα, συγγένεια μεταξύ των γονέων ή πολλαπλές αποβολές. (Καναβάκης Ε, 2005)

Η αποτελεσματικότητα της γενετικής συμβουλής μπορεί να αξιολογηθεί με βάση αφενός το βαθμό κατανόησης της πληροφορίας που παρέχεται στην διαδικασία της ενημέρωσης από το σύμβουλο, αφετέρου τον τρόπο που χρησιμοποιείται η πληροφορία από τους ενδιαφερόμενους. Είναι πολύ σημαντικό να προσδιορισθεί εάν και κατά πόσο τα άτομα βασίζονται στις αποφάσεις τους στις γνώσεις που απέκτησαν κατά την διάρκεια της συμβουλευτικής διαδικασίας. Έχει εξακριβωθεί ότι ένα από τα κυριότερα εμπόδια για τη χρησιμοποίηση της πληροφορίας είναι η θρησκεία. Είχε διαπιστωθεί ότι όσα από τα έντονα θρησκευόμενα άτομα κατέφευγαν σε σύμβουλο γενετικής, δεν χρησιμοποιούσαν τις πληροφορίες που έπαιρναν π.χ. για να προγραμματίσουν τις αναπαραγωγικές τους δραστηριότητες ή για να διακόψουν την εγκυμοσύνη διότι αυτό δεν συμβιβαζόταν με τις θρησκευτικές τους πεποιθήσεις. Νεώτερες μελέτες, όμως, στις Η.Π.Α. απέδειξαν ότι από τις αρχές της δεκαετίας του '70 ακόμα και έντονα θρησκευόμενοι άνθρωποι χρησιμοποιούσαν τεχνικές διακοπής



εγκυμοσύνης προσβεβλημένων από γενετική ασθένεια εμβρύων. (Leonard C, Chase G, Clilds B, 1972)

Ένα άλλο εμπόδιο στην αποτελεσματικότητα της γενετικής συμβουλευτικής και στην κατανόηση του μηνύματος που προσπαθεί να μεταδώσει ο σύμβουλος, είναι οι μηχανισμοί άρνησης που αναπτύσσουν πολλοί ενδιαφερόμενοι που καταφεύγουν σε γενετικό σύμβουλο. Η άρνηση της πραγματικότητας οφείλεται σε συναισθηματική σύγκρουση και παρουσιάζεται συνήθως όταν οι άνθρωποι πληροφορούνται κάτι εξαιρετικά δυσάρεστο. Το εμπόδιο αυτό ξεπερνιέται με τη συμπαράσταση ειδικών, όπως ψυχολόγων, που γνωρίζουν τις αιτίες των μηχανισμών αυτών και τους τρόπους ξεπεράσής τους.

Ένα τρίτο εμπόδιο επίσης είναι η έλλειψη ικανότητας να συλλάβει κανείς τις σωστές πιθανότητες κινδύνων. Αυτή η αδυναμία οφείλεται το χαμηλό διανοητικό ηλικίο, στην ανεπαρκή εκπαίδευση καθώς και στην έλλειψη ειδικών εμπειριών που σύμφωνα με μελέτες ψυχολογίας συμβάλλουν στην ικανότητα αντίληψης. Μία ομάδα ερευνητών η οποία έλεγξε την ικανότητα αντίληψης των κινδύνων με ειδικά τεστ βρήκε ότι με τους χαμηλότερους βαθμούς αξιολογήθηκαν γονείς χωρίς στοιχειώδεις γνώσεις βιολογίας και γενετικής και ότι το κυριότερο εμπόδιο στην αποτελεσματική μετάδοση της γενετικής συμβουλής είναι η έλλειψη στοιχειώδους γνώσεις βιολογίας. (Leonard C, Chase G, Clilds B, 1972) Ακόμη μελέτες έδειξαν ότι μέσα ενημέρωσης όπως ραδιόφωνο, τηλεόραση, περιοδικά και ενημερωτικά φυλλάδια διαφόρων φορέων απλώς αυξάνουν και εξειδικεύουν τις γνώσεις που ήδη υπάρχουν και ότι η στοιχειώδης γνώση του θέματος είναι απαραίτητη.

9.2 Υπηρεσίες Γενετικής στο Ηνωμένο Βασίλειο

Οι υπηρεσίες κλινικής γενετικής έγιναν ευρέως διαθέσιμες στο Ηνωμένο Βασίλειο μέσω του Εθνικού Συστήματος Υγείας (National Health Service) και υπάρχει μικρή ιδιωτική δραστηριότητα στον τομέα αυτό. Υπάρχει τουλάχιστον ένα Κέντρο Γενετικής σε κάθε υγειονομική περιοχή του Ηνωμένου Βασιλείου και το μεγαλύτερο από αυτά εξυπηρετεί μια περιοχή 5.5 εκατομμυρίων κατοίκων. Κάθε περιοχή διαθέτει ένα δίκτυο από κλινικές που βρίσκονται σε επαφή με τα περιφερειακά νοσοκομεία, εκτός από τις κλινικές του περιφερειακού κέντρου, συμβάλλοντας στην προώθηση της πρόσβασης των πληθυσμών που ζουν σε απομακρυσμένες περιοχές στις γενετικές υπηρεσίες.



Σύμφωνα με τις συστάσεις του Royal College of Physicians το προσωπικό μιας γενετικής κλινικής πρέπει να απαρτίζεται από 2 γενετικούς συμβούλους και 4 νοσηλευτές εξειδικευμένους στη γενετική ανά ένα εκατομμύριο πληθυσμού. Δυστυχώς οι οδηγίες αυτές δεν ακολουθούνται λόγω έλλειψης προσωπικού. Έτσι η ανάγκη για περισσότερο προσωπικό είναι επιτακτική, ιδιαίτερα αν λάβουμε υπ' όψιν μας τις ανάγκες που προκύπτουν από την αύξηση των καρκίνων οικογενούς μορφής.

Οι υπηρεσίες κλινικής γενετικής οργανώνονται ως τριτοβάθμια υπηρεσία υγείας και διαφέρουν από τις συνήθεις υπηρεσίες προγεννητικού ελέγχου που είναι διαθέσιμα στα μαιευτικά νοσοκομεία. Επίσης διαφέρουν από τις υπηρεσίες ελέγχου αιμοσφαιρινοπαθειών, οι οποίες είναι οργανωμένες σε περισσότερο τοπικό επίπεδο.

Η κλινική γενετική στο Ηνωμένο Βασίλειο εκλαμβάνεται ως μια υπηρεσία που παρέχεται σε άτομα και οικογένειες, ενώ τα προγράμματα προγεννητικού ελέγχου θεωρούνται μάλλον ως δραστηριότητα που αφορούν τη δημόσια υγεία. Ως εκ τούτου, οι στόχοι της κλινικής γενετικής αναφέρονται στην παροχή πληροφοριών και διαθέσιμων επιλογών, στη στήριξη των ατόμων και της οικογενείας καθώς και στην παροχή βοήθειας ώστε να πάρουν τις καταλληλότερες αποφάσεις σχετικά με την αναπαραγωγή ή γενετικό έλεγχο, ανάλογα με τις περιστάσεις και τις πεποιθήσεις. Παρ' όλα αυτά οι κλινικές κλινικής γενετικής συμμετέχουν και σε προγράμματα προγεννητικού ελέγχου, παρέχοντας τις απαραίτητες υπηρεσίες του κυτταρογενετικού εργαστηρίου, παίρνοντας μέρος στην προγεννητική συμβουλευτική ενώ αναμένεται να παρακολουθήσει τη συχνότητα εμφάνισης γενετικών διαταραχών ή δυσμορφιών στον πληθυσμό.

Σε γενικές γραμμές, μια γενετική συμβουλευτική συνεδρία έχει ως στόχο την αύξηση της κατανόησης της οικογένειας όσον αφορά μια γενετική ασθένεια, τη συζήτηση σχετικά με τις επιλογές διαχείριση της νόσου, καθώς και του κινδύνου / οφέλους πιθανών εξετάσεων καθώς επίσης τη μείωση του οικογενειακού άγχους. Συνήθως η διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής αποτελείται από πολλές συνεδρίες της μιας ή μιάμισης ώρας οι οποίες πραγματοποιούνται τόσο πριν όσο και μετά τις γενετικές εξετάσεις. Κατά τη διάρκεια της αρχικής γενετικής συμβουλευτικής επίσκεψης, η γενετική σύμβουλος θα καθορίσει το λόγο που ένας ασθενής ή μια οικογένεια κατέφυγαν στη γενετική συμβουλευτική, να εντοπίσει τις πληροφορίες που επιθυμούν να λάβουν από τη συνεδρία, να συλλέξει και να καταγράψει το οικογενειακό ιστορικό και να συλλέξει και να καταγράψει το

ψυχοκοινωνικό ιστορικό του ασθενούς.. Μεταξύ των θεμάτων που θα συζητηθούν στη συνεδρία πριν τον γενετικό έλεγχο περιλαμβάνονται η κλινική παρουσίαση της νόσου, οι πιθανότητες εμφάνισης της νόσου, ο χαρακτήρας της κληρονομικότητας της νόσου, οι διαθέσιμες γενετικές εξετάσεις καθώς και οι αναπαραγωγικές επιλογές. Επίσης ο ασθενής ή η οικογένεια μπορεί να παραπεμφθούν σε ειδικούς σχετικά με συγκεκριμένα θέματα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της γενετικής συμβουλευτικής πρακτικής.

Αν ο ασθενής αποφασίσει να υποβληθεί σε γενετικές εξετάσεις, ο γενετικός σύμβουλος παίζει το ρόλο του ανθρώπου που θα ανακοινώσει τα αποτελέσματα των εξετάσεων. Οι συνεδρίες που ακολουθούν τις γενετικές εξετάσεις αφορούν μάλλον την παροχή πληροφοριών γύρω από ιατρικά θέματα και συχνά επικεντρώνεται στην παροχή βοήθειας σε οικογένειες που καλούνται να αντιμετωπίσουν τις συναισθηματικές, ψυχολογικές, ιατρικές, κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες των αποτελεσμάτων των γενετικών εξετάσεων. Ειδικότερα, τα ψυχολογικά ζητήματα όπως τα συναισθήματα άρνησης, άγχους, οργής, θλίψης ή ενοχής εξετάζονται σε βάθος και όταν χρειάζεται, παραπέμπεται ο ασθενής σε ψυχολόγους. Επίσης η παροχή πληροφοριών σε σχέση με ομάδες υποστήριξης θεωρείται απαραίτητη. Θετικό αποτέλεσμα γενετικής εξέτασης συνεπάγεται έλεγχο και των υπολοίπων μελών της οικογένειας. Μετά την ολοκλήρωση των συνεδριών της γενετικής συμβουλευτικής, προσφέρεται στον ασθενή γραπτή σύνοψη των κυριότερων θεμάτων που συζητήθηκαν. Η περίληψη δίνεται συχνά με τη μορφή ενός εγγράφου το οποίο χρησιμεύει ως μόνιμο μητρώο με τα στοιχεία που συζητούνται, καθώς και οι πρόσθετες πληροφορίες που κατέστησαν διαθέσιμες μετά την τελική συνεδρίαση της συμβουλευτικής. (Burke B.C et al, 2007)

Οι υπηρεσίες γενετικής συμβουλευτικής στη Βρετανία επικεντρώνονται αρχικά στις ανησυχίες του ατόμου, θα προσπαθήσουν να τις κατανοήσουν και μόνο τότε θα επικεντρωθούν και στα ιατρικά θέματα (πρόγνωση, διάγνωση, κίνδυνος επανάληψης) που μπορεί να χρειαστεί να αντιμετωπίσουν, ακόμη και αν δεν είναι πάντοτε δυνατόν να επιλυθούν. Ενώ οι περισσότερες κλινικές γενετιστές δεν έχουν καμία επίσημη κατάρτιση στη μη γενετική συμβουλευτική ή στην ψυχοθεραπεία, υπάρχει μια αυξανόμενη αναγνώριση του γεγονότος ότι η μεγαλύτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στις διαδικασίες επικοινωνίας εντός της γενετικής συμβουλευτικής. Η βιοηθική πλευρά των προγραμμάτων προγεννητικού ελέγχου ρουτίνας είναι πολύ

διαφορετική. Εμπειρικές μελέτες έχουν δείξει ότι συχνά οι έγκυες γυναίκες είχαν ελλιπή πληροφόρηση και η δυνατότητα επιλογής χάνεται πίσω από τη ρουτίνα των εξετάσεων. (Wertz, Fletcher, 2004)

9.3 Υπηρεσίες Γενετικής στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Συμβουλίου των Περιφερειακών Δικτύων των Γενετικών Υπηρεσιών το προσωπικό που θα πρέπει να είναι διαθέσιμο ή προσβάσιμο για την παροχή γενετικών υπηρεσιών είναι κλινικοί γενετιστές, κλινικοί γενετιστές διδακτορικού επιπέδου, γενετικοί σύμβουλοι, κλινικοί κυτταρογενετιστές, κλινικοί βιοχημικοί γενετιστές, κλινικοί μοριακοί γενετιστές, τεχνολόγοι κυτταρογενετικής, νοσηλεύτριες/τες γενετικής, νοσηλεύτριες/τες μεταπτυχιακού επιπέδου με εξειδίκευση στη γενετική. Επίσης η παραπάνω ομάδα θα πρέπει να βρίσκεται σε διαρκή συνεργασία με επιστήμονες όπως γυναικολόγοι, μαιευτήρες, νεογνολόγοι, παιδίατροι, ψυχολόγοι, ψυχίατροι, ορθοπεδικοί και νευρολόγοι. Άλλες ειδικότητες που εμπλέκονται στη διαδικασία παροχής υπηρεσιών υγείας είναι οι κοινωνικοί λειτουργοί, διατροφολόγοι - διαιτολόγοι και εργοθεραπευτές. Συνήθως τη θέση του διευθυντή τέτοιων γενετικών κέντρων καλύπτει ένας γενετιστής με επαρκή εκπαίδευση και εμπειρία. (Council of Regional Networks for Genetic Services, 1997)

Οι πρώτες υπηρεσίες παροχής γενετικής συμβουλευτικής οργανώθηκαν στις Η.Π.Α το 1940 και στην Μεγάλη Βρετανία το 1946. Στις Η.Π.Α. σήμερα υπάρχουν περίπου 2.847 πιστοποιημένοι κλινικοί ιατρικοί γενετιστές. Οι περισσότεροι από τους οποίους είναι κάτοχοι διδακτορικού τίτλου και 1410 γενετικοί σύμβουλοι κυρίως κάτοχοι μεταπτυχιακού διπλώματος. Υπάρχουν επίσης πιστοποιήσεις στην Κλινική Κυτταρογενετική, στη Μοριακή γενετική, στην Κλινική Βιοχημική Γενετική και στην Κλινική Βιοχημική Μοριακή Γενετική. Παρ' ότι κάποιοι επιστήμονες σε αυτές τις ειδικότητες είναι κυρίως με την έρευνα, πολλοί από αυτούς είναι κάτοχοι δύο και τριών πιστοποιητικών. Για να συμμετάσχει κάποιος στις εξετάσεις απαιτείται η εμπειρία 3 τουλάχιστον χρόνων στη γενετική. Η λήψη πιστοποίησης από τις ΗΠΑ, από άτομα που διαμένουν σε άλλες χώρες είναι αρκετά συνήθης. Μέχρι το 1993, το Αμερικανικό Συμβούλιο Ιατρικής Γενετικής (American Board of Medical Genetics – ABMG) χορηγούσε διπλώματα διδακτορικού και μεταπτυχιακού επιπέδου στην ειδικότητα της γενετικής συμβουλευτικής. Το 1993 όμως, ιδρύεται ένα ξεχωριστό

τμήμα υπό την αιγίδα της Εθνικής Εταιρείας Γενετικών Συμβούλων και ονομάζεται Αμερικάνικο Συμβούλιο Γενετικής Συμβουλευτικής (American Board of Genetic Counseling – ABGC). Αυτό ήταν αναγκαίο διότι η γενετική όταν τέθηκε υπό την αιγίδα της Αμερικανικής Ένωσης Γενετιστών (American Medical Association – AMA), πέτυχε να αναγνωρίσει τις ειδικότητες που προσέφερε και να επωφεληθούν οι επαγγελματίες από το ασφαλιστικό καθεστώς, ενώ το ABMG δεν μπορούσε πλέον να χορηγήσει πιστοποιήσεις γενετικής συμβουλευτικής.

Η Αμερικανική Ένωση Γενετικής του Ανθρώπου (American Society of Human Genetics – ASHG) απαρτίζεται από περισσότερα από 6700 μέλη, συμπεριλαμβανομένων κλινικών γενετιστών, ερευνητών, συμβούλων και διαφόρων άλλων ειδικοτήτων. Το πολύ μικρότερο Αμερικανικό Κολλέγιο Ιατρικής Γενετικής (American College of Medical Genetics – ACMG), ιδρύθηκε το 1991, εποπτεύει τις πιστοποιήσεις του ABGC και αντιπροσωπεύει την ειδικότητα της AMA. Σύμφωνα με τις οδηγίες της AMA το 51% των μελών του ACMG πρέπει να είναι γιατροί. Για να αποκτήσει κάποιος την πλήρη ιδιότητα μέλους στο ACMG πρέπει να έχει τουλάχιστον τριετή εμπειρία στον τομέα της γενετικής. Τέλος η Εθνική Ένωση Συμβούλων Γενετικής (National Society of Genetic Counselors – NSGC) ιδρύθηκε το 1979 και αριθμεί περισσότερα από 1800 μέλη.

Η εκπαίδευση στη γενετική συμβουλευτική διαρκεί δύο χρόνια και περιλαμβάνει μαθήματα όπως βιολογία, γενετική καθώς και τις ψυχοκοινωνικές διαστάσεις της συμβουλευτικής.

Η NSGC έχει συντάξει Κώδικα Ηθικής που βασίζεται στη σχέση που αναπτύσσει ο γενετικός σύμβουλος με τον ασθενή, την οικογένειά του, την κοινωνία και με τον εαυτό του. Αυτός ο Κώδικας θεωρεί ότι οι ηθικές ενέργειες θα προκύψουν μέσα από τις καλές σχέσεις. Αντίθετα η ASHG και το ACMG δεν έχουν ορίσει κάποιον κώδικα ηθικής και προς το παρόν δεν φαίνονται διατεθειμένες να το κάνουν. Η προτιμώμενη προσέγγιση είναι εκδίδουν ανακοινώσεις που αφορούν διάφορα θέματα όπως οι γενετικές εξετάσεις στα παιδιά, η γενετική πληροφόρηση, η υιοθεσία, η ελευθερία της επιλογής, η ευγονική, η ασφάλιση υγείας και οι γενετικές εξετάσεις καθώς και η επαγγελματική γνωστοποίηση οικογενειακών γενετικών πληροφοριών.

Το Συμβούλιο των Περιφερειακών Δικτύων Γενετικών Υπηρεσιών (Council of Regional Networks of Genetic Services - CORN), είναι ένα συντονιστικό όργανο δέκα περιφερειακών δικτύων (εθελοντικές οργανώσεις που περιλαμβάνουν



γενετιστές, συμβούλους και ασθενείς) και προέβη στη δημιουργία επιτροπής δεοντολογίας η οποία υποστήριξε τις αρχές της αυτονομίας και της δικαιοσύνης. Εκτός από την απόρριψη της επιλογής του φύλου περιείχε ορισμένα συγκεκριμένα σημεία σχετικά με την πρακτική της γενετικής. Δεδομένου όμως ότι έχει διακοπεί η χρηματοδότηση από την ομοσπονδιακή κυβέρνηση, για το CORN και τα περιφερειακά δίκτυα, η επιτροπή δεοντολογίας της CORN έχει πλέον διαλυθεί. (Wertz, Fletcher, 2004)

Η διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής διαχωρίζεται στις παρακάτω φάσεις:

➤ Πρώτη φάση: επιβεβαίωση της διάγνωσης

Η φάση αυτή προϋποθέτει την άριστη γνώση του συμβούλου γύρω από τη νόσο που μελετάται. Επίσης κατά τη φάση αυτή επιβεβαιώνεται η ύπαρξη της νόσου μέσα από μια σειρά γενεαλογικών μελετών, γενετικών εξετάσεων (καρυότυπος, DNA test, βιοχημικές εξετάσεις) και κλινικής εξέτασης. Οι παραπάνω εξετάσεις πιθανόν να χρειαστεί να γίνουν και σε άλλα μέλη της οικογένειας και ο λόγος του ελέγχου αυτού, είναι κάτι που πρέπει να επεξηγηθεί στους ασθενείς. Η διάγνωση αποτελεί τη βάση για τη συνέχιση της γενετικής συμβουλευτικής. Λόγω του ότι κάποια αποτελέσματα εξετάσεων καθυστερούν, υπάρχει πιθανότητα αύξησης του φόβου και του άγχους του ασθενούς και τα συναισθήματα αυτά πρέπει να τα διαχειριστεί ο σύμβουλος γενετιστής.

➤ Δεύτερη φάση: υπολογισμός γενετικού κινδύνου

Η φάση αυτή είναι περισσότερο θεωρητική, μακριά από την επαφή με την οικογένεια και τον ασθενή. Κατά το στάδιο αυτό οι επαγγελματίες γενετιστές βασιζόμενοι στην αιτιολογική διάγνωση επιβεβαιώνουν, τα αίτια της νόσου για παράδειγμα εάν είναι περιβαλλοντική, γενετική, πολυπαραγοντική ή άγνωστη. Αν η αιτία είναι η γενετική, θα καθοριστεί το εάν ανήκει στις χρωμοσωμικές ή στις μονογονιδιακές. Με βάση την αιτιολογική διάγνωση, μπορεί να κατανοηθεί η εμφάνιση της νόσου στο συγκεκριμένο άτομο, ο μηχανισμός της ασθένειας και ο κίνδυνος να επανεμφανιστεί σε άλλο μέλος της οικογένειας.

➤ Τρίτη φάση: επικοινωνία

Αφού επιβεβαιώθηκε η κλινική διάγνωση και η αιτιολογία και υπολογίστηκε ο γενετικός κίνδυνος, η γενετική συμβουλευτική εισέρχεται στη φάση της αλληλεπίδρασης με την οικογένεια. Σε αυτό το στάδιο η γενετική συμβουλευτική



οφείλει να προσφέρει επικοινωνία μεταξύ της οικογενείας και των ιατρικών δεδομένων(διάγνωση, θεραπεία, πρόγνωση).

Οι δεοντολογικές αρχές ορίζουν ότι πρέπει να ειπωθεί όλη η αλήθεια, όμως η συμβουλευτική ομάδα είναι αυτή που θα αποφασίσει τον τρόπο που θα ειπωθεί, δεδομένου ότι, η πληροφορία αυτή είναι πάντα μια απειλή για το «εγώ» και μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συναισθηματικές αντιδράσεις, που πρέπει να αξιολογηθούν και να διαχειριστούν σωστά. Υπάρχουν επίσης πολλά προβλήματα τα οποία μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της επικοινωνίας, όπως γλωσσικά, εκπαιδευτικά, κοινωνικά και θρησκευτικά προβλήματα, τα αισθήματα ενοχής καθώς και έντονα συναισθήματα οργής και απαξίωσης για τους γενετιστές και τους συμβούλους. Επίσης για την επεξήγηση των πιθανοτήτων κινδύνου εμφάνισης της νόσου πρέπει να αποφεύγεται η χρήση των όρων «υψηλού» και «χαμηλού» κινδύνου αλλά να δίνονται ακριβείς τιμές για την καλύτερη κατανόηση.

➤ Τέταρτη φάση: λήψη αποφάσεων και δράσεις

Η οικογένεια από αυτό το σημείο και μετά καλείται να πάρει μια σειρά από σημαντικές αποφάσεις που θα επηρεάσουν την υπόλοιπη ζωή της και έτσι η συμβουλευτική θα πρέπει να είναι συνεχής. Τα διλήμματα που γεννιούνται περιλαμβάνουν ερωτήματα που σχετίζονται με τον τρόπο φροντίδας ενός παιδιού, με την αναπαραγωγική ζωή του ζευγαριού και τις αντισυλληπτικές μεθόδους, τις σχέσεις ανάμεσα στο ζευγάρι και την οικογένεια, τη χρήση προγεννητικών ή προεμφυτευτικών εξετάσεων, ακόμα και τη διακοπή μιας κύησης. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, ο σύμβουλος πρέπει να βοηθήσει τα άτομα που συμβουλεύει να είναι ενεργά ψυχολογικά, γεγονός που τους καθιστά ικανούς να προσπαθήσουν να καταλήξουν με δικές τους αποφάσεις, αποδεχόμενοι τους κινδύνους και τις συνέπειες.

➤ Πέμπτη φάση: follow – up

Η γενετική συμβουλευτική όπως προαναφέρθηκε πρέπει να είναι συνεχής. Έτσι οι σύμβουλοι γενετικής θα πρέπει να παρακολουθούν τη ζωή της οικογένειας και να μη χάνουν την επαφή μαζί τους, πράγμα που συμβαίνει συχνά σήμερα. Όταν η οικογένεια δεν παρακολουθείται, οι πληροφορίες ξεχνιούνται και δεν υπάρχει καμία καθοδήγηση. Ως εκ τούτου, οι γενετικές υπηρεσίες πρέπει να επενδύσουν περισσότερο σε δραστηριότητες που αφορούν τη δημιουργία προϋποθέσεων για μια πιο αποτελεσματική παρακολούθηση της ζωής των οικογενειών (follow – up), ή τουλάχιστον αυτών με τον μεγαλύτερο κίνδυνο



εμφάνιση της νόσου. Οι Esmer et al., αξιολογώντας συνεχώς τις γενετικές υπηρεσίες των ΗΠΑ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι είναι πολύ δύσκολο να διατηρεί επαφή με τους ασθενείς αυτούς και ότι οι νέες στρατηγικές θα πρέπει να είναι προγραμματισμένες για την επίλυση αυτής της κατάστασης. (Monteneiro de Pina Neto J. 2008)

9.4 Υπηρεσίες Γενετικής στην Ελλάδα

Από το 1985 η Ελλάδα έχει ένα Εθνικό Σύστημα Υγείας που καλύπτει, ανάλογα με το είδος της περίθαλψης που χρειάζεται ο ασθενής, είτε όλο το ποσό είτε μέρος αυτού. Παρά το γεγονός αυτό, πολλοί άνθρωποι επιλέγουν να έχουν ιδιωτική ασφάλιση, η οποία τους επιτρέπει ευρύτερη χρήση των ιατρικών υπηρεσιών στην Ελλάδα, ακόμη και σε ιδιωτικά νοσοκομεία και κλινικές. Η κάλυψη για ιατρική περίθαλψη στο εξωτερικό ή διάγνωση πρέπει να εγκρίνεται από τις ειδικές επιτροπές. Σχεδόν το 99% του πληθυσμού έχει ασφαλιστική κάλυψη. Ιδιωτικές κλινικές υπάρχουν σε όλη τη χώρα και η ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών κυμαίνεται από μέτρια έως εξαιρετική.

Οι πρώτες γενετικές μονάδες εμφανίστηκαν στην Αθήνα στις αρχές της δεκαετίας του 1960 στο Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία» και στο μαιευτήριο «Αλεξάνδρα». Τα εργαστήρια κυτταρογενετικής ήταν τα πρώτα που προσέφεραν τις υπηρεσίες τους. Το 1973, το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού στην Αθήνα ξεκίνησε το πρόγραμμα ελέγχου των νεογέννητων για φαινυλκετονουρία αρχικά και αργότερα για υποθυρεοειδισμό και έλλειψη ενζύμου G6PD. Το πρόγραμμα αυτό λειτουργεί σωστά, αποτελεί κεντρική δραστηριότητα του Ινστιτούτου και βασίζεται στην εθελοντική συμμετοχή όλων των δημοσίων και ιδιωτικών μαιευτικών μονάδων. Η προγεννητική διάγνωση των χρωμοσωμικών διαταραχών μέσω της αμνιοπαρακέντησης ξεκίνησε από το πρώτο Τμήμα Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και του «Αλεξάνδρα» και ακολούθησε η προγεννητική διάγνωση των αιμοσφαιρινοπαθειών από το πρώτο Τμήμα Παθολογίας και Μαιευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Ο νόμος που θεσπίστηκε το 1977 περί τεχνητής διακοπής της κύησης προσφέρει μια εξαιρετική ευκαιρία για την ανάπτυξη κέντρων προγεννητικής διάγνωσης. Το Υπουργείο Υγείας υποστήριξε τη δημιουργία τέτοιων κέντρων με την παροχή κεφαλαίων για την αγορά του αναγκαίου εξοπλισμού και την πρόσληψη προσωπικού. Το 1983 πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά προγεννητική διάγνωση



μέσω της λήψεως χοριακής λάχνης. Είναι γεγονός ότι οι κυριότερες εξελίξεις στη μοριακή γενετική στη δεκαετία του 1980 και του 1990 εφαρμόστηκαν και στην Ελλάδα, αρχικά κυρίως από τα κέντρα, που προσέφεραν διάγνωση και ανίχνευση και διαφόρων γενετικών διαταραχών.

Μια πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι υπάρχουν τουλάχιστον 24 δημόσια ιδρύματα και τουλάχιστον 5 ιδιωτικά εργαστήρια που προσφέρουν μια ποικιλία γενετικών υπηρεσιών στην Ελλάδα. Περίπου 20 από αυτά αφορούν υπηρεσίες κυτταρογενετικής (ορισμένα από αυτά συμπεριλαμβάνουν μοριακές υπηρεσίες κυτταρογενετικής) και 14 από αυτά αφορούν υπηρεσίες μοριακής γενετικής, δηλαδή για αιμοσφαιρινοπάθειες, αιμορροφιλία, κυστική ίνωση, νευρομυϊκές διαταραχές, σύνδρομα που συνοδεύονται από διανοητική καθυστέρηση, μιτοχονδριακές διαταραχές, γενετική του καρκίνου, κώφωση κ.λπ.

Υπάρχουν επίσημα κέντρα για τις αιμοσφαιρινοπάθειες με ένα καλά οργανωμένο δίκτυο δημόσιων κέντρων σε όλη τη χώρα, που προσφέρει φροντίδα των ασθενών, έλεγχο των φορέων και προγεννητική διάγνωση.

Στην Ελλάδα υπάρχουν αρκετά καλά εκπαιδευμένοι γενετιστές που προσφέρουν σημαντικές υπηρεσίες στην κλινική γενετική, στην κυτταρογενετική, στη βιοχημική και μοριακή γενετική, όπως επίσης και στη γενετική συμβουλευτική. Ωστόσο, η χώρα διαθέτει επαρκή αριθμό επίσημων γενετικών κέντρων και ο αριθμός των ιατρών πλήρους απασχόλησης στην κλινική γενετική είναι εξαιρετικά περιορισμένος. Παράλληλα υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός πολύ καλά εκπαιδευμένων επιστημόνων στην κλινική γενετική, που δεν μπορεί να απορροφηθεί παρά την αυξανόμενη ανάγκη για γενετικές υπηρεσίες. Οι γενετικές υπηρεσίες πάσχουν από έλλειψη προσωπικού και χαμηλούς μισθούς λόγω έλλειψης προϋπολογισμών για το εκπαιδευμένο προσωπικό.

Δυστυχώς δεν υπάρχουν ενημερωμένοι κατάλογοι μητρώων που να αφορούν τις γενετικές διαταραχές, τις κληρονομικές νεοπλασίες, τις κυτταρογενετικές ανωμαλίες ή τις συγγενείς δυσμορφίες.

Από την άλλη μεριά όμως, οι επαφές και οι συνεργασίες που αναπτύχθηκαν μεταξύ ελληνικών γενετικών κέντρων και κέντρων του εξωτερικού επιτρέπει τη συνεχή υποστήριξη υπηρεσιών που δεν παρέχονται πλήρως σε υψηλό επίπεδο. Παρά τις όποιες δυσκολίες, για σχεδόν 30 χρόνια τα γενετικά κέντρα διατήρησαν υψηλά

επίπεδα παροχής υπηρεσιών και συνέβαλαν ουσιαστικά στην πρόληψη των γενετικών διαταραχών.

Ο Σύνδεσμος Ιατρικών Γενετιστών Ελλάδας (Σ.Ι.Γ.Ε) είναι ο μοναδικός ενεργός επαγγελματικός οργανισμός γενετικής στην Ελλάδα. Ιδρύθηκε το 1982 με έδρα την Αθήνα από μια ομάδα 21 επιστημόνων ιατρών και βιολόγων οι οποίοι εργάζονταν στο Πανεπιστήμιο και σε μεγάλα Νοσοκομεία που ασχολούνταν με τη Γενετική στην Ελλάδα. Μέλη του ΣΙΓΕ είναι περίπου 170 επιστήμονες με εξειδικευμένη ενασχόληση στην Ιατρική Γενετική. Ο σκοπός του ΣΙΓΕ είναι η προαγωγή και η καθιέρωση της Γενετικής επιστήμης στην Ελλάδα, η έρευνα, η μελέτη γενετικών νοσημάτων και η συμβουλευτική γενετική. Ένας άλλος βασικός σκοπός του ΣΙΓΕ είναι η επιστημονική αναγνώριση και η επαγγελματική καταξίωση των Γενετιστών στην Ελλάδα. (Arar, Petersen, 2003)

Η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής της Ελλάδος συστάθηκε τα 1998, συγκροτείται από εννέα (9) επιστήμονες κύρους, οι οποίοι ορίζονται με απόφαση του Πρωθυπουργού. και ασκεί αποκλειστικά συμβουλευτικές αρμοδιότητες, απευθυνόμενη, είτε με δική της πρωτοβουλία είτε εφόσον της ζητηθεί, προς οποιοδήποτε όργανο της Πολιτείας. Αποστολή της είναι η ανάδειξη της στενής σύνδεσης των εφαρμογών των βιολογικών επιστημών με τις σύγχρονες κοινωνικές αξίες. Αναγκαία στοιχεία αυτής της αποστολής είναι τόσο η έγκυρη ενημέρωση των πολιτών, όσο και η κατάλληλη υποστήριξη των συναφών κρατικών πολιτικών. Στο πλαίσιο αυτό, η Επιτροπή παρακολουθεί και επεξεργάζεται τα ηθικά, κοινωνικά και νομικά ζητήματα που προκύπτουν με εντεινόμενο ρυθμό από την διαρκή εξέλιξη της βιολογίας, της βιοϊατρικής, της γενετικής και της βιοτεχνολογίας, εκδίδοντας σχετικές εισηγήσεις. Συνεργάζεται, επίσης, με αρμόδιους φορείς στη χώρα μας και διατυπώνει προτάσεις για τη θέσπιση νομοθεσίας ή τη λήψη άλλων μέτρων πολιτικής από την πλευρά της Πολιτείας. Συνεργάζεται εξάλλου με αρμόδιους φορείς σε διεθνές επίπεδο (όργανα της Ευρωπαϊκής Ένωσης, διεθνείς οργανισμούς, ομόλογές της επιτροπές κ.λπ.), μεριμνώντας για την ενεργό συμμετοχή της χώρας μας στον προβληματισμό και στη λήψη αποφάσεων στα διεθνή fora. Εξασφαλίζει, επίσης, με κάθε πρόσφορο τρόπο, κατάλληλη ενημέρωση για τις εξελίξεις που αφορούν το αντικείμενο της βιοηθικής στην Ελλάδα και στο εξωτερικό. Η Επιτροπή, τέλος, έχει την αρμοδιότητα του συντονισμού των επιμέρους κρατικών επιτροπών βιοηθικής της χώρας μας, που

δραστηριοποιούνται σε ειδικούς τομείς. (ΝΟΜΟΣ ΥΠ' ΑΡ. 2667 ΦΕΚ Α' 281/18.12.1998)

9.5 Υπηρεσίες Γενετικής στην Κύπρο

Η Κύπρος δεν διαθέτει ακόμα ειδική νομοθεσία που να αφορά τη γενετική του ανθρώπου και οι προπαρασκευαστικές εργασίες στον τομέα αυτό είναι σε αρχικά στάδια. Ωστόσο, η Κύπρος έχει υπογράψει το Ευρωπαϊκό Πρωτόκολλο για την Προστασία των Δικαιωμάτων του Ανθρώπου και την αξιοπρέπεια του ανθρώπου σε σχέση με την Εφαρμογή της Βιολογίας και της Ιατρικής.

Οι κλινικές γενετικές υπηρεσίες στην Κύπρο παρέχονται τόσο από δημόσια όσο και από ιδιωτικά κέντρα. Οι υπηρεσίες της γενετικής συμβουλευτικής προσφέρονται από επαγγελματίες υγείας που έχουν ειδικές γνώσεις ιατρικής γενετικής και εργάζονται σε ομάδα, σε εξειδικευμένα κέντρα γενετικής. Οι επαγγελματίες υγείας που απαρτίζουν αυτή την ομάδα είναι ο Ιατρός γενετιστής, που εξειδικεύεται στη διάγνωση και αντιμετώπιση γενετικών και κληρονομικών παθήσεων, ο γενετικός σύμβουλος, ο οποίος έχει τις απαραίτητες γνώσεις για την παροχή γενετικής συμβουλευτικής καθώς και ο νοσηλευτής/τρια γενετικής που είναι ο εξειδικευμένος νοσηλευτής για την φροντίδα και συμβουλευτική ασθενών με γενετικές παθήσεις. (Godard B et al, 2003)

Ο κυριότερος φορέας παροχής υπηρεσιών γενετικής στην Κύπρο είναι το Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου που ιδρύθηκε το 1990 ως ένας ιδιωτικός, μη κερδοσκοπικός οργανισμός. Σκοπός του ΙΝΓΚ είναι η ανάπτυξη και προσφορά υψηλού επιπέδου ιατρικών και άλλων εργαστηριακών υπηρεσιών, η ανάπτυξη πρωτοποριακής έρευνας και η παροχή εκπαίδευσης στους τομείς της Νευρολογίας, Γενετικής, Βιοϊατρικών, Ιατρικών και άλλων σχετικών και συναφών επιστημών. Για την επίτευξη των στόχων του, το ΙΝΓΚ έχει ιδρύσει κλινικές και τμήματα στους τομείς της Κλινικής Νευρολογίας, Κλινικής Γενετικής, Ηλεκτρονικού Μικροσκοπίου & Μοριακής Παθολογίας, Μοριακής Ιολογίας, Βιοχημικής Γενετικής, Κυτταρογενετικής & Γενοματικής, Μοριακής Γενετικής της Θαλασσαιμίας, Γενετικής της Καρδιοαγγειολογίας και Δικανικής Γενετικής, Μοριακής Γενετικής, Λειτουργίας και Θεραπείας, Νευρογενετικής, και Αναπτυξιακής και Λειτουργικής Γενετικής. Επίσης από το 2004, το ΙΝΓΚ είναι αναγνωρισμένο από το European



School of Medical Genetics ως περιφερειακό κέντρο εκπαίδευσης στον τομέα της Ιατρικής Γενετικής. (Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, 2009)

Επίσης, το 2001 ιδρύθηκε η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου η οποία απαρτίζεται από 13 μέλη περιλαμβανομένου και της Προέδρου, τα οποία διορίζονται από το Υπουργικό Συμβούλιο για θητεία 4 ετών. (Γραμματεία Εθνικής Επιτροπής, 2008)

Η διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής περιλαμβάνει μια σειρά από συνεδρίες που σχετίζονται τόσο με της ιατρικές και γενετικές εξετάσεις, όσο και με την ψυχολογική προσέγγιση του ασθενούς. Ο αριθμός των συνεδριάσεων ποικίλει ανάλογα με τη σοβαρότητα και την πολυπλοκότητα της νόσου που διαγνώσθηκε. Οι απαραίτητες διαδικασίες που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια των συνεδριών περιλαμβάνουν τη λήψη του οικογενειακού ιστορικού, το σχεδιασμό του γενεαλογικού δένδρου, την αξιολόγηση του κινδύνου, την παροχή επαρκών πληροφοριών σχετικών με τη νόσο (εξέλιξη, αντιμετώπιση, τρόπος κληρονομίσης), την ψυχολογική προσέγγιση και συμβουλευτική, τη βοήθεια στη λήψη αποφάσεων καθώς και τη συνεχή υποστήριξη του ασθενούς.

Η διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής πρέπει να αποτελείται από τουλάχιστον δύο συνεδρίες ανά άτομο και κατά τη διάρκεια αυτής είναι απαραίτητη η παρουσία τουλάχιστον δύο επιστημόνων υγείας (συνήθως ένας γενετικός σύμβουλος και ένας γενετιστής). Είναι προτιμότερο οι απαντήσεις μετά από τις γενετικές εξετάσεις να δίνονται από τα ίδια άτομα που είχαν πάρει τη συνέντευξη και είναι περισσότερο γνώριμα στους ασθενείς. Τέλος κρίνεται ανάλογα με την περίπτωση το εάν θα προγραμματιστεί εκ νέου ραντεβού για follow - up. (Aristidou Spanou E, 2008)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΝΑΤΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aalfs C., Oort F., de Haes C.J.M., Leschot N, Smets E., Counselor – counselee interaction in reproductive genetic counseling: Does a pregnancy in the counselee make a difference? *Patient education and Counseling*, 2006; 60: 80-90
2. Ad Hoc Committee on Genetic Counselling, the American Society of Human Genetics; Genetic Counselling, *Am J Hum Genet*, 1975; 27:240
3. Arar L. F and Petersen M B, Genetics in Europe : Medical Genetics in Greece, European Society of Human Genetics, 2003
4. Aristidou Spanou E. Epidemiological analysis of the referrals to the Cyprus Breast Cancer Genetics Clinic, *9th Marianna Lordos Symposium*, 2008; Larnaca Cyprus
5. Bosc CL, All God's mistakes: genetic counseling in a pediatric hospital, London: University of Chicago Press, 1992
6. Burgess M., Laberge M., Knoppers B. M., Bioethics for clinicians: Ethics and genetics in medicine, *Canadian Medical Association Journal*, 1998; 158(10): 1309-1313
7. Burke B.C, Zonno C, Farrell J, Ingham C, Larson F, Lavochkin M, Mulcahy E, Understanding genetics: A new England guide for patients and health professionals, Needham, 2007; 26-27
8. Council of Regional Networks for Genetic Services, *Guidelines for Clinical Genetic Services for the Public's Health*, 1st Edition, Atlanta 1997
9. Godard B, Kaariainen H, Kristoffersson U, Tranebjaerg L Coviello D, Ayme S, Provision of genetic services in Europe: current practices and issues, *European Journal of Human Genetics* ,2003; 11(2): 13–48
10. Harper P, Practical Genetic Counseling, 6th ed, Arnold, London, 2004
11. Leonard C, Chase G, Clilds B, Genetic Counselling. A consumers' view, *N.E.J.M.*, 1972; 9: 433-439
12. Monteneiro de Pina Neto J, Genetic Counseling, *Journal de Pediatria*, 2008; 84(4):20-26)



13. Revel M, Genetic Counselling in: Proceedings of the International Bioethics Committee of Unesco, 1995; 1
14. Roche I. M, Molecular Diagnostics: For the Clinical Laboratorian, 2nd Edition, Humana Press Inc, USA, 2005)
15. The National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force: Resta R, Biesecker B. B, Bennett R L, Blum S, Estabrooks Hahn S, Strecker M N, Williams J L, A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report, *Journal of Genetic Counseling*, 2006 April; 15(2): 77-83
16. Wertz D.C, Fletcher J.C, Genetics and Ethics in Global Perspective, Kluwer Academic Publishers, The Netherlands, 2004

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γραμματεία Εθνικής Επιτροπής, Βιοηθικής Κύπρου, Ενημερωτικό Δελτίο για την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου, 2008 Ιούλιος; Σελ. 1-11
2. Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Ενημερωτικό Δελτίο, Τεύχος 2, 2009 Μαρτιος; σελ. 1
3. Καναβάκης Ε, Κίτσιου – Τζέλη Σοφία, Καλπίνη – Μαύρου Αριαδνή, Γενετική Συμβουλευτική – 5^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γενετικής, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2005)
4. ΝΟΜΟΣ ΥΠ' ΑΡ. 2667 ΦΕΚ Α' 281/18.12.1998 Σύσταση Εθνικής Επιτροπής για τα Δικαιώματα του Ανθρώπου και Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής
5. Οικουμενική Διακήρυξη για τα Γενετικά Δεδομένα του Ανθρώπου, άρθρο 2



ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ
ΟΙ ΒΙΟΗΘΙΚΕΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ
ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ
ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΓΙΑ ΟΨΙΜΑ
ΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ
ΝΟΣΗΜΑΤΑ



Κεφάλαιο 10

ΟΙ ΒΙΟΗΘΙΚΕΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΓΙΑ ΟΨΙΜΑ ΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

10.1 Νομικό πλαίσιο γενετικής συμβουλευτικής

Υπάρχει διεθνές και ελληνικό νομικό πλαίσιο σχετικά με την παροχή γενετικής συμβουλευτικής. Οι ρυθμίσεις αυτές έχουν άλλοτε παραινεντικό χαρακτήρα, όπως στην περίπτωση των Διακηρύξεων, και άλλοτε νομική δεσμευτικότητα όπως συμβαίνει με τις Συμβάσεις και τους Νόμους.

Οι κυριότερες είναι οι ακόλουθες:

- α) Η διακήρυξη της Inuyama (1991) για την γενετική, η οποία μεταξύ άλλων αναφέρει ότι πρέπει να παρέχεται επαρκής συμβουλευτική. Μάλιστα τονίζει ότι οι σύμβουλοι πρέπει να είναι βέβαιοι ότι οι ενδιαφερόμενοι κατανοούν τη διαφορά μεταξύ της έννοιας του ασθενή και της έννοιας του φορέα ενός γενετικού νοσήματος.
- β) Το Συμβούλιο της Ευρώπης εξέδωσε το 1990 και το 1992 δύο Συστάσεις στοχεύοντας στην εξασφάλιση του σεβασμού κάποιων βασικών αρχών στο πεδίο των γενετικών ελέγχων, όπως της αρχής δημόσιας πληροφόρησης, της ποιότητας των υπηρεσιών και της παροχής συμβουλευτικής και υποστήριξης.
- γ) Η Σύμβαση του Συμβουλίου της Ευρώπης για τα Ανθρώπινα Δικαιώματα και τη Βιοϊατρική (Σύμβαση του Oviedo 1997) στο άρθρο 12 αναφέρει ότι: «Εξετάσεις, που προβλέπουν την εμφάνιση γενετικών νόσων ή που χρησιμοποιούνται είτε για την αναγνώριση του υποκειμένου ως φορέα γονιδίου υπεύθυνου για νόσο είτε για την ανίχνευση γενετικής προδιάθεσης ή δεκτικότητας για νόσο, επιτρέπεται να διενεργούνται μόνο για λόγους υγείας ή για επιστημονική έρευνα που σχετίζεται με λόγους υγείας και υπό την προϋπόθεση της κατάλληλης γενετικής συμβουλευτικής». Η Σύμβαση αυτή, όπως φαίνεται, ευνοεί την αυτονομία και τον αυτοκαθορισμό του ατόμου.
- δ) Η Οικουμενική Διακήρυξη για το Ανθρώπινο Γονιδίωμα και τα Ανθρώπινα Δικαιώματα (1997) της Unesco ορίζει ότι σε κάθε περίπτωση που αφορά στη διερεύνηση, τη διάγνωση ή τη θεραπεία που επηρεάζει το γονιδίωμα ενός ατόμου,



είναι απαραίτητη η παροχή προηγούμενης ελεύθερης και πληροφορημένης συγκατάθεσής του.

ε) Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) το 1997 εξέδωσε διεθνείς οδηγίες για τα ηθικά θέματα στην παροχή ιατρικών γενετικών υπηρεσιών, στις οποίες τονίζει την ανάγκη ενημέρωσης και παροχής πληροφοριών.

στ) Στην Ελλάδα το νομικό πλαίσιο σχετικά με την παροχή γενετικής συμβουλευτικής είναι σχετικά περιορισμένο. Ο πρώτος νόμος που αναφέρεται στην παροχή γενετικής συμβουλευτικής άρχισε να ισχύει το 1980 και αφορούσε τον οικογενειακό προγραμματισμό (Ν. 1036/80). Στο άρθρο 1 ορίζει ότι «το κράτος μεριμνά για τη διάδοση και την πρακτική εφαρμογή των σύγχρονων γνώσεων σε θέματα γενετικής και οικογενειακού προγραμματισμού». Επίσης εκδόθηκε ο νόμος 1609/86 για την τεχνητή διακοπή της κύησης καθώς και μία σχετική υπουργική απόφαση η οποία στο άρθρο 4 παρ. 3 ορίζει ότι «της προγεννητικής διαγνωστικής επέμβασης, από το επιστημονικό προσωπικό των μονάδων προγεννητικού ελέγχου προηγείται η γενετική συμβουλευτική καθοδήγηση της γυναίκας που κυοφορεί καθώς και η λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού της υγείας της, προκειμένου να εξασφαλίζεται ο πλήρης προγραμματισμός της διερεύνησης κάθε περίπτωσης». Αυτή αποτελεί την βασική ρύθμιση για την γενετική συμβουλευτική στην Ελλάδα.

Είναι φανερό ότι υπάρχει μία πληθώρα νομικών κειμένων και ρυθμίσεων που τονίζουν τη σημασία και την αναγκαιότητα της γενετικής συμβουλευτικής και τους όρους υπό τους οποίους πρέπει αυτή να παρέχεται. Όμως, ένα νομικό πλαίσιο της μίας ή της άλλης μορφής δεν μπορεί να ορίσει τις πραγματικές διαστάσεις του περιεχομένου αυτής της συμβουλευτικής ούτε τις ηθικές παραμέτρους.

10.2 Ηθικές διαστάσεις γενετικής συμβουλευτικής

Η ιδέα ότι η επιστήμη και η ηθική αποτελούν δύο εντελώς ξεχωριστές ανθρώπινες δραστηριότητες έχει εγκαταληφθεί εδώ και πολλές δεκαετίες. Αντίθετα, η αλληλεπίδρασή τους γίνεται όλο και πιο εμφανής λόγω των ραγδαίων επιστημονικών εξελίξεων, ιδιαιτέρως στον χώρο της γενετικής. Όπως αναφέρει χαρακτηριστικά ο G. Annas (1990): «Υπάρχει κάτι μοναδικό στο πρόγραμμα χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος και αυτό δεν είναι βεβαίως η προσπάθεια ανακάλυψης της αλήθειας. Η ιστορία της επιστήμης είναι γεμάτη από τέτοιας φύσεως προσπάθειες. Αυτό που είναι μοναδικό, είναι η συνειδητοποίηση ότι από την έρευνα αυτή θα



αντιμετωπίσουμε προβλήματα ηθικής φύσεως και κοινωνικής πολιτικής και ότι θα πρέπει να λάβουμε τα αναγκαία μέτρα, ώστε να εξασφαλίσουμε την ελαχιστοποίηση των ενδεχόμενων κινδύνων και την μεγιστοποίηση των ωφελημάτων».

Με την μελέτη των ηθικών ζητημάτων που προκύπτουν από την χρήση υπηρεσιών γενετικής συμβουλευτικής για διάφορα νοσήματα (ιάσιμα, πολυπαραγοντικά, όψιμα κληρονομικά κ.ά.) έχουν ασχοληθεί αρκετοί επιστήμονες διεθνώς, έτσι όπως προκύπτει από την ανασκόπηση της ανάλογης αρθρογραφίας σε επιστημονικά περιοδικά. Για παράδειγμα, η Seller M (1982) αναφέρει ότι υπάρχουν διάφοροι ηθικοί προβληματισμοί γύρω από την διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής, όπως η μη κατευθυντικότητα του συμβούλου, η επιλογή της έκτρωσης και το νέο κύμα ευγονισμού, η αυτονομία του εξεταζόμενου και το δικαίωμά του να επιλέξει μόνος και να πάρει αποφάσεις, η επιθυμία του ατόμου να λάβει ο σύμβουλος αποφάσεις αντί αυτού καθώς και η ευθύνη του γιατρού να μην προκαλέσει βλάβη. Ο Kaushal και οι συνεργάτες του (1999) ισχυρίζονται ότι τα κύρια ηθικά προβλήματα που αντιμετωπίζει ένας γενετικός σύμβουλος σχετίζονται με την επαρκή ή μη κατανόηση των γενετικών πληροφοριών από τον εξεταζόμενο εξαιτίας του μορφωτικού του επιπέδου, με την τήρηση του απορρήτου καθώς και με την δυσκολία να μην είναι καθόλου κατευθυντικός κατά την διάρκεια της συμβουλευτικής διαδικασίας τόσο πριν όσο και μετά τον γενετικό έλεγχο. Ακόμη, ο West R (1988) συγκεντρώνει τις ηθικές παραμέτρους της γενετικής συμβουλευτικής γύρω από το εάν η γενετική πληροφορία ανήκει μόνο στον ασθενή ή και στην οικογένεια καθώς και γύρω από τις επιλογές που έχει ένα ζευγάρι μετά το θετικό για μία ασθένεια αποτέλεσμα του προγεννητικού ελέγχου, όπως π.χ. να προβεί σε έκτρωση ή όχι.

Επίσης, ο Sacchini και οι συνεργάτες του (2002) κατέληξαν στα εξής κυριότερα ηθικά προβλήματα που εμφανίζονται στο χώρο της γενετικής συμβουλευτικής:

- Εάν και η πρόβλεψη της ασθένειας προηγείται της θεραπείας, παρατηρείται δυσαναλογία μεταξύ διαγνωστικών και θεραπευτικών μέσων.
- Η έννοια του γενετικού νοσήματος είναι διφορούμενη για κάποιους και παρουσιάζει αμφισημίες.
- Παρατηρείται ελλιπής κατανόηση των πληροφοριών για βασικές έννοιες βιολογίας και γενετικής τόσο από τους ενδιαφερόμενους για γενετικό έλεγχο όσο και από το ιατρικό προσωπικό κάποιες φορές.



- Καλλιεργείται ένα κλίμα που δίνει έμφαση στις γενετικές διαφορές συμβάλλοντας έτσι στον στιγματισμό και στις κοινωνικές διακρίσεις.
- Η γενετική πληροφορία που αποκαλύπτεται στον ενδιαφερόμενο κατά την διάρκεια της γενετικής συμβουλευτικής επιδρά σημαντικά στην προσωπική του ταυτότητα και στην ψυχοσύνθεσή του.
- Η γενετική πληροφορία αφορά/ ανήκει μόνο στον εξεταζόμενο ή και σε άλλους;
- Το δικαίωμα της μη γνώσης.
- Κατά την διάρκεια της γενετικής συμβουλευτικής πρέπει να ισχύει η επαρκής πληροφορημένη συγκατάθεση.
- Είναι πολύ σημαντική η κατάλληλη εκπαίδευση συμβούλων και γενετιστών.

Οι Barlow – Stewartand K και Burnett L (2006) στο άρθρο τους καταλήγουν ότι τα βιοηθικά θέματα που ανακύπτουν από την χρήση των υπηρεσιών γενετικής συμβουλευτικής περιστρέφονται γύρω από την συναίνεση του εξεταζόμενου, το απόρρητο των γενετικών αποτελεσμάτων, το καθήκον του συμβούλου να ενημερώσει τον ενδιαφερόμενο καθώς και τον γενετικό έλεγχο ανηλίκων.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι στην πλειοψηφία τους τα παραπάνω όσιμα εμφανιζόμενα κληρονομικά νοσήματα είναι μονογονιδιακές παθήσεις για τις οποίες μπορούμε να φθάσουμε μέχρι και στη βεβαιότητα ότι το υπό εξέταση άτομο θα εμφανίσει την νόσο κατά την διάρκεια της ζωής του, ότι παρουσιάζονται στην τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής του φορέα τους γεγονός που του επιτρέπει να ζήσει φυσιολογικά έως την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων, ότι είναι μέχρι στιγμής ανίατα, ότι μεταβιβάζονται με μεγάλες συχνότητες στις επόμενες γενιές καθώς και ότι δεν υπάρχει κανένα ικανοποιητικό μέτρο πρόληψης, τα κυριότερα ηθικά προβλήματα που ανακύπτουν στην διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής και ενημέρωσης για τα παραπάνω νοσήματα σχετίζονται με τις εξής τρεις παραμέτρους:

1. Η αποκάλυψη της αλήθειας στον συμβουλευόμενο
2. Η εχεμύθεια του γενετικού συμβούλου
3. Η μη κατευθυντικότητα του συμβούλου

10.2.1 Η αποκάλυψη της αλήθειας στον συμβουλευόμενο

Η ενημέρωση του ασθενή αποτελούσε ανέκαθεν ένα από τα θεμελιώδη ζητήματα της ιατρικής ηθικής και συστατικό στοιχείο της σχέσης γιατρού - ασθενή.



Αναλυτικότερα, για πολλούς αιώνες εφαρμοζόταν το πατερναλιστικό μοντέλο άσκησης της ιατρικής, σύμφωνα με το οποίο ο γιατρός ήταν υπόχρεος καθήκοντος απέναντι στον ασθενή αλλά και ο αποκλειστικός λήπτης των αποφάσεων. Συνήθως η απόφασή τους αυτή ήταν η καλοπροαίρετη απόκρυψη της οδυνηρής αλήθειας από τον ασθενή, διότι πίστευαν ότι η γνωστοποίηση του αποτελέσματος της εξέτασης θα τον έβλαπτε τόσο σωματικά όσο και ψυχικά. Η συγκεκριμένη στάση τους βασιζόταν σε μια αγαθοεργή πατερναλιστική τακτική και είχε ως στόχο την διατήρηση της ελπίδας του ασθενή, η οποία θεωρείτο ιδιαίτερος σημαντική στη θεραπεία της νόσου. (Higs, 1999)

Στο πιο πρόσφατο παρελθόν υπάρχουν διάφορες μελέτες που αποδεικνύουν ότι αυτή η προστατευτική απόκρυψη της αλήθειας συνεχιζόταν να εφαρμόζεται. Συγκεκριμένα, πριν την δεκαετία του 1960 το 90% των γιατρών της Αμερικής χρησιμοποιούσε αυτή την τακτική (Elger, 2002), ενώ έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 1969 στην Αγγλία αποκάλυψε ότι μόνο το 29% των καρκινοπαθών τελευταίου σταδίου γνώριζε την διάγνωση και από αυτούς μόνο το 16% την πρόγνωση της ασθένειας (Seale, 1991). Σήμερα υπάρχουν χώρες της ανατολικής Ευρώπης και της Ασίας, όπως τα Ενωμένα Αραβικά Εμιράτα, στις οποίες η απόκρυψη της αλήθειας εξακολουθεί να είναι συνήθης πρακτική και να είναι αποδεκτή τόσο από τους γιατρούς όσο και από την οικογένεια του ασθενή. (Salivan, 2001, Miyata, 2005, Surbone, 1992, Harrison, 1997)

Η μη αποκάλυψη της αλήθειας από τον γιατρό στον εξεταζόμενο μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους. Καταρχήν, πολλές φορές το ιατρικό προσωπικό επιθυμεί να μην επιβαρύνει ψυχολογικά το άτομο. Επίσης, η απόκρυψη μπορεί να είναι έντονη επιθυμία της οικογένειας του ασθενή, η οποία επιθυμεί να τον «προστατέψει» από τα κακά νέα. (Ιωαννίδου & Γαλανάκης, 2008, Miyata, 2005) Τέλος, το ίδιο το άτομο μπορεί να μην επιθυμεί να μάθει την αλήθεια, ασκώντας έτσι το αναγνωρισμένο δικαίωμά του στη μη γνώση επειδή δεν θέλει να φορτιστεί συναισθηματικά και να βιώσει γενετικές διακρίσεις. Σε αυτή την περίπτωση η απόκρυψη της γενετικής πληροφορίας ενσαρκώνει την αυτόνομη επιλογή του ασθενή, η οποία δεν συνίσταται πάντα στην ελευθερία που του δίνουν οι πληροφορίες αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις στην ελευθερία του από τις πληροφορίες. (Μαρκεζίνη, 2002) Βέβαια στην πλειοψηφία των περιπτώσεων οι συγγενείς είναι αυτοί που αποτρέπουν την αποκάλυψη και όχι το εξεταζόμενο άτομο.

Ωστόσο, ακολουθώντας την επιχειρηματολογία του Kant ο γιατρός οφείλει πάντα, τόσο από την πλευρά του δικαίου όσο κι από την πλευρά της ηθικής, να είναι ειλικρινής απέναντι στον ασθενή του. Ο φιλόσοφος αναφέρει ότι η επίκληση στις περιστάσεις ή στις αρνητικές συνέπειες που μπορεί να προκαλέσει μία πράξη δεν αρκεί για να μην συμμορφωθούν οι γιατροί στα καθήκοντά τους. Τα καθήκοντα έχουν την μορφή νόμου και η εκπλήρωσή τους είναι επιτακτική. Έτσι, ο ιατρός δεν δύναται να ψεύδεται επικαλούμενους λόγους φιλανθρωπίας, όπως για παράδειγμα να μην προκαλέσει την επιβάρυνση της υγείας του ασθενή ή της θεραπείας. Με βάση την καντιανή προσέγγιση, η ψευδολογία αποτελεί πάντοτε άδικη πράξη, ακόμη κι όταν δεν είναι ζημιόγonos, επειδή βλάπτει την ανθρωπότητα, καθιστά τους κανόνες δικαίου αδύνατους και κλονίζει την σχέση εμπιστοσύνης γιατρού – ασθενή (Kant, 1984, Βασιλόγιαννης, 2007).

Τα τελευταία χρόνια οι κοινωνικές αλλαγές που συντελέστηκαν κυρίως στη βόρεια Αμερική και στη βορειοδυτική Ευρώπη και που έδωσαν έμφαση στην ιδέα της αυτονομίας του ατόμου, οι παγκόσμιες διακηρύξεις των ανθρώπινων δικαιωμάτων καθώς και οι κοινωνικοοικονομικές αλλαγές σε όλη τη δομή της σύγχρονης κοινωνίας, όπως η έντονη αστικοποίηση, η λογική της αγοράς στην υγεία αλλά και η ποινικοποίηση του ιατρικού επαγγέλματος που ενισχύθηκε από την εμπλοκή των ασφαλιστικών εταιρειών, υπογράμμισαν την υπευθυνότητα σε κάθε έκφανση της κοινωνικής συμπεριφοράς. Οι παραπάνω παράγοντες δημιούργησαν τις συνθήκες ώστε να εμφανισθεί ένα ρεύμα υπέρ της γνωστοποίησης της αλήθειας στον ασθενή κατά την εκτέλεση της ιατρικής πράξης, καθώς επίσης συντέλεσαν ώστε να γίνει στροφή προς την αναγνώριση του ασθενούς ως ηθικού φορέα με ξεκάθαρα δικαιώματα, όπως αυτού του αυτοκαθορισμού. (Ruhnke, 2000, Ιωαννίδου & Γαλανάκης, 2008)

Μάλιστα, η αναγνώριση αυτή αποτέλεσε την κινητήριο δύναμη για την μετάβαση από την ιατρική ηθική στην βιοηθική. Συγκεκριμένα, η βιοηθική αναπτύσσεται στις αρχές της δεκαετίας του '70, όταν δηλαδή οι εφαρμογές της τεχνολογίας στην ιατρική γίνονται ολοένα και περισσότερες, αλλά η αποκλειστική εξουσιοδότηση των γιατρών να αποφασίζουν για τα ηθικά ζητήματα που ανακύπτουν κατά την ιατρική πρακτική και η εξουσία του πάνω στον ασθενή αρχίζουν να αμφισβητούνται.

Σήμερα, στις Η.Π.Α., στον Καναδά καθώς και στις περισσότερες χώρες της κεντρικής και της βόρειας Ευρώπης (Αγγλία, Γερμανία, Γαλλία, Βέλγιο, Ολλανδία, Σκανδιναβικές χώρες), η πλήρης ενημέρωση του ασθενή είναι απαραίτητη και αποτελεί τον κανόνα στην καθημερινή κλινική πρακτική. (Holand, 1987) Επίσης, σε μία πρόσφατη ελληνική μελέτη διαπιστώθηκε ότι κάποια σταδιακή αλλαγή έχει αρχίσει να συντελείται και στην χώρα μας αφού το 22% των 1.500 γιατρών από ογκολογικά και γενικά νοσοκομεία παραδέχτηκε ότι αποκαλύπτει την οδυνηρή αλήθεια στον ασθενή κατά την κλινική πρακτική. (Mystakidou, 2002)

Η αλλαγή αυτή στην τακτική που χρησιμοποιούσαν οι Έλληνες γιατροί απέναντι στον ασθενή σχετικά με την γνωστοποίηση της αλήθειας επικυρώθηκε από τον πρόσφατο Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας. Συγκεκριμένα ψηφίστηκε από την ολομέλεια της Βουλής στις 8 Νοεμβρίου του 2005 και ασχολείται για πρώτη φορά στην Ελλάδα, αναλυτικά, με ζητήματα ενημέρωσης και συναίνεσης του ασθενούς καθώς θέτει κανόνες για την υποχρέωση του γιατρού να ενημερώνει πλήρως τον ασθενή και μόνο. Στο άρθρο 11 (υποχρέωση ενημέρωσης) του Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας αναφέρονται τα εξής: «Ο ιατρός έχει γενικά καθήκον αληθείας προς τον ασθενή. Οφείλει να ενημερώνει πλήρως και κατανοητά τον ασθενή για την πραγματική κατάσταση της υγείας του, το περιεχόμενο και τα αποτελέσματα της προτεινόμενης ιατρικής πράξης, τις συνέπειες και τους ενδεχόμενους κινδύνους ή επιπλοκές από την εκτέλεσή της, τις εναλλακτικές προτάσεις, καθώς και τον πιθανό χρόνο αποκατάστασης, έτσι ώστε ο ασθενής να μπορεί να σχηματίζει πλήρη εικόνα των ιατρικών, κοινωνικών και οικονομικών παραγόντων και συνεπειών της κατάστασής του και να προχωρεί ανάλογα στη λήψη αποφάσεων».

Επίσης όσον αφορά την αποκάλυψη της αλήθειας ισχύουν και διεθνείς ρυθμίσεις. Για παράδειγμα, σύμφωνα με το άρθρο 10 παρ. 2 της Σύμβασης του Οβιέδο «όλοι δικαιούνται να λαμβάνουν γνώση κάθε πληροφορίας σχετικής με την κατάσταση της υγείας τους». Έτσι, εφόσον το άτομο έχει το δικαίωμα να έχει ελεύθερη πρόσβαση στο αποτέλεσμα των ιατρικών εξετάσεων στις οποίες υποβλήθηκε προηγουμένως, ο γιατρός έχει καθήκον να γνωστοποιεί την αλήθεια στον ενδιαφερόμενο και να μην την αποκρύπτει.

Όμως στο ίδιο άρθρο (παρ. 3) της Σύμβασης του Οβιέδο, ορίζεται ότι σε εξαιρετικές περιπτώσεις είναι δυνατή η επιβολή περιορισμών από τον νόμο στην άσκηση των δικαιωμάτων που αναφέρονται στην παρ. 2 σχετικά με το συμφέρον του

ασθενή. Συγκεκριμένα, υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών στην καθημερινή ιατρική πρακτική, όπως καρκινοπαθών σε τελευταίο στάδιο, κατά τις οποίες η αποκάλυψη της αλήθειας μπορεί να τους δημιουργήσει περισσότερα προβλήματα σε σχέση με την πιθανή απόκρυψή της. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι αποφάσεις του γερμανικού δικαστηρίου, οι οποίες αναφέρουν ότι το ιατρικό προσωπικό έχει περιθώρια να αποκρύψει την αλήθεια (μερική ή ολική) από τον ασθενή όταν προβλέπεται με βεβαιότητα από τους ειδικούς ότι η γνωστοποίηση του αποτελέσματος της εξέτασης στο άτομο θα επηρέαζε σημαντικά την θεραπεία και θα επέφερε ραγδαίες αρνητικές συνέπειες στη ζωή του, στην ψυχική του υγεία και εν τέλει στην πορεία της νόσου.

Η παραπάνω ιατρική τακτική, δηλαδή η ιατρικά ενδεδειγμένη απόκρυψη της ασθένειας, του είδους της θεραπευτικής αγωγής, των παρενεργειών και των κινδύνων της από τον ασθενή και η διενέργεια ιατρικών πράξεων χωρίς την θέληση του ιδίου ονομάζεται θεραπευτικό προνόμιο. Το θεραπευτικό προνόμιο, ωστόσο, ισχύει μόνο όταν συντρέχουν σπουδαίοι και σοβαροί λόγοι, όπως η καταρράκωση του ψυχικού κόσμου ή της ψυχοσωματικής ακεραιότητας του ασθενή. (Ανδρουλιδάκη – Δημητριάδη, 1993)

Σε αυτό το σημείο, όμως, τίθεται το ερώτημα εάν το θεραπευτικό προνόμιο μπορεί να εφαρμοστεί και στο πεδίο των γενετικών εξετάσεων. Σύμφωνα με τον Μάλλιο (2004) οι γενετικές εξετάσεις πραγματοποιούνται για ένα συγκεκριμένο στόχο, δηλαδή για να επιβεβαιώσουν ή για να αποκλείσουν μία συγκεκριμένη υπόθεση σχετικά με την μελλοντική εκδήλωση μίας γενετικής ασθένειας. Έτσι, δεν υπάρχει η αμφιβολία που επικρατεί σε άλλες ιατρικές εξετάσεις, όπως στις ακτινογραφίες, όπου με αφορμή μία ενόχληση μπορεί να διαπιστωθεί μία ανίατη νόσος. Πριν την υποβολή σε γενετική εξέταση, μέσω της γενετικής συμβουλευτικής ο ενδιαφερόμενος ενημερώνεται επακριβώς για το αντικείμενο και τον σκοπό της εξέτασης, δηλαδή για το τι ερευνάται και για το τι μπορεί να αποκαλυφθεί. Εάν ο γιατρός πιθανολογεί ότι θα κινδυνέψει η ψυχική υγεία του ατόμου, τότε οφείλει να μην πραγματοποιήσει την γενετική εξέταση. Όμως, εάν το ιατρικό προσωπικό διενεργήσει την εξέταση είναι απαραίτητο να ενημερώσει τον εξεταζόμενο για το γενετικό αποτέλεσμα. Με τον τρόπο αυτό προστατεύεται η προσωπικότητα και η ψυχοσωματική ακεραιότητα του ενδιαφερόμενου καθώς και αποφεύγονται οι πιθανές αυθαίρετες ενέργειες του γιατρού. Επομένως, ο γιατρός έχει υποχρέωση να αναφέρει

όλη την αλήθεια στον εξεταζόμενο κατά την διάρκεια της γενετικής συμβουλευτικής αφού δεν μπορεί να γίνει αποδεκτό το θεραπευτικό προνόμιο ως λόγος περιορισμού του καθήκοντος γνωστοποίησης του αποτελέσματος της γενετικής εξέτασης.

10.2.1.1 Η αντίδραση του συμβουλευόμενου μετά την γνωστοποίηση του γενετικού αποτελέσματος

Μάλιστα μελέτες που αναλύθηκαν προσεκτικά απέδειξαν ότι η πληροφόρηση γενικά έχει θετικά αποτελέσματα στον ψυχικό κόσμο των εξεταζόμενων και ότι οι περισσότεροι εκδήλωσαν την ανάγκη για πληροφόρηση. Στο σημείο αυτό θεωρείται σκόπιμο να γίνει αναφορά στα αποτελέσματα έρευνας που διεξήχθη στη Σουηδία σε φορείς της χορείας Huntington, σύμφωνα με τα οποία η πλειοψηφία των ατόμων που έλαβε δυσάρεστες πληροφορίες δήλωσε ότι είναι δυσκολότερο να αντιμετωπίσει κάποιος την αβεβαιότητα σχετικά με τον κίνδυνο από ότι τον ίδιο τον κίνδυνο (Moutsopoulos, 1984, Marteau, 1998, Κριάρη – Κατράνη, 1999, Codori, 1994). Το επιχείρημα ότι οι άνθρωποι πληγώνονται ανεπανόρθωτα όταν πληροφορηθούν ότι μελλοντικά πρόκειται να νοσήσουν από μία γενετική ασθένεια πιθανώς να αντανακλά βραχυπρόθεσμες συνέπειες, όπως την αίσθηση του μελλοθάνατου, την κατάθλιψη, την ενοχή για τους απογόνους και την επιρροή στις συζυγικές σχέσεις (Barlow – Stewart, 2006), οι οποίες όμως υπερκαλύπτονται από τις μακροχρόνιες θετικές. Για παράδειγμα στις θετικές επιπτώσεις μετά την γνωστοποίηση του θετικού γενετικού αποτελέσματος συμπεριλαμβάνεται η μείωση του άγχους και η ψυχική ανακούφιση που βιώνει το άτομο μετά από ένα μεγάλο χρονικό διάστημα αβεβαιότητας πριν πραγματοποιηθεί ο προσυμπτωματικός έλεγχος. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Μεγάλη Βρετανία διαπιστώθηκε ότι το 79% των ατόμων, που είχαν προσέλθει για προσυμπτωματικό έλεγχο και που είχαν ως κύρια προσδοκία από την διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής την ενημέρωση, ένιωσε μείωση του άγχους όταν πληροφορήθηκε την αλήθεια. (Michie, 1997). Επίσης, ο προγραμματισμός της υπόλοιπης ζωής κινητοποιεί το άτομο να ικανοποιήσει άμεσα τις επιθυμίες του (επαγγελματικές ή προσωπικές) και να διαχειριστεί σωστά την οικονομική του κατάσταση έτσι ώστε η μελλοντική παρηγορητική θεραπεία ή η νοσηλεία του καθώς και τα φάρμακα να μην αποτελέσουν βάρος για τους οικείους (Ciarleglio, 2003). Ακόμη η αποκάλυψη της αλήθειας του επιτρέπει να πραγματοποιήσει οικογενειακό προγραμματισμό, δηλαδή να επιλέξει εάν θα παντρευτεί ή όχι καθώς και να επιλέξει

έμβρυο μέσω της προγεννητικής ή της προεμφυτευτικής διάγνωσης το οποίο δεν θα κληρονομήσει την προδιάθεση για την συγκεκριμένη νόσο (Emery, 1973). Μία επίσης θετική συνέπεια είναι ότι θα ενημερώσει τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας για τον κίνδυνο που διατρέχουν καθώς και ότι θα μπορεί να λάβει κάποια ελάχιστα προληπτικά μέτρα, συμμετάσχοντας για παράδειγμα σε ερευνητικά προγράμματα με σκοπό να καθυστερήσει την εμφάνιση της νόσου (Ciarleglio, 2003).

Βέβαια η αντίδραση του ατόμου στην αποκάλυψη της αλήθειας και ο τρόπος που θα διαχειριστεί τις θετικές και αρνητικές συνέπειες εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Μερικοί από αυτούς είναι η σοβαρότητα της νόσου, η ύπαρξη ή όχι θεραπείας, ο κίνδυνος εμφάνισης, οι θρησκευτικές πεποιθήσεις καθώς και διάφοροι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες. (Emery, 1973, Zahedi, 2006) Όσον αφορά τους τελευταίους, έχει διαπιστωθεί από κοινωνιολογικές μελέτες ότι οι γενετικές πληροφορίες που παρέχονται κατά την διάρκεια της γενετικής συμβουλευτικής είναι ανάγκη να είναι εναρμονισμένες με το εκπαιδευτικό επίπεδο του ατόμου έτσι ώστε να μπορέσει να αντιληφθεί την αλήθεια. Για παράδειγμα, ο συμβουλευόμενος που έχει χαμηλή μόρφωση θα αισθανθεί περισσότερο άγχος εάν ο σύμβουλος προβεί σε μαθηματικές ή στατιστικές αναλύσεις και δεν του εξηγήσει τους γενετικούς μηχανισμούς με απλό και περιγραφικό τρόπο (Pilnick, 2002).

Πέρα από τους παραπάνω παράγοντες, η αντίδραση του εξεταζόμενου εξαρτάται και από το εάν πρόκειται μόνο για αποκάλυψη της διάγνωσης ή και εάν αφορά και ενημέρωση για την πρόγνωση της ασθένειας. Σύμφωνα με μία καινοτόμο έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία, οι ερωτηθέντες απάντησαν ότι όσον αφορά την διάγνωση της ασθένειας επιθυμούν κατά την διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής να τους αποκαλυφθεί η πλήρης αλήθεια. Όμως, όσον αφορά την πρόγνωση και τις μελλοντικές προοπτικές υποστήριξαν ότι προτιμούν να ενημερωθούν μερικώς ή σταδιακά. Στις πρώτες συναντήσεις, λοιπόν, γενετικής συμβουλευτικής και πριν πραγματοποιηθεί ο προσυμπτωματικός έλεγχος οι σύμβουλοι πρέπει να διερευνήσουν τις ανάλογες επιθυμίες του ατόμου. Εάν το άτομο εκφράσει την επιθυμία να ενημερωθεί πλήρως οι σύμβουλοι οφείλουν να διευκρινήσουν, και όχι να εξάγουν αυθαίρετα συμπεράσματα, εάν θέλει και όλη την αλήθεια για την πρόγνωση της ασθένειας. (Miyata, 2005)

10.2.1.2 Ποια, όμως, είναι η αλήθεια;

Όπως επισημάνθηκε παραπάνω, ο γιατρός ή ο σύμβουλος έχει καθήκον να αποκαλύψει την πραγματική αλήθεια στο ενδιαφερόμενο άτομο στα πλαίσια της γενετικής συμβουλευτικής. Όμως η πραγματική αλήθεια, η οποία είναι σκοπός όλων των επιστημών συμπεριλαμβανομένου της γενετικής, είναι σχετική επειδή είναι δύσκολο να κατακτηθεί πλήρως και αποτελεί μία αέναη επιστημονική προσπάθεια. Για παράδειγμα, από το 1993 οι γενετιστές γνώριζαν ότι όταν ο αριθμός επαναλήψεων των τρινεκλουτιδίων CAG ήταν πάνω από 40 κατά την διάρκεια του γενετικού ελέγχου τότε το άτομο που είχε υποστεί προσυμπτωματικό έλεγχο θα εμφάνιζε με βεβαιότητα στο μέλλον την χορεία του Huntington. Μεταγενέστερες, όμως, έρευνες απέδειξαν ότι και από 36 έως 39 φορές επαναλήψεων των τρινεκλουτιδίων CAG μπορεί να οδηγήσει στην ίδια νόσο καθώς και ότι ένα αλληλόμορφο με λιγότερο από 36 επαναλήψεις μπορεί να μετατραπεί σε αλληλόμορφο της χορείας του Huntington στην επόμενη γενιά. Οι νέες αυτές ανακαλύψεις οδήγησαν το 1995 την επιστημονική κοινότητα να επανακαθορίσει την διαχωριστική γραμμή του αριθμού των επαναλήψεων σε 27. Έτσι, οι γενετιστές όταν ο αριθμός των επαναλήψεων των τρινεκλουτιδίων CAG είναι μικρότερος από 27, τότε ενημερώνουν τον εξεταζόμενο ότι με βεβαιότητα δεν θα νοσήσει στο μέλλον από την χορεία του Huntington.

Κανείς, όμως, δεν μας διαβεβαιώνει ότι κι αυτό το κριτήριο δεν μπορεί να αλλάξει από τα νέα ευρήματα μελλοντικών επιστημονικών ερευνών. Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι η φύση συχνά συμπεριφέρεται σαν την Λερναία Ύδρα, το τέρας με τις πολλές κεφαλές που απαντάται στην ελληνική μυθολογία. Όταν η επιστήμη βρίσκει την λύση σε ένα επιστημονικό ερώτημα και «κόβει» έτσι την μία «κεφαλή», τότε δύο νέα «κεφάλια», δηλαδή επιστημονικά προβλήματα, εμφανίζονται.

Στις περιπτώσεις, λοιπόν, που η έκβαση του προσυμπτωματικού ελέγχου δεν οδηγεί σε βέβαιη γνώση τότε προκύπτουν διάφορα βιοηθικά διλήμματα κατά την διάρκεια της γενετικής συμβουλευτικής. Για παράδειγμα, οι ειδικοί της Βιοηθικής αναρωτιούνται το πόσο μακριά φτάνει η υποχρέωση ενημέρωσης του εξεταζόμενου όταν το γενετικό αποτέλεσμα είναι διφορούμενο, μέχρι ποιο βαθμό είναι υπεύθυνος ο σύμβουλος για την μετάδοση της αλήθειας, ποιο μήνυμα πρέπει να μεταδοθεί στον ενδιαφερόμενο όταν ο κίνδυνος εμφάνισης ασθένειας είναι μικρός ή σχετικός (π.χ.



27-29 επαναλήψεις) και εάν δικαιολογείται ή πρέπει να είναι υποχρεωτικός ο προγεννητικός έλεγχος σε περιπτώσεις, όπως στην χορεία του Huntington, όπου ο αριθμός των επαναλήψεων μπορεί να αλλάξει στην επόμενη γενιά και να σχετίζεται άμεσα με την νόσο.

Για την επίλυση των παραπάνω ερωτημάτων επικρατούν συνήθως δύο αντιδιαμετρικά αντίθετες απόψεις. Από την μία πλευρά, κάποιοι υποστηρίζουν ότι οι γιατροί στα πλαίσια της γενετικής συμβουλευτικής είναι υποχρεωμένοι να ενημερώνουν τον ενδιαφερόμενο για οποιαδήποτε πληροφορία προκύπτει. Συγκεκριμένα αναφέρουν ότι κάποιες φορές ο κίνδυνος εμφάνισης μίας νόσου μπορεί να είναι μικρός αλλά είναι υπαρκτός, ότι το άτομο δεν ενδιαφέρεται να μάθει πληροφορίες μόνο για τον εαυτό του αλλά και για τους απογόνους του καθώς και ότι είναι σωστό να προσφέρεται προγεννητικός έλεγχος για να αποφευχθούν γεννήσεις παιδιών που θα βιώσουν μία δυσβάσταχτη ζωή. Από την άλλη πλευρά, ορισμένοι γιατροί διαφωνούν με την παραπάνω τακτική γνωστοποίησης όλων των παραμέτρων και στοιχείων του γενετικού αποτελέσματος. Όπως αναφέρουν είναι αδύνατο κατά την διάρκεια της γενετικής συμβουλευτικής να ενημερωθεί επακριβώς ένα ζευγάρι για τις πιθανότητες εμφάνισης μίας νόσου του απογόνου τους διότι είναι δύσκολο να εκτιμηθεί το πραγματικό μέγεθος του κινδύνου καθώς ο αριθμός των επαναλήψεων των τρινεκλουτιδίων μπορεί να παραμείνει σταθερός και στην επόμενη γενιά. Επίσης, η αποκάλυψη στο άτομο ότι έχει σχετικές ή μικρές πιθανότητες να νοσήσει μελλοντικά μπορεί να το ωθήσει να αλλάξει τις αποφάσεις του σχετικά με την ζωή του, τις αναπαραγωγικές του επιλογές καθώς μπορεί να του προκαλέσει άγχος για το μέλλον.

Το ποια από τις δύο προσεγγίσεις είναι σωστή δεν γνωρίζουμε διότι παρουσιάζουν εξίσου προβλήματα. Συγκεκριμένα εάν και η πρώτη ενισχύει την ενήμερη συγκατάθεση και την αυτονομία του ατόμου στην λήψη αποφάσεων, εντούτοις αφενός δεν προωθεί πάντα την αυτονομία του επειδή η αυτονομία δεν υφίσταται πλήρως στις περιπτώσεις που είναι ανεπαρκής και μη πλήρης η κατανόηση των γενετικών πληροφοριών και αφετέρου δεν εξασφαλίζει την μη κατευθυντικότητα του συμβούλου αφού δημιουργεί ένα κλίμα που «αναγκάζει» τον εξεταζόμενο να πάρει αποφάσεις. Όσον αφορά την δεύτερη τακτική προσέγγισης, έχει αποδειχθεί ότι οι γιατροί κάποιες φορές μετανιώνουν περισσότερο για κάτι που παρέλειψαν να

πράξουν παρά για μία ενέργειά τους. (van den Boer – van den Berg & Maat – Kievit, 2001)

Για τους παραπάνω λόγους οι ειδικοί πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί κατά την διάρκεια της γενετικής συμβουλευτικής όσον αφορά την αποκάλυψη της αλήθειας. Μάλιστα, είναι σωστό στις πρώτες συναντήσεις με το άτομο, δηλαδή πριν την διεξαγωγή του προσυμπτωματικού ελέγχου, να έχουν διερευνήσει την διάθεση και την επιθυμία του να μάθει ή όχι όλες τις παραμέτρους του γενετικού αποτελέσματος όταν ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου αποδειχθεί μικρός ή σχετικός.

10.2.1.3 Να αποκαλύπτεται η γενετική αλήθεια στους ανήλικους;

Όπως διαπιστώθηκε προηγουμένως σημαντικό χαρακτηριστικό γνώρισμα των όψιμα εμφανιζόμενων γενετικών νοσημάτων είναι η κληρονομικότητα. Έτσι, η γενετική γνώση και η αποκάλυψη της αλήθειας έχουν εδεχομένως σημασία όχι μόνο για το συγκεκριμένο άτομο αλλά και για τους απογόνους του. Σε αυτό το σημείο, λοιπόν, προκύπτει ένας ακόμη βιοηθικός προβληματισμός, εάν δηλαδή στα πλαίσια της γενετικής συμβουλευτικής πρέπει να ενημερώνεται το ανήλικο παιδί του ασθενή ότι διατρέχει κίνδυνο και έχει την προδιάθεση να αναπτύξει ως ενήλικας την ίδια νόσο.

Γενικά, η πλειοψηφία των γονιών και των γιατρών δεν επιθυμεί να αποκαλύψει την αλήθεια στο παιδί. Οι μεν κυρίως για να μην το φορτίσουν ψυχολογικά και οι δε για να μην καταπατήσουν την αυτονομία και το δικαίωμα στη «μη γνώση» που έχει κάθε άνθρωπος. (British Medical Association, 2003, American College of Medical Genetics, 1995)

Σύμφωνα, όμως, με μία μελέτη επικρατεί και η άποψη ότι οι άνθρωποι που μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν ως ενήλικοι μία γενετική ασθένεια πρέπει να ενημερώνονται πριν την ηλικία των 19 ετών έτσι ώστε να μεγαλώσουν με αυτή την πληροφορία, να την λάβουν ως δεδομένη και να την διαχειριστούν φυσικά και αβίαστα. Μάλιστα, κάποια από τα άτομα που συμμετείχαν στην συγκεκριμένη μελέτη ανέφεραν ότι εάν και πληροφορήθηκαν την προδιάθεσή τους πριν γίνουν 19 ετών, δεν σοκαρίστηκαν ίσως επειδή οι γονείς τους λευτούργησαν υποστηρικτικά και προστατευτικά απέναντί τους. (Tyler & Harper, 1983) Έρευνες, ακόμη, αποδεικνύουν ότι ανήλικοι που πάσχουν από ανίατες και θανατηφόρες ασθένειες θέλουν και έχουν ανάγκη να γνωρίζουν την αλήθεια. Οι καθημερινές υποψίες, η κακή επικοινωνία με

το ιατρικό προσωπικό καθώς και η μυστικότητα που διακρίνει την σχέση των γιατρών με τους γονείς προκαλούν περισσότερο άγχος και παρατείνουν την αγωνία των ανηλίκων. (Nitschke, 2000, Goldie, 2005) Επίσης, μία άλλη έρευνα απέδειξε ότι ασθενείς της χορείας του Huntington θα ήθελαν να γνώριζαν την προδιάθεσή τους για την εμφάνιση γενετικής ασθένειας όταν ήταν έφηβοι ή μόλις ενηλικιώθηκαν για να μπορούν να λάβουν διαφορετικές αποφάσεις και να κάνουν διαφορετικές αναπαραγωγικές επιλογές, όπως για παράδειγμα να γεννήσουν λιγότερα παιδιά. (Tyler & Harper, 1983)

Πότε, όμως, είναι ικανοί οι ανήλικοι να διαχειρίζονται σωστά τις γενετικές πληροφορίες που τους παρέχονται στα πλαίσια γενετικής συμβουλευτικής και να παίρνουν αποφάσεις; Υπάρχει μία εκτενής συζήτηση γύρω από αυτό το θέμα. Πριν γίνει αυτό, είναι απαραίτητο να σημειωθεί ότι η ικανότητα λήψης αποφάσεων προϋποθέτει την κατοχή τριών άλλων ικανοτήτων: της ικανότητας της κατανόησης και επικοινωνίας, της ικανότητας του λόγου και της σκέψης καθώς και της ικανότητας ανάπτυξης ηθικών αρχών. (Buchanan & Brock, 1989)

Όπως προαναφέρθηκε επικρατούν διάφορες απόψεις για το πότε ο άνθρωπος αποκτάει την ικανότητα λήψης αποφάσεων. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι εάν και τα παιδιά κατανοούν τις γενετικές πληροφορίες εξαιτίας της διαδικασίας της μόρφωσης και της μάθησης, αυτό δεν σημαίνει ότι αντιλαμβάνονται τον τρόπο και τον βαθμό που μία γενετική ασθένεια επηρεάζει την ζωή του ανθρώπου. Ωστόσο, ορισμένοι άλλοι ισχυρίζονται ότι στην ηλικία των 7 ετών τα παιδιά αρχίζουν να συμμετέχουν σε διαδικασίες λήψης αποφάσεων αφού κατέχουν τις απαραίτητες γνωστικές και λεκτικές ικανότητες. (Grodin, 1994) Κάποιοι άλλοι αναφέρουν ότι αυτή η ικανότητα δεν υφίσταται πριν τα 15 χρόνια επειδή κατά την εφηβεία αναπτύσσονται και κατακτώνται οι έννοιες του θανάτου, του σωστού και του λάθους, της αιτίας και του αποτελέσματος καθώς επίσης αναπτύσσεται η ικανότητα υπολογισμού των κινδύνων και των ωφελειών από τις εξετάσεις και τις θεραπείες. (Buchanan & Brock, 1989) Υπάρχει, όμως, και η άποψη ότι η ικανότητα λήψης αποφάσεων κατακτάται από τα πρώτα χρόνια ζωής του ατόμου.

Παρόλα αυτά στην καθημερινότητα επικρατούν αντικρουόμενες εικόνες. Για παράδειγμα, από την μία πλευρά, παρατηρούνται ανήλικα κορίτσια που κάνουν όνειρα και λαμβάνουν αποφάσεις για το μέλλον, όπως να γίνουν μητέρες και να γεννήσουν υγιή μωρά χωρίς γενετική προδιάθεση, κι από την άλλη πλευρά υπάρχουν



περιπτώσεις ενηλίκων που δεν μπορούν να πάρουν απόφαση να κάνουν γενετικό έλεγχο επειδή δεν είναι έτοιμοι να μάθουν την αλήθεια. (Goldie, 2005, Burley & Harris, 2002) Οι ψυχολόγοι, εντούτοις, αναφέρουν ότι η απόκτηση της ικανότητας λήψης αποφάσεων δεν αναπτύσσεται σε κάποια συγκεκριμένη ηλικία καθώς διαφέρει από άτομο σε άτομο και ότι δεν είναι μία απλή εσωτερική διαδικασία επειδή δεν εξαρτάται μόνο από το άτομο αλλά και από το περιβάλλον στο οποίο ζει και αναπτύσσεται.

Πότε, λοιπόν, πρέπει να αποκαλύπτεται η αλήθεια; Όταν το άτομο είναι ανήλικο ή ενήλικο; Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα όψιμα εμφανιζόμενα κληρονομικά νοσήματα εμφανίζονται κατά την ενήλικη ζωή και ότι δεν υπάρχουν προληπτικά μέτρα και θεραπεία, ενδείκνυται η αποκάλυψη της αλήθειας στα πλαίσια της γενετικής συμβουλευτικής και η γενετική εξέταση να μεταφερθούν αργότερα, όταν δηλαδή το άτομο θα είναι ενήλικο, πιο ώριμο και θα μπορεί να αποφασίζει ελεύθερα για τον εαυτό του. Για παράδειγμα, οι γονείς ενός ανήλικου παιδιού δε θα μπορούσαν να το υποβάλλουν σε αυτή την διαδικασία διότι ένα θετικό προδιαθεσικό αποτέλεσμα θα επέφερε σοβαρές αρνητικές συνέπειες, όπως κανένα θεραπευτικό ή προληπτικό μέτρο για το παιδί καθώς και τεράστιο ψυχολογικό βάρος για το ίδιο και όλη την οικογένεια. Οι άνθρωποι, επίσης, πρέπει να ενημερώνονται όταν είναι ακόμα ασυμπτωματικοί, όπως στα πρώτα χρόνια της δεύτερης δεκαετίας της ζωής τους, έτσι ώστε να λαμβάνουν σοβαρές αποφάσεις για την τεκνοποιία τους και για το πόσα παιδιά θα γεννήσουν. (Wehbe, 2009, Barlow – Stewart, 2006) Μάλιστα, η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής της Γαλλίας συστήνει να ενημερωθεί το άτομο όταν θα μπορεί να συνειδητοποιήσει την κατάσταση, ενώ εάν υπάρχει ο κίνδυνος να μεταδώσει το γενετικό νόσημα στους απογόνους του προτείνει να ενημερωθεί από τους γονείς του μόλις φτάσει σε μία ηλικία ικανή για να τεκνοποιήσει και για να κατανοήσει και να αποφασίσει μόνο του να υποβληθεί σε γενετικές εξετάσεις. (Μάλλιος, 2004)

10.2.2 Η εχεμύθεια του γενετικού συμβούλου

Το ιατρικό απόρρητο αποτελεί την υποχρέωση του γιατρού να διαφυλάξει μυστικά όλα εκείνα τα στοιχεία, που θα περιέλθουν στη γνώση του και θα υποπέσουν στην αντίληψή του εξαιτίας της επαγγελματικής του ιδιότητας, τα οποία θα σχετίζονται με την κατάσταση της υγείας του ασθενή. (Κουτσελίνης & Μιχαλοδημητράκης, 1984)



Η δημιουργία κάποιου βασικού επιπέδου εμπιστοσύνης μεταξύ γιατρού και ασθενή αναδύθηκε από τις ανάγκες για άσκηση της ιπποκρατικής τέχνης και ακολούθως καθιστούσε την άσκησή της εφικτή. Από τα πρώτα κείμενα που συναντάμε την αναφορά και την σημασία του απορρήτου είναι ο «Όρκος του Ιπποκράτη» κατά τον 4ο αιώνα π.Χ.. (Kuczewski & Polansky, 2007) Όπως αναφέρει στο εδάφιο 9 (εικ. 10.1): «α δ'αν εν θεραπειη η ιδω η ακουσω, η και ανευ θεραπειης κατα βιον ανθρωπων, α μη χρηποτε εγκαλεσθαι εξ , σιγησομαι, αρρητα ηγευμενος ειναι τα τοιαυτα» (μτφ: όσα κατά την διάρκεια της θεραπείας θα δω ή θα ακούσω ή και εκτός θεραπείας, στην καθημερινή ζωή, και τα οποία δεν πρέπει να κοινοποιηθούν, θα σιωπήσω θεωρώντας ότι αυτά είναι ιερά μυστικά). Ο ιπποκράτειος όρκος τυγχάνει διεθνούς αναγνώρισεως και επηρέασε σημαντικά τους μετέπειτα διεθνείς κώδικες ιατρικής ηθικής, όπως για παράδειγμα τη Δήλωση της Λισσαβόνας για το σεβασμό των δικαιωμάτων του ασθενούς το 1981.



Εικ. 10.1 Ο Όρκος του Ιπποκράτη

Στην Ελλάδα ο Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας καθιερώνει στο άρθρο 13 το ιατρικό απόρρητο. Συγκεκριμένα στην παράγραφο 1 αναφέρεται: « Ο ιατρός οφείλει να τηρεί αυστηρά απόλυτη εχεμύθεια για οποιοδήποτε στοιχείο υποπίπτει στην αντίληψή του ή του αποκαλύπτει ο ασθενής ή τρίτοι, στο πλαίσιο της άσκησης των καθηκόντων του, και το οποίο αφορά στον ασθενή ή τους οικείους του».

Οι γενετικές πληροφορίες παρέχοντας στοιχεία για την εκδήλωση ή για την προδιάθεση της ασθένειας και όντας ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα που αφορούν την υγεία, εντάσσονται στο προστατευτικό πλέγμα του ιατρικού απόρρητου. Τα εξεταζόμενα άτομα συνήθως επιθυμούν αυτές οι πληροφορίες να παραμείνουν εμπιστευτικές και να μην δημοσιοποιηθούν. Όπως σημειώνει η Κριάρη – Κατράνη (1999) «η διαφύλαξη αυτής της μυστικότητας αποτελεί συστατικό στοιχείο της

δυνατότητας του ατόμου να καθορίζει ελεύθερα το είδος και την ποσότητα των πληροφοριών που θα επιτρέπεται να γίνονται ευρύτερα γνωστές και, συνεπώς, έμμεσα, το γενικότερο τρόπο ζωής του».

Τα γενετικά αποτελέσματα ενός προσυμπτωματικού ελέγχου γίνονται γνωστά πρώτα στον γιατρό ή στον σύμβουλο γενετιστή και κατόπιν μέσω της διαδικασίας της γενετικής συμβουλευτικής στο εξεταζόμενο άτομο, εφόσον το επιθυμεί. Σε αυτό το σημείο, όμως, εγείρεται το θέμα της αρχής της εμπιστευτικότητας και του ιατρικού απορρήτου καθώς μέσω της γενετικής εξέτασης συλλέγονται στοιχεία τα οποία ναι μεν αφορούν την μελλοντική κατάσταση της υγείας του ατόμου, αλλά συγχρόνως μπορεί να έχουν σημασία και για τρίτους, όπως για τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειάς του. Δικαιούται, λοιπόν, ο ιατρός να παραχωρήσει και να κοινοποιήσει αυτές τις γενετικές πληροφορίες σε τρίτα άτομα όταν το ίδιο το άτομο αρνείται να τις γνωστοποιήσει;

Η ιδιαιτερότητα της γενετικής πληροφορίας έγκειται στο γεγονός ότι οι συνέπειες της γενετικής γνώσης ενδιαφέρουν όχι μόνο το συγκεκριμένο άτομο αλλά και την οικογένειά του. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος που διενεργήθηκε σε ένα άτομο μπορεί να αποκαλύψει γενετικές μεταλλάξεις που αφορούν τα μέλη όλης της οικογένειας. Οι πληροφορίες σχετικά με το ενδεχόμενο ή με την ύπαρξη μίας κληρονομικής ασθένειας μπορεί να αποτελούν σημαντικό παράγοντα διαμόρφωσης της ζωής τόσο για τους συγγενείς όσο και για το σύντροφο του ατόμου που υποβλήθηκε σε γενετικό έλεγχο. Για παράδειγμα, η απόφαση για δημιουργία οικογένειας θέτει το θέμα του προγεννητικού ελέγχου και το πρόβλημα ενημέρωσης του συζύγου του εξεταζόμενου ατόμου, όπως στη χορεία του Huntington όπου οι απόγονοι του ασθενή έχουν 50% πιθανότητα να κληρονομήσουν την νόσο.

Όμως, υπάρχουν περιπτώσεις ατόμων που εάν και γνωρίζουν από το γενετικό τεστ στο οποίο υποβλήθηκαν ότι υπάρχει κληρονομική προδιάθεση για μία ασθένεια, αποφασίζουν να μην ενημερώσουν τα μέλη της οικογένειας για το αποτέλεσμα της γενετικής εξέτασης που τα ενδιαφέρει ή είναι πολύ διαστατικά να τους το αποκαλύψουν. Οφείλει ο γιατρός ή ο σύμβουλος σε ανάλογες περιπτώσεις να ανακοινώσει τα θετικά αποτελέσματα των γενετικών εξετάσεων στα μέλη της οικογένειας; Ο ειδικός, λοιπόν, βιώνει ένα σημαντικό δίλημμα, μία σύγκρουση καθηκόντων: από την μία πλευρά επικρατεί η ανάγκη τήρησης του ιατρικού απορρήτου δεδομένων που σχετίζονται με τον ιδιωτικό βίο και την προσωπικότητα

του ατόμου και από την άλλη πλευρά υφίσταται η προστασία της υγείας των συγγενών και η απόφασή τους για τεκνοποιία. (Lacroix, 2008, Burgess, 1998, Gillon, 1988)

Παρακάτω θα προταθούν τρεις αντιλήψεις και τρόποι τους οποίους μπορούν να χρησιμοποιούν τόσο οι σύμβουλοι όσο και οι συμβουλευόμενοι έτσι ώστε να προσεγγίσουν καλύτερα τον παραπάνω ηθικό προβληματισμό και να επιλύσουν τελικά αυτό το δίλημμα. Αρχικά, θα προταθεί μία «σχεσιακή» αντίληψη της αυτονομίας του ασθενή και θα τονιστεί η σημασία των οικογενειακών σχέσεων στη λήψη αποφάσεων. Επίσης, ένας άλλος τρόπος προσέγγισης είναι η εφαρμογή του μοντέλου της Αυστραλίας. Τέλος, η απόφαση για το εάν θα ενημερωθούν οι συγγενείς για την προδιάθεση που μπορεί να έχουν εξαρτάται από το ποια ηθική θεωρία ασπάζεται και χρησιμοποιεί κάποιος, όπως τις ωφελμιστικές, τις δεοντοκρατικές, την προσέγγιση των τεσσάρων αρχών ή την θεωρία των αρετών.

10.2.2.1 Η «σχεσιακή» αντίληψη της αυτονομίας του ατόμου και οι οικογενειακές σχέσεις

Η ανακοίνωση της γενετικής πληροφορίας στην οικογένεια του ασθενή είναι ένα ζήτημα που στις ημέρες μας απασχολεί συγχρόνως τη νομική και τη βιοηθική. Όσον αφορά την νομική, σύμφωνα με τους ανάλογους νόμους της Μ. Βρετανίας και της Ισπανίας, ο γιατρός έχει νομικό καθήκον να τηρεί το απόρρητο και να σέβεται τις αποφάσεις του ατόμου που μόλις έχει υποστεί γενετικό έλεγχο, με εξαίρεση τις περιπτώσεις όπου η απόκρυψη της γενετικής πληροφορίας από τους συγγενείς μπορεί να πλήξει σοβαρά την υγεία τους. Πάντως, ο γιατρός δεν υποχρεώνεται από τον νόμο να ενημερώσει οπωσδήποτε την οικογένεια. (Perez-Carceles, 2005, Gilbar, 2007)

Ο έλληνας νομοθέτης, εάν και προστατεύει κατηγορηματικά τα ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα του ατόμου, με τον νόμο 2472/97 καθιστά την πρόληψη της ασθένειας και την άμεση προστασία της υγείας ενός τρίτου ατόμου συνταγματικά κατοχυρωμένα αγαθά που μπορούν να δικαιολογήσουν την παραβίαση του απορρήτου και την ανακοίνωση των ευαίσθητων δεδομένων σε τρίτους. Μάλιστα, ο νομοθέτης προσπαθεί να σταθμίσει το δικαίωμα προστασίας προσωπικών δεδομένων με το δικαίωμα προστασίας της υγείας των τρίτων θέτοντας ορισμένες παραμέτρους. Συγκεκριμένα, η ανακοίνωση του αποτελέσματος σε μέλη της οικογένειας θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο: α) αν πιθανολογείται ότι το συγκεκριμένο άτομο έχει και

αυτό προσβληθεί από τη συγκεκριμένη γενετική νόσο, β) αν υπάρχει συγκεκριμένη δυνατότητα πρόληψης και θεραπείας της νόσου αυτής, γ) αν η ζημιά μπορεί να προληφθεί με την ανακοίνωση και δ) αν η ανακοίνωση του αποτελέσματος της γενετικής εξέτασης είναι ο μόνος δυνατός τρόπος για να ενημερωθεί σχετικά το συγκεκριμένο άτομο. Παρόμοιους όρους για την άρση της αρχής της εμπιστευτικότητας θέτουν η Σύμβαση του Οβιέδο (άρθρο 26) καθώς και η Διακήρυξη της Unesco (Μάλλιος, 2004).

Όσον αφορά τη βιοηθική προσέγγιση, επικρατεί μία ελευθεριακή σύλληψη (ή μοντέλο) της αυτονομίας του ασθενή καθώς και μία ασθενο-κεντρική αντίληψη, βάσει της οποίας η σχέση μεταξύ του ατόμου που θα υποστεί γενετικό έλεγχο και του γιατρού αποκλείει όλους τους υπόλοιπους, συμπεριλαμβανομένης της οικογένειας. Πρωταρχική σημασία σε αυτή τη σχέση έχουν ο σεβασμός του δικαιώματος αυτοκαθορισμού του ασθενή και η αυστηρή τήρηση της αρχής της εμπιστευτικότητας από τον γιατρό. Έτσι, η οικογένεια δεν έχει πρόσβαση στα αποτελέσματα του γενετικού ελέγχου χωρίς την συναίνεση του ασθενή. Αυτό ανακαλείται μόνο στις περιπτώσεις κατά τις οποίες ο γιατρός κρίνει ότι η μη αποκάλυψη της γενετικής πληροφορίας στους συγγενείς μπορεί να τους προκαλέσει σοβαρό πρόβλημα υγείας ή ακόμα και θάνατο. Επίσης, η συγκεκριμένη βιοηθική προσέγγιση αναγνωρίζει το δικαίωμα – επιθυμία των συγγενών να μην πληροφορηθούν τα γενετικά αποτελέσματα διότι κάτι τέτοιο θα τους προκαλούσε ψυχολογικές επιπτώσεις, όπως άγχος, γενικευμένη ανησυχία και κατάθλιψη.

Σύμφωνα με τον Minuchin (1974), η γενετική πληροφορία έχει διττή διάσταση επειδή η ανθρώπινη ταυτότητα ή ο εαυτός χαρακτηρίζεται αφενός από την αίσθηση της ιδιαιτερότητας – μοναδικότητας και αφετέρου από την αίσθηση του ανήκειν σε διάφορες ομάδες. Ο Gilbar (2007) διαπιστώνει ότι η πλειοψηφία των νόμων και των προσεγγίσεων της βιοηθικής, που σχετίζονται με το παραπάνω ηθικό δίλημμα, επικεντρώνεται στην πρώτη διάσταση του εαυτού αγνοώντας τελείως την δεύτερη.

Ο Gilbar (2007) χωρίς να έχει την πρόθεση να αμφισβητήσει εξολοκλήρου την παραπάνω προσέγγιση, υιοθετεί μία «σχεσιακή» (relational) αντίληψη της αυτονομίας του ασθενή. Η κοινωνική ανάμειξη και συναναστροφή του ατόμου είναι αυτή που καλλιεργεί την αυτονομία του. Η αυτονομία, λοιπόν, έχει υπόσταση μόνο στα πλαίσια των κοινωνικών σχέσεων που αναπτύσσει ο κάθε άνθρωπος, μία εκ των

οποίων είναι η οικογενειακή σχέση. Στα πλαίσια του ανήκειν σε μία ομάδα το άτομο βρίσκει την ταυτότητά του και προσδιορίζεται. Συνεπώς, η νέα αυτή αντίληψη της αυτονομίας να μην δέχεται το δικαίωμα αυτοκαθορισμού του ασθενή, αλλά το κατανοεί ως συνέπεια της ύπαρξης οικογενειακών σχέσεων, γεγονός που αφήνει χώρο για την ηθική και τα δικαιώματα των συγγενών όσον αφορά την μετάδοση της γενετικής πληροφορίας. (Hallowell, 2003)

Όπως προαναφέρθηκε, επικρατούν δύο προσεγγίσεις για την επίλυση του παραπάνω ηθικού διλήμματος, οι οποίες διαφέρουν στην αντίληψη του εαυτού, στην σύλληψη της έννοιας της αυτονομίας και στην σχέση του ατόμου με τους άλλους. Τα δύο αυτά μοντέλα λαμβάνουν, ωστόσο, διάφορες ονομασίες από τους συγγραφείς. Στο άρθρο του Gilbar (2007) το πρώτο αναφέρεται ως «liberal approach» και το νέο μοντέλο αποκαλείται «deliberative». Από την μία πλευρά στην πρώτη προσέγγιση, είναι πρωταρχική η αρχή του απορρήτου και η αποκάλυψη της γενετικής πληροφορίας στην οικογένεια χωρίς την συναίνεση του ασθενή πραγματοποιείται μόνο όταν ο γιατρός κρίνει ότι η γενετική ασθένεια μπορεί να βλάψει μελλοντικά τους οικείους. Από την άλλη πλευρά το νέο μοντέλο αφήνει χώρο στην ηθική της οικογένειας και προϋποθέτει μία σειρά συζητήσεων μεταξύ του γενετικού συμβούλου και του ασθενή και μεταξύ όλων των μελών της οικογένειας.

Επιπλέον, οι Parker και Lucassen (2004) τα ονομάζουν «personal account model» και «joint account model» αντίστοιχα. Σύμφωνα με τους συγκεκριμένους συγγραφείς, οι απόψεις υπέρ της πρώτης προσέγγισης σχετίζονται με τον σεβασμό του δικαιώματος αυτοκαθορισμού του ασθενή (Mason et al, 2002) καθώς και με τις πιθανές επιπτώσεις στην υγεία του ασθενούς όταν χάσει την εμπιστοσύνη του στο γιατρό και αρνηθεί να λάβει την κατάλληλη ιατρική υποστήριξη επειδή ο δεύτερος αποκάλυψε την γενετική πληροφορία στην οικογένεια χωρίς της συναίνεση του πρώτου. Η ηθική δικαιολόγηση του «joint account model» στηρίζεται στην αρχή της δικαιοσύνης, στο γεγονός ότι ο ασθενής κατά την γενετική συμβουλευτική αποκάλυπτει πληροφορίες των συγγενών του στο οικογενειακό ιστορικό χωρίς να έχει λάβει την συναίνεσή τους καθώς και στη πραγματική φύση της κλινικής πρακτικής στα κέντρα γενετικού ελέγχου.

Επίσης, το «model of family covenant» του Doukas (2003) φαίνεται να ισορροπεί μεταξύ των δικαιωμάτων του ατόμου και των ενδιαφερόντων της οικογένειας με συνέπεια να χαρακτηρίζεται ως φιλελεύθερο μοντέλο με κοινωνικές

αντιλήψεις. Ο συγγραφέας θεωρεί ότι η σχέση γιατρού – ασθενή δεν είναι αποκλειστική, ότι η οικογένεια, και όχι ο ασθενής, αποτελεί σημαντικό κομμάτι της φροντίδας του ασθενούς και λαμβάνει υπόψη του ιδιαίτερος τα χαρακτηριστικά και την φύση των οικογενειακών σχέσεων στη λήψη της απόφασης σχετικά με το εάν η γενετική πληροφορία πρέπει να ανακοινωθεί στους συγγενείς.

Ωστόσο, τα δύο μοντέλα μπορούν να πλαισιωθούν φιλοσοφικά. Συγκεκριμένα, το πρώτο βασίζεται στην φιλοσοφία της ελευθερίας, η οποία περιλαμβάνει δεοντολογικές (Kant) και ωφελμιστικές (Mill, Dworkin, Rawls) διαστάσεις. Για παράδειγμα, ο Dworkin (1988) υποστηρίζει ότι εάν κινδυνεύει η ευημερία των πολλών τότε παρακάμπτεται το άτομο και κυριαρχεί το κοινό συμφέρον, γεγονός που μεταφράζεται στη γενετική πρακτική με το δικαίωμα του ασθενούς για εμπιστευτικότητα να ακυρώνεται μόνο όταν μπορεί να προκληθεί βλάβη στους συγγενείς. Το δεύτερο μοντέλο στηρίζεται σε «κομμουνιστικές» φιλοσοφίες, με εκπροσώπους τους Santel και Etzioni, κατά τις οποίες το άτομο και η αυτονομία του προσδιορίζονται από την κοινωνική του διάσταση. (Gilbar, 2005) Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειώσουμε ότι στη μετάβαση από την ελευθεριακή αυτονομία στην σχεσιακή συνέβαλλαν κατά πολύ οι απόψεις της φιλοσόφου Onora O’neill (2002).

Και τα δύο μοντέλα βάσει των οποίων οι γιατροί και οι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν αποφάσεις χαρακτηρίζονται από πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Συγκεκριμένα το πρώτο μοντέλο σέβεται απόλυτα το δικαίωμα αυτοκαθορισμού του ασθενή και τις επιλογές του. Αυτό έχει ως συνέπεια ο ασθενής να εμπιστεύεται σε σημαντικό βαθμό τον γιατρό του. Σε αντίθετη περίπτωση, όταν παραβιάζεται το απόρρητο, ο ασθενής χάνει την εμπιστοσύνη του απέναντι στο γιατρό, γεγονός που μπορεί να τον απομακρύνει από αυτόν και συνεπώς να μην επωφεληθεί της κατάλληλης θεραπείας ή των αντίστοιχων προληπτικών μέτρων. Επίσης, αυτό το μοντέλο που λαμβάνει υπόψη του μόνο την απόφαση του ασθενή είναι εύκολο να εφαρμοσθεί στην κλινική πρακτική, ακριβώς επειδή δεν τίθεται θέμα συγκρούσεων των ενδιαφερόντων των δύο πλευρών, δηλαδή του ασθενή και της οικογένειας. Ένα επίσης πλεονέκτημα αυτής της προσέγγισης αφορά στο ότι η αρχή της εμπιστευτικότητας καταργείται όταν ο γιατρός κρίνει ότι η μη μετάδοση της γενετικής πληροφορίας μπορεί να κοστίζει τη ζωή κάποιου συγγενή. Βέβαια κάτι τέτοιο αποτελεί συγχρόνως και μειονέκτημα αφού ο γιατρός καλείται να σηκώσει το

ηθικό βάρος της απόφασης και της απόδειξης ότι επρόκειτο για μία κρίσιμη κατάσταση κατά την οποία, παρά τη μη συναίνεση του ασθενή, ενημερώθηκαν οι συγγενείς. Το σοβαρότερο, όμως, μειονέκτημα αυτής της προσέγγισης αποτελεί το ότι δεν λαμβάνει υπόψη της την φύση της οικογένειας και την επίδραση της απόφασης στις ήδη υπάρχουσες οικογενειακές σχέσεις, γεγονός που αντιμετωπίζουν οι γιατροί στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Όσον αφορά το μοντέλο το οποίο θεωρεί σημαντική την φύση και την ποιότητα των οικογενειακών σχέσεων και είναι υπέρ της μετάδοσης της γενετικής πληροφορίας στους συγγενείς, το κύριο επιχείρημα είναι αυτό της δικαιοσύνης και της ανταπόδοσης. Για παράδειγμα, όπως ο ασθενής κατά την διαδικασία του γενετικού ελέγχου χρησιμοποιεί το οικογενειακό ιστορικό χωρίς την συναίνεση της οικογένειας, έτσι και η οικογένεια πρέπει να μαθαίνει την γενετική πληροφορία ακόμα κι αν δεν υπάρχει συμφωνία από τον ασθενή. Ένα επιπρόσθετο πλεονέκτημα είναι το γεγονός ότι η πληροφόρηση των συγγενών για ένα κληρονομικό νόσημα θα τους κινητοποιήσει να λάβουν προληπτικά μέτρα και να προγραμματίσουν τη ζωή τους. Ακόμη, ένα τέτοιο μοντέλο είναι άμεσα συνυφασμένο με την φύση της κλινικής πρακτικής των υπηρεσιών γενετικού ελέγχου αφού οι σύμβουλοι γενετικής στην πραγματικότητα έχουν επαφή με τις οικογένειες των ασθενών. Ωστόσο, οι επικριτές της συγκεκριμένης προσέγγισης αναφέρουν ότι διακρίνεται από ρομαντική και ουτοπική διάθεση διότι παρατηρούνται συγκρούσεις ενδιαφερόντων και επιθυμιών σχετικά με την γενετική πληροφορία στις οικογενειακές σχέσεις. Επίσης, όσοι διαφωνούν με αυτό το ελευθεριακό μοντέλο σχολιάζουν ότι δεν στηρίζεται σε «κομμουνιστικές» θεωρίες διότι δεν προωθεί τα ενδιαφέροντα της κοινότητας και των πολλών.

Εκτός, όμως, από την σχεσιακή σύλληψη της έννοιας της αυτονομίας, εισάγεται ένα κοινωνικό κριτήριο, βάσει του οποίου μπορούν οι γιατροί και οι ασθενείς να αποφασίσουν εάν θα ανακοινώσουν ή όχι την γενετική πληροφορία στην οικογένεια. Αναλυτικότερα, οι μέχρι τώρα βιοηθικές και νομικές αναφορές χρησιμοποιούσαν τις εξής πέντε κατευθυντήριες γραμμές για την προσέγγιση και την επίλυση του παραπάνω διλήμματος:

1. Ύπαρξη τρόπων θεραπείας και προληπτικών μέτρων
2. Σοβαρότητα ασθένειας και πιθανότητα εμφάνισής της
3. Φύση της ασθένειας



4. Διαθεσιμότητα κατάλληλου γενετικού ελέγχου και ακρίβεια αποτελεσμάτων του
5. Συναισθηματική αντίδραση συγγενών μετά την ενημέρωσή τους για τα γενετικά αποτελέσματα

Το έκτο κριτήριο σχετίζεται με την επίδραση που θα έχει η απόφαση του ασθενή στην ισχύουσα δυναμική της οικογένειας αλλά και στην μελλοντική εξέλιξη των οικογενειακών σχέσεων. Αυτή η νέα κατευθυντήρια γραμμή προτείνεται να χρησιμοποιείται από τους ειδικούς αφενός στις περιπτώσεις μη ιάσιμων ασθενειών και αφετέρου στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η πιθανότητα εκδήλωσης της ασθένειας δεν είναι βέβαιη.

Με την πρώτη ματιά κάποιος θα μπορούσε να συμπεράνει ότι το πέμπτο και το έκτο κριτήριο είναι όμοια αφού αναφέρονται στις ψυχολογικές συνέπειες που επιφέρει η αποκάλυψη ή μη της γενετικής πληροφορίας στους συγγενείς. Αυτό, όμως, με μία πιο ενδελεχή μελέτη δεν ισχύει. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με το πέμπτο κριτήριο, ο ασθενής αποφασίζει να μεταδώσει ή όχι την γενετική πληροφορία στην οικογένεια λαμβάνοντας υπόψη του τις γνώσεις και τις εμπειρίες του από το παρελθόν σχετικά με το ποια μπορεί να είναι η συναισθηματική αντίδραση των συγγενών και ποια τα ενδιαφέροντά τους. Βασίζεται, δηλαδή, στην συναισθηματική σταθερότητα των αντιδράσεων τους, γεγονός που δεν ισχύει στην πράξη αφού υπάρχει ποικιλία καταστάσεων και συνθηκών. Αυτό το κενό, λοιπόν, προσπαθεί να καλύψει η εφαρμογή του έκτου παράγοντα, σύμφωνα με τον οποίο ο ασθενής και ο γιατρός αποφασίζουν ανάλογα με την φύση και την ποιότητα της οικογενειακής σχέσης. Μάλιστα, υπάρχουν πραγματικά εμπειρικά παραδείγματα, κατά τα οποία οι γιατροί και οι ασθενείς θεωρούν πρωταρχική την οικογενειακή σχέση στη λήψη ανάλογων αποφάσεων. (Gilbar, 2007)

Προϋπόθεση, όμως, για την εφαρμογή του τελευταίου κριτηρίου αποτελεί η διερεύνηση των οικογενειακών σχέσεων από τον γιατρό ή τον γενετικό σύμβουλο στα πλαίσια της γενετικής συμβουλευτικής. Έτσι, απαιτείται μία σειρά συζητήσεων αφενός μεταξύ γιατρού – ασθενή και αφετέρου ανάμεσα σε όλα τα μέλη της οικογένειας. Στα πλαίσια μίας τέτοιας διαδικασίας αφενός ο ασθενής θα ενημερωθεί για τις συνέπειες της απόφασής του και θα κατανοήσει τις απόψεις και τις πρωτεύουσες αξίες της οικογένειας και αντίστροφα, και αφετέρου ο γιατρός θα διαπιστώσει το επίπεδο επικοινωνίας και σχέσεων αυτών των δύο πλευρών.

Ωστόσο, η γενετική συμβουλευτική και η σειρά συζητήσεων μεταξύ του γιατρού, του ασθενή και των μελών της οικογένειας στην πράξη παρουσιάζει μερικές δυσκολίες. Καταρχήν, απαιτείται αρκετός χρόνος για να κατανοήσει την δυναμική της ομάδας ο γιατρός και να πάρει απόφαση εάν είναι προτιμότερο η οικογένεια να ενημερωθεί για την γενετική πληροφορία ή όχι. Επίσης, ένα ζήτημα είναι το επίπεδο εμπιστοσύνης που θα αναπτυχθεί από τον ασθενή απέναντι στο γιατρό (Gilbar, 2005). Ένα ακόμη πρόβλημα σχετίζεται με το πώς πραγματοποιούνται τέτοιες συζητήσεις όταν οι οικογενειακές σχέσεις είναι διαταραγμένες και εχθρικές. Συνήθως στην τελευταία περίπτωση η διαδικασία των συζητήσεων μεταξύ γιατρού και μελών της οικογένειας δεν είναι αποτελεσματική με συνέπεια η απόφαση να λαμβάνεται σύμφωνα με το πρώτο μοντέλο. Μία ακόμη δυσκολία του deliberative μοντέλου σχετίζεται με την ύπαρξη διάφορων παραδόσεων, πολιτισμών και θρησκευτικών πεποιθήσεων, γεγονός που προκαλεί εμπόδια κατά την διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής (Parker, 2000). Σε αυτό το σημείο αξίζει να τονίσουμε ότι παρ' όλο τον πλουραλισμό απόψεων των ασθενών εξαιτίας του διαφορετικού πολιτισμικού ή θρησκευτικού υπόβαθρου, όπως στις περιπτώσεις μετάγγισης αίματος στους μάρτυρες του Ιαχωβά, όλοι οι ασθενείς συμφωνούν ότι είναι απαραίτητο να τηρείται η αρχή της εμπιστευτικότητας κατά την κλινική πρακτική (Grol, 1999). Ένα ακόμη πρόβλημα που παρατηρείται σε αυτό το μοντέλο σχετίζεται με την διαφωνία και την μη σύμπτωση τακτικών μεταξύ των γιατρών σχετικά με το πώς πρέπει να αντιμετωπίσουν και να χειριστούν το παραπάνω ηθικό δίλημμα (Wertz, 2001, Fry et al, 1999).

Οι νέες αυτές αντιλήψεις στον χώρο της γενετικής οδηγούν στην «χαλάρωση» της αρχής της εμπιστευτικότητας και στην συμπλήρωση της φύσης των οικογενειακών σχέσεων, ενός δηλαδή «παραγκωνισμένου» παράγοντα, στα κριτήρια που χρησιμοποιούνται από τους ειδικούς για να επιλύσουν το ηθικό δίλημμα. Επικρατεί, λοιπόν, ένα έντονο αίσθημα ηθικής υπευθυνότητας απέναντι σε αυτούς που είναι συναισθηματικά κοντά στον ασθενή. Επίσης, προτείνεται να μην είναι τόσο αυστηρά τηρούμενη η αρχή της εμπιστευτικότητας επειδή οι συγγενείς αποτελούν ένα πολύ σημαντικό κομμάτι της θεραπείας. Το νέο μοντέλο που προτείνεται εδώ για την διαχείριση τέτοιων βιοηθικών ζητημάτων, που αποκαλείται «deliberative model», δεν έχει σκοπό να εμποδίσει την ελεύθερη μετάδοση της γενετικής πληροφορίας στην οικογένεια, εκτός εάν οι συγγενείς μπορεί να παρουσιάσουν ή υποφέρουν ήδη από

κάποια ασθένεια, όπως κατάθλιψη, και για αυτό τον λόγο οι ίδιοι δεν επιθυμούν να ενημερωθούν. Πάντως, την τελική απόφαση για το εάν θα ανακοινωθούν ή όχι τα γενετικά αποτελέσματα στους οικείους λαμβάνουν ο γιατρός και ο ασθενής και στις δύο προσεγγίσεις – μοντέλα.

10.2.2.2 Το μοντέλο της Αυστραλίας

Στο συγκεκριμένο σημείο θα προταθεί ένα άλλο μοντέλο που χρησιμοποιούν οι γενετικές υπηρεσίες στην Αυστραλία για να επιλύσουν το παραπάνω δίλημμα, το οποίο αφενός προστατεύει τα ευαίσθητα γενετικά δεδομένα του εξεταζόμενου ατόμου μέσω του ιατρικού απορρήτου και αφετέρου ενημερώνει τους συγγενείς και τους παραχωρεί το δικαίωμα αυτοκαθορισμού. Συγκεκριμένα, όταν το άτομο που ήταν θετικό για μία ασθένεια κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο δεν επιθυμεί να ενημερώσει τους συγγενείς του ότι έχουν κίνδυνο και προδιάθεση να αναπτύξουν μία γενετική νόσο, τότε στα πλαίσια της γενετικής συμβουλευτικής του προτείνεται να επιτρέψει στην γενετική υπηρεσία να τους ενημερώσει μέσω επίσημης επιστολής, χωρίς να αποκαλυφθεί η ταυτότητά του. Στην επιστολή αυτή θα αναφέρεται ότι κάποιος συγγενής του λήπτη του γράμματος αποδείχτηκε θετικός κατά τον γενετικό έλεγχο και συνεπώς έχει κι ο ίδιος πιθανότητα να αναπτύξει την ίδια ασθένεια και να την μεταδώσει στους απογόνους του. Η γενετική υπηρεσία κατόπιν τον παροτρύνει μέσω της επιστολής είτε να απευθυνθεί στον γιατρό του είτε να έρθει σε επικοινωνία με τον συγκεκριμένο φορέα. Μάλιστα τον ενημερώνει ότι εάν επισκεφτεί την εν λόγω γενετική υπηρεσία θα συναντηθεί με κάποιον σύμβουλο γενετικής ο οποίος θα του προσφέρει ενημέρωση, συμβουλές, θα υπολογίσει τον κίνδυνο, θα τον πληροφορήσει για τις συνέπειες και θα τον παροτρύνει να πραγματοποιήσει προσυμπτωματικό έλεγχο.

Όπως έχει αποδειχθεί από έρευνα, ο ασθενής αποδέχεται πολλές φορές αυτόν τον τρόπο γνωστοποίησης του γενετικού αποτελέσματος στους συγγενείς επειδή παρουσιάζει οφέλη και στο τέλος της διαδικασίας των επιστολών δεν παραπονιέται ότι παραβιάστηκε η αρχή της εμπιστευτικότητας και το ιατρικό απόρρητο. Όσον αφορά τα πλεονεκτήματα της παραπάνω μεθόδου, για παράδειγμα ο ασθενής νιώθει πιο ήρεμος αφού φεύγει από την ευθύνη του το ηθικό βάρος της ενημέρωσης. Επίσης, δίνεται η δυνατότητα στους συγγενείς να επιλέξουν μόνοι τους και χωρίς την πίεση του ασθενή εάν θα κάνουν ή όχι γενετικό έλεγχο. Τέλος, εάν τα μέλη της οικογένειας

αποδειχθούν μέσω του προσυμπτωματικού ελέγχου θετικά, τότε μπορούν να λάβουν αυτόνομα αποφάσεις, όπως πόσα παιδιά θα γεννήσουν, θα μπορούν να ελέγξουν εάν οι απόγονοί τους θα είναι υγιής μέσω προγεννητικών εξετάσεων καθώς θα μπορούν να ενημερώσουν κι αυτοί με την σειρά τους κάποιους άλλους συγγενείς. (Suthers, 2006)

10.2.2.3 Ηθικές θεωρίες: Υπέρ ή κατά της γνωστοποίησης της αλήθειας στους συγγενείς;

Η Βιοηθική στην προσπάθειά της να παράσχει κατευθυντήριες γραμμές αλλά και να απαντήσει στο παραπάνω επείγον και πιεστικό ερώτημα, το οποίο εγείρεται στις υπηρεσίες γενετικής συμβουλευτικής, κάνει χρήση ορισμένων ηθικών θεωριών. Τις θεωρίες αυτές ο καθένας, είτε ο σύμβουλος είτε ο συμβουλευόμενος, μπορεί να τις προσαρμόσει στις αντιλήψεις του και να αποφασίσει σε ποια από αυτές θα στηριχθεί για να αποφασίσει εάν θα ενημερώσει τους συγγενείς για τον κίνδυνο εμφάνισης όψιμου κληρονομικού νοσήματος που διατρέχουν.

Σύμφωνα με τις ωφελμιστικές προσεγγίσεις, κύριοι εισηγητές των οποίων είναι ο Jeremy Bentham, ο John Stuart Mill και από τους σύγχρονους ειδικούς της Βιοηθικής ο Peter Singer και ο John Harris, μία πράξη είναι ορθή στο βαθμό που αυξάνει την περισσότερη ευτυχία για τους περισσότερους ανθρώπους. Οι ηθικές αποφάσεις πρέπει να λαμβάνονται υπολογίζοντας τις συνέπειες της πράξης, δηλαδή το κέρδος και την ζημία από μία κοινωνική οπτική γωνία. Αυτή η αντίληψη προωθεί το «καλό» της κοινωνίας και των πολλών έναντι του συμφέροντος του ενός ατόμου. Τα κριτήρια και οι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη για να υπολογιστεί αυτή η συνολική ευημερία είναι διάφοροι, όπως η ένταση, η διάρκεια, η βεβαιότητα καθώς και η έκταση. Για παράδειγμα, εάν βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης γενετικής ασθένειας πολλοί άνθρωποι, όπως συμβαίνει στην περίπτωση των συγγενών του εξεταζόμενου, τότε πρέπει να ενημερωθούν διότι έτσι θα μειωθεί η έκταση του προβλήματος αφού θα λάβουν σοβαρές αποφάσεις για το πόσα υγιή παιδιά θα γεννήσουν μέσω του προγεννητικού ελέγχου. Επίσης, μπορεί το παρόν χρονικό διάστημα να μην υπάρχει καμία διαθέσιμη αποτελεσματική θεραπεία, αυτό όμως δεν αποκλείει ότι δεν πρόκειται να ανακαλυφθεί στο προσεχές μέλλον και έτσι να θεραπευθούν όσοι συγγενείς θα έχουν τα πρώτα συμπτώματα. Συνεπώς, οι υποστηρικτές των ωφελμιστικών θεωριών τάσσονται υπέρ της γνωστοποίησης του

γενετικού αποτελέσματος στην οικογένεια στα πλαίσια της γενετικής συμβουλευτικής.

Σε αντίθεση με τις ωφελμιστικές, οι δεοντοκρατικές προσεγγίσεις υποστηρίζουν ότι μία πράξη είναι ορθή εφόσον είναι το είδος της πράξης το οποίο υπαγορεύει κάποιος γενικός κανόνας ή αρχή, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα και τις συνέπειες που αυτή μπορεί να έχει. Οι συγκεκριμένες θεωρίες απορρέουν κυρίως από την ηθική φιλοσοφία του I. Kant και της O. O'Neill. Η ύψιστη ηθική αξία, κατά τους φιλοσόφους, είναι η αυτονομία, η οποία έχει καταστεί καθολικός νομοθέτης των πράξεών μας. Σύμφωνα με την αρχή της αυτονομίας, κάθε άνθρωπος έχει δικαίωμα να πάρει αποφάσεις μετά από κατάλληλη ενημέρωση και συμβουλευτική, έχει το δικαίωμα του λόγου καθώς και το δικαίωμα δεδομένα που αφορούν την υγεία του να προστατεύονται από το ιατρικό απόρρητο. Έτσι, εξαρτάται μόνο από το άτομο εάν θα πάρει την απόφαση να ενημερωθούν ή όχι οι συγγενείς. Όποια απόφαση κι αν λάβει ο εξεταζόμενος, ο γιατρός οφείλει να την σεβαστεί. (Fulda & Lykens, 2006)

Η προσέγγιση των τεσσάρων αρχών βρήκε την κλασική της διατύπωση και ανάλυση στο έργο των αμερικανών φιλοσόφων Beauchamp T.L. και Childress J.F. (1994). Στην θεωρία των τεσσάρων αρχών γίνεται συχνά προσπάθεια να ληφθούν υπόψη τόσο δεοντοκρατικές όσο και ωφελμιστικές θεωρήσεις, έτσι ώστε να επέλθει μία ισορροπία. Οι αρχές αυτές είναι οι εξής: η αρχή της αυτονομίας, η αρχή της αγαθοποίας, η αρχή της μη πρόκλησης βλάβης και η αρχή της δικαιοσύνης. (Beauchamp & Childress, 1994) Οι Modell και Citrin (2002) παράλληλα προτείνουν και ορισμένους κανόνες, που λαμβάνουν υπόψη το καλό του ατόμου αλλά και της κοινωνίας και που παράγονται από τις αρχές αυτές, τους οποίους πρέπει το άτομο να λαμβάνει υπόψη πριν λάβει αποφάσεις. Τέτοιοι ηθικοί κανόνες είναι η αρχή της εμπιστευτικότητας, η ενήμερη συγκατάθεση, η μεγιστοποίηση του κέρδους της κοινωνίας, η γενετική δικαιοσύνη, η ίση πρόσβαση στις γενετικές υπηρεσίες, ο σεβασμός της διαφορετικότητας, τα ατομικά ενδιαφέροντα, η ευθύνη για υγιείς απογόνους κ. ά. Λαμβάνοντας υπόψη τις παραπάνω παραμέτρους και κανόνες που θέτει η προσέγγιση των τεσσάρων αρχών, για περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν υπάρχει ούτε αποτελεσματική πρόληψη ούτε θεραπεία, όπως συμβαίνει με την πλειοψηφία των όψιμα εμφανιζόμενων κληρονομικών νοσημάτων, οι αρνητικές επιπτώσεις από την γνωστοποίηση στους συγγενείς του γενετικού αποτελέσματος θα

είναι περισσότερες και πιο σοβαρές σε σχέση με τις συνέπειες που θα προκαλέσει η απόκρυψη της αλήθειας. (Fulda & Lykens, 2006, Huggins, 1990)

Παρόλα αυτά, οι παραπάνω τρεις φιλοσοφικές θεωρήσεις παρουσιάζουν διάφορες ελλείψεις και μειονεκτήματα. Για παράδειγμα, δεν λαμβάνουν υπόψη ποικίλους παράγοντες που υπεισέρχονται στο πλαίσιο της καθημερινής κλινικής ιατρικής και που είναι ανάγκη να ληφθούν σοβαρά υπόψη πριν την αποκάλυψη ή την απόκρυψη του γενετικού αποτελέσματος από τους συγγενείς. Καταρχήν, εάν και η σχέση γιατρού – ασθενή, οι σκέψεις τους, τα συναισθήματά τους αλλά και τα κίνητρά τους κατέχουν σημαντικό ρόλο, δεν αποτελούν μέρος των συγκεκριμένων ηθικών θεωριών. Επίσης, η καθαρά τυπική και μηχανική εφαρμογή των παραπάνω ηθικών θεωριών αρχών δεν μπορεί να μας οδηγήσει μακριά, σε σίγουρα μονοπάτια, καθώς ελέγχει μόνο την ορθότητα της ενέργειας και την λογική συνέπεια των σκέψεων και των πράξεών μας, χωρίς να σταθμίζει κι άλλους παράγοντες που παρουσιάζονται στις γενετικές υπηρεσίες, όπως τον χαρακτήρα του ηθικού υποκειμένου ή την σχέση εμπιστοσύνης μεταξύ γιατρού και ασθενή.

Απαιτείται, λοιπόν, μία ηθική θεωρία της ιατρικής εμπειρίας η οποία θα ορίζεται από την σχέση του γιατρού με τον ασθενή. Μία τέτοια προσέγγιση μπορεί να είναι η θεωρία των αρετών, η οποία λαμβάνει υπόψη της όχι μόνο το λογικό αλλά και τις αρετές και την εμπειρία του γιατρού, που τον καθιστούν ικανό να εφαρμόζει τις ηθικές αρχές με μεγαλύτερη ευαισθησία, επίγνωση και ακρίβεια και έτσι να οδηγείται σε λύσεις που είναι πιο ευέλικτες και δημιουργικές.

Ο γιατρός δεν μπορεί να βοηθήσει χωρίς να συναισθάνεται και να γνωρίζει τις αποχρώσεις της δύσκολης κατάστασης και τα συναισθήματα του ασθενή. Η συμπόνοια του γιατρού δεν μπορεί να εκφραστεί μέσω της θέσης αρχών, κανόνων ή καθηκόντων, αλλά με βάση την διάθεσή του να αντιληφθεί, να εκτιμήσει, να ζυγίσει τη μοναδικότητα της δύσκολης κατάστασης του ασθενή λόγω της νόσου και να προσαρμόσει το ηθικό καλό στις μοναδικές συνθήκες του συγκεκριμένου ατόμου, στην ιστορία της ζωής του, στα συναισθήματα, στους φόβους τους, σε συνάρτηση με την στιγμή της απόφασης και το μέλλον του. Επίσης, ο γιατρός καθοδηγούμενος από φρόνηση ενημερώνει και συμβουλεύει τον ασθενή με τρόπο προσαρμοσμένο στην περίπτωσή του. Η φρόνηση είναι πολύπλοκη διανοητική αρετή, απαιτεί μνήμη, κατανόηση των πρώτων αρχών, αντίληψη των συγκεκριμένων συνθηκών, ικανότητα σκέψης, πρόβλεψη συνεπειών, προσοχή στη λεπτομέρεια, αναγνώριση



πολυπλοκότητας και δυσκολίας επίλυσης ηθικών διλημάτων. (Pellegrino, 1993) Έτσι, ένας γιατρός με αρετές, όπως η συμπόνοια, η εχεμύθεια αλλά και η διακριτικότητα θα σεβαστεί την επιθυμία του συμβουλευόμενου να μην γνωστοποιήσει την γενετική αλήθεια στους συγγενείς του. (Gardiner, 2003)

Ένα από τα πλεονεκτήματα της ηθικής των αρετών, με την οποία ασχολήθηκαν πρώτοι ο Σωκράτης, ο Πλάτωνας, ο Αριστοτέλης και στην νεότερη εποχή ο MacIntyre, είναι ότι προσαρμόζεται στον χαρακτήρα των υποκειμένων και ότι εξετάζει την κάθε περίπτωση ξεχωριστά. Επίσης, αναγνωρίζει ότι κάθε βιοηθικό δίλημμα δεν μπορεί να επιλυθεί πλήρως, με απόλυτη ικανοποίηση όλων των πλευρών που λαμβάνουν μέρος, δηλαδή του ασθενή, των συγγενών και του γιατρού.

10.2.3 Η μη κατευθυντικότητα του συμβούλου

Για να επιτευχθούν οι στόχοι της γενετικής συμβουλευτικής, που περιγράφηκαν παραπάνω, κρίνεται απαραίτητη η εφαρμογή από τον σύμβουλο της αρχής της μη κατευθυντικότητας. Μέσω της μη κατευθυντικότητας εξασφαλίζεται το δικαίωμα αυτοκαθορισμού του ασθενή καθώς ενισχύεται η ενήμερη συγκατάθεση.

Πριν την δεκαετία του 1980, υπάρχουν ενδείξεις ότι η γενετική συμβουλευτική ήταν κατευθυνόμενη τόσο στην Ευρώπη όσο και στις Η.Π.Α. Για παράδειγμα, έρευνες σε κλινικές της Ελβετίας αποκαλύπτουν ότι οι οικογένειες των ασθενών αποδέχονταν τις απόψεις των συμβούλων. (Klein & Wyss, 1977) Σε ανάλογες έρευνες που πραγματοποιήθηκαν στην Ουγγαρία και στην Αγγλία οι ερωτηθέντες παραδέχτηκαν ότι πραγματοποίησαν αναπαραγωγικές επιλογές ανάλογα με αυτό που τους είχε προτείνει ο ειδικός. (Creizel, 1981, Emery, 1979) Επίσης, τα αποτελέσματα έρευνας που διεξήχθη στις Η.Π.Α. το 1981 απέδειξαν ότι οι συμβουλευόμενοι επηράστηκαν από τις απόψεις των συμβούλων όσον αφορούσε τα μελλοντικά σχέδιά τους για τεκνοποΐα. (Wertz & Sorenson, 1986)

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, όμως, παρατηρείται αλλαγή στην μέθοδο που χρησιμοποιείται κατά την διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής. Συγκεκριμένα, προτείνεται τόσο από τους συγγραφείς όσο και από τους επαγγελματίες υγείας η υιοθέτηση μίας μη κατευθυντικής και ουδέτερης στάσης από την μεριά του γενετικού συμβούλου. Η συμφωνία για μη κατευθυντικότητα είναι τόσο ομόφωνη από την επιστημονική κοινότητα που αρχίζει να αναφέρεται ως κατευθυντήρια γραμμή σε επίσημα έγγραφα διάφορων φορέων, όπως στα κείμενα του

Συμβουλίου Υγείας της Ολλανδίας και πιο πρόσφατα το 1996 στον Κώδικα Ηθικών Αρχών των Γενετικών Συμβούλων των Η.Π.Α, και να αποτυπώνεται σε έρευνες ως την πλέον αποδεκτή και συνήθη πρακτική που εφαρμόζουν οι γιατροί. (Weil, 2003, National Society of Genetic Counselors, 1991) Συγκεκριμένα, σε μία έρευνα που συμμετείχαν 677 γενετιστές από 18 χώρες, περίπου το 90% των ερωτηθέντων δήλωσε ότι ο καλύτερος τρόπος παροχής γενετικής συμβουλευτικής είναι να παραμένει ο σύμβουλος μη κατευθυντικός. (Wertz & Fletcher, 1988, Weil, 2003)

Η κύρια διαφορά μεταξύ της κατευθυντικής και της μη κατευθυνόμενης συμβουλευτικής είναι εάν ο σύμβουλος βοηθάει και συμμετέχει ή όχι στη λήψη αποφάσεων του συμβουλευόμενου. Η αρχή της μη κατευθυντικότητας βασίζεται στην πελατειοκεντρική θεραπεία του Carl Rogers κατά την οποία ο θεραπευτής απλώς παρέχει πληροφορίες και δεν διαμορφώνει αποφάσεις. Συγκεκριμένα, ο σύμβουλος απλώς ενημερώνει τον άμεσα ενδιαφερόμενο, με ουδέτερο τρόπο και χωρίς να μεταφέρει τις πεποιθήσεις και τις αξίες του για το τι ενδέχεται να γίνει στο μέλλον, για τις επιλογές που έχει, για τις πιθανές συνέπειες κάθε απόφασής του και στο τέλος του παρέχει ηθική και ψυχολογική υποστήριξη διαβεβαιώνοντάς τον ότι οποιαδήποτε απόφαση κι αν πάρει θα είναι σεβαστή. (Seller, 1982, Pilnick, 2002)

10.2.3.1 Η αρχή της μη κατευθυντικότητας είναι δύσκολο να εφαρμοστεί στην κλινική πρακτική

Βέβαια, για διάφορους λόγους παρατηρείται ότι δεν τηρείται απόλυτα η αρχή της μη κατευθυντικότητας και ότι όσο απλός ακούγεται ο παραπάνω τρόπος τόσο δύσκολος είναι κατά την γενετική κλινική πρακτική. Σε πρόσφατη μελέτη φαίνεται ότι υπάρχει διαφωνία μεταξύ των συμβούλων από διαφορετικά κράτη σχετικά με το εάν η μη κατευθυντικότητα πρέπει να τηρείται σε όλες τις περιπτώσεις προγεννητικής συμβουλευτικής. Η συγκεκριμένη έρευνα απέδειξε ότι οι γενετιστές από την Γερμανία και από την Πορτογαλία ήταν πιο κατευθυντικοί απέναντι στο συμβουλευόμενο ζευγάρι σε σχέση με τους συναδέλφους τους από την Αγγλία. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι οι Γερμανοί σύμβουλοι ενθάρρυναν την συνέχιση της εγκυμοσύνης, ενώ οι Πορτογάλοι απέτρεπαν τις εγκυμοσύνες για τις οποίες ο προγεννητικός έλεγχος φανέρωνε μικρό κίνδυνο εμφάνισης γενετικού νοσήματος. (Marteau, 1994)

Σε μία ακόμη έρευνα που διεξήχθη το 1993 στις Η.Π.Α., το 72% των ερωτηθέντων συμβούλων παραδέχτηκε ότι κάποιες φορές δεν παραμένει ουδέτερο αλλά είναι κατευθυντικό απέναντι στον συμβουλευόμενο, εάν και θεωρεί ότι η μη κατευθυντικότητα είναι απαραίτητο συστατικό στοιχείο της γενετικής συμβουλευτικής που εξασφαλίζει την αυτονομία του ατόμου. Οι κύριες αιτίες της μη τήρησης της ουδετερότητας ήταν ποικίλες. Καταρχήν, η ενημέρωση ότι υπάρχει η δυνατότητα γενετικής εξέτασης σχετικής με την ασθένεια, όπως π.χ. στις περιπτώσεις γυναικών που είχαν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού. Βέβαια, σε αυτό το σημείο είναι ανάγκη να σημειωθεί ότι είναι δυσδιάκριτα τα όρια μεταξύ της ενήμερης συγκατάθεσης, που είναι ζητούμενο και αφορά την παροχή σχετικών πληροφοριών με την γενετική νόσο, και της ενημέρωσης ότι υφίσταται ανάλογη γενετική εξέταση. Ακόμη, η αδυναμία του συμβουλευόμενου να κατανοήσει τις πληροφορίες συνήθως εξαιτίας του χαμηλού μορφωτικού επιπέδου του, της διανοητικής υστέρησης ή ακόμη και της αδυναμίας να μιλήσει την αγγλική γλώσσα, «ανάγκαζε» τον σύμβουλο να γίνει πιο κατευθυντικός. Αυτό συνέβαινε, επίσης, όταν μία καλύτερη επιλογή ήταν φανερή αλλά το άτομο δεν μπορούσε να την αντιληφθεί. Μία άλλη αιτία ήταν όταν ο ασθενής δεν μπορούσε να αποφασίσει και παραιτούνταν από το δικαίωμα να επιλέξει μόνος του επιζητώντας επίμονα την γνώμη του ειδικού, τον οποίο θεωρούσε ικανό να λάβει αποφάσεις αντί αυτού επειδή τον θεωρούσε πιο μορφωμένο, καταξιωμένο και απαλλαγμένο από συναισθηματικές φορτίσεις. (Bartels, 1997, Pilnick, 2002) Επιπρόσθετα, η μη λεκτική επικοινωνία που εκπέμπει ο σύμβουλος, όπως οι κινήσεις των χεριών, ο τόνος της φωνής του, η στάση του σώματός του καθώς και οι εκφράσεις ή οι συσπάσεις του προσώπου του κάθε φορά που ακούει κάτι που δεν τον βρίσκει σύμφωνο ή είναι αντίθετο στις αξίες του, δεν μπορεί να ελεγχθεί πάντοτε με συνέπεια να γίνεται άθελά του κατευθυντικός.

Επίσης, ο ασθενής μπορεί να εκλάβει την ουδετερότητα ως απάθεια και μη ενσυναίσθηση του προβλήματος από τον σύμβουλο. Μία λύση για να μην νιώσει ο ασθενής ότι ο ειδικός τον αγνοεί και δεν ενδιαφέρεται γι' αυτόν είναι ο σύμβουλος να περιγράψει στον συμβουλευόμενο τι πράττουν άλλοι ασθενείς σε παρόμοιες καταστάσεις και να τον αφήσει να λάβει μόνος του την απόφαση. Μία ακόμη δυσκολία σχετίζεται με το ότι η μη κατευθυντικότητα μπορεί να μεταφραστεί από το ενδιαφερόμενο άτομο ως απόκρυψη των «κακών» νέων και έτσι μπορεί να αισθανθεί περισσότερο άγχος και ότι διατρέχει μεγάλο κίνδυνο η υγεία του. Την αντίδραση



αυτή των συμβουλευόμενων αποδεικνύει και ανάλογη έρευνα κατά την οποία εάν και η στάση των συμβούλων ήταν περισσότερο κατευθυντική, οι ερωτηθέντες συμβουλευόμενοι ένιωσαν ικανοποίηση και ότι καλύφθηκαν οι προσδοκίες τους. Τέλος το εάν ο σύμβουλος είναι κατευθυντικός ή όχι εξαρτάται κι από άλλους παράγοντες, όπως την εκπαίδευσή του. (Michie (a), 1997, Savage, 1990)

Ένας τρόπος που προτείνεται έτσι ώστε ο συμβουλευόμενος να μην επηρεαστεί από τον ειδικό είναι να αντικατασταθεί η φυσική παρουσία του γενετικού συμβούλου από κάποια μέσα ενημέρωσης, όπως έντυπο ή οπτικό υλικό. Οι υπέρμαχοι αυτής της μεθόδου υποστηρίζουν ότι με αυτό τον τρόπο η πληροφόρηση θα είναι αντικειμενική και χωρίς ίχνος συνειδησιακής χειραγώγησης. Όντας κοινωνικός επιστήμονας, αντιτίθεμαι στην συγκεκριμένη μέθοδο τονίζοντας ότι η προσωπική σχέση και επαφή μεταξύ συμβούλου και συμβουλευόμενου δεν μπορεί να αντικατασταθεί από οποιοδήποτε μέσο. Το ενημερωτικό υλικό μπορεί να λειτουργήσει μόνο συμπληρωματικά έτσι ώστε η ενημέρωση να είναι πολύπλευρη και πιο ολοκληρωμένη.

Οι δυσκολίες αναφορικά με την μη κατευθυντική τους στάση που αντιμετωπίζουν οι σύμβουλοι κατά την διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής οφείλονται στο γεγονός ότι οι κατευθυντήριες γραμμές που παρέχονται στα εγχειρίδια γενετικής για το πώς θα ασκήσουν καλύτερα το επαγγελματί τους δεν αναφέρουν τρόπους και παραδείγματα μη κατευθυντικής συμπεριφοράς του ειδικού, αλλά περιορίζονται στην περιγραφή του τι πρέπει να αποφεύγουν να κάνουν και να λένε. Είναι ανάγκη, λοιπόν, εμπειρίες γενετικών συμβούλων από διάφορα έθνη να συγκεντρωθούν και να καταγραφούν σε ένα επίσημο έγγραφο, το οποίο θα αποτελέσει εκπαιδευτικό εργαλείο για τους υποψήφιους γενετικούς συμβούλους. Στην προσπάθεια αυτή θα πρέπει να αναφέρονται πραγματικά παραδείγματα, τρόποι και τεχνικές μη κατευθυντικότητας και όχι πώς και πότε είναι ο σύμβουλος κατευθυντικός.

10.2.3.2 Η μη τήρηση της μη κατευθυντικότητας περιορίζει το δικαίωμα αυτοκαθορισμού του ατόμου και την ενήμερη συγκατάθεση

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω και ότι η εντελώς ουδέτερη ενημέρωση είναι μία ιδανική κατάσταση, οι Wolff και Jungs (1995) έδωσαν ένα νέο ορισμό στην γενετική συμβουλευτική. Συγκεκριμένα, ανέφεραν ότι πρόκειται για μία



διαδικασία επιρροής την οποία οι σύμβουλοι πρέπει να αναγνωρίσουν. Μάλιστα, ορισμένοι πιστεύουν ότι δεν θα καταπατηθούν τα δικαιώματα του ατόμου ή ότι δεν θα επηρεαστεί σημαντικά, εάν ο σύμβουλος σταματήσει να είναι τόσο μη κατευθυντικός, γίνει πιο «ανοικτός» και εκφράζει την γνώμη του. Για παράδειγμα, οι Wachbroit και Wasserman υποστηρίζουν ότι ο σύμβουλος μπορεί να εκφράσει ελεύθερα τις αξίες που πρεσβεύει και να εξωτερικεύει τις πεποιθήσεις του σε ένα συγκεκριμένο δίλημμα που προκύπτει κατά την διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής, τονίζοντας όμως στον συμβουλευόμενο ότι πρόκειται για δικές του υποκειμενικές απόψεις οι οποίες μπορεί να μην έχουν επιστημονική εγκυρότητα. Παρομοίως, οι Brunger και Lippman αναρωτιούνται εάν είναι όντως λιγότερο κατευθυντικό να αποκρύπτει κάποιος την άποψή του παρά να την αποκαλύπτει. (Bartels, 1997)

Οι τελευταίες αυτές πεποιθήσεις περί ελεύθερης εξωτερίκευσης των αξιών και των σκέψεων των συμβούλων κατά την διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής δεν μπορούν να ισχύσουν καθολικά, αλλά μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις και εφόσον έχουν τηρηθεί ορισμένες προϋποθέσεις. Σε διαφορετική περίπτωση, υπονομεύουν το δικαίωμα αυτοκαθορισμού στη λήψη αποφάσεων του συμβουλευόμενου και περιορίζουν την «ακεραιότητα» της ενήμερης συγκατάθεσης.

Κατά τον Καντ, αυτονομία είναι η ιδιότητα της θέλησης να είναι η ίδια νόμος στον εαυτό της. Η έννοια της αυτονομίας κατά τον φιλόσοφο δεν αφορά έναν αυτόνομο εαυτό, όπως ισχυρίζονται οι θαυμαστές της ατομικής αυτονομίας, αλλά την αυτονομία του λόγου, την αυτονομία της ηθικής, την αυτονομία των αρχών και την αυτονομία της βούλησης. (Kant, 1984, Stirrat, 2005) Όπως παρατηρεί η Ο' Neill (2002: 83– 84), ο Καντ «δεν βλέπει την αυτονομία ως κάτι που κάποια άτομα έχουν σε ένα μεγαλύτερο και άλλα σε μικρότερο βαθμό, και δεν την εξισώνει με κάποια διακριτή μορφή προσωπικής ανεξαρτησίας ή αυτο-έκφρασης, πόσο μάλλον με το πράττειν σύμφωνα με κάποιο μάλλον, παρά με άλλο, είδος επιλογών. Η καντιανή αυτονομία εκδηλώνεται σε μια ζωή όπου εκπληρώνονται τα καθήκοντα, στην οποία υπάρχει σεβασμός για τους άλλους και τα δικαιώματά τους μάλλον, παρά σε μια ζωή απελευθερωμένη από όλους τους δεσμούς. Γιατί η αυτονομία του Καντ δεν είναι σχεσιακή, δεν είναι διαβαθμισμένη, δεν είναι μια μορφή αυτο- έκφρασης. Είναι ένα θέμα πράξης σύμφωνα με ορισμένα είδη αρχών, και συγκεκριμένα με αρχές υποχρέωσης».



Σύμφωνα με την αρχή της αυτονομίας, ο καθένας πρέπει να διαθέτει ελευθερία στη διαμόρφωση των σχέσεων του προς τους άλλους. Η ηθική αυτονομία, όμως, έχει και αρνητική χροιά καθώς σημαίνει την απουσία εξωτερικής επιβολής και κηδεμόνευσης, απόρριψη κάθε ετεροκαθορισμού, κάθε εξωτερικής υπόδειξης περί του ορθού ή του αγαθού, όσο καλοπροαίρετη κι αν είναι η πηγή της, π.χ. από τους γονείς ή τους γιατρούς. Έτσι, ένας σύμβουλος που είναι κατευθυντικός καταστρατηγεί τον αυτοκαθορισμό και υποδεικνύει στο άτομο με άμεσο ή έμμεσο τρόπο τι είναι σωστό να πράξει και τι είναι λάθος.

Σύμφωνα λοιπόν με την αρχή της αυτονομίας, κατά την διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής ο σύμβουλος οφείλει αφενός να στηρίζει το άτομο να επιλέξει τι σκοπεύει να κάνει αυτόνομα και ελεύθερα και αφετέρου να αποφύγει κάθε άμεσο ή έμμεσο καταναγκασμό. Στόχος του δεν είναι να του υποδείξει τι θα κάνει, αλλά να του δείξει τον τρόπο, την διαδικασία και τις πιθανές επιλογές για να λάβει μία απόφαση που θα στηρίζεται στην πληροφόρηση, στην ελεύθερη βούληση και στην ώριμη σκέψη. Έτσι, μετά από κατάλληλη γενετική συμβουλευτική το άτομο θα είναι ικανό να λάβει μόνο του σημαντικές αποφάσεις, όπως εάν θα κάνει γενετική εξέταση εξαιτίας της προδιάθεσης που έχει για όψιμα εμφανιζόμενο γενετικό νόσημα, εάν δεν θα θέλει να μάθει ο ίδιος το αποτέλεσμα του προσυμπτωματικού ελέγχου ασκώντας έτσι το δικαίωμα στη μη γνώση, εάν θα αποκαλύψει το γενετικό αποτέλεσμα στους συγγενείς του, εάν θα κάνει προγεννητικό έλεγχο στο έμβρυο που κυοφορεί για να ελέγξει μήπως νοσήσει κι αυτό μελλοντικά από το ίδιο όψιμα εμφανιζόμενο κληρονομικό νόσημα ή εάν θα διακόψει μία υφιστάμενη εγκυμοσύνη. Συνεπώς, η αυτονομία εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από την μη κατευθυντική στάση του γενετικού συμβούλου.

Εξάλλου, «τι είναι καλύτερο για τον ασθενή» δεν καθορίζεται μόνο από τα αμιγώς επιστημονικά δεδομένα και τις απόψεις των ειδικών, αλλά ως επί το πλείστον από τον ίδιο. Προσδιορίζεται, λοιπόν, από την συνεκτίμηση και την ταυτόχρονη αξιολόγηση διάφορων υποκειμενικών παραγόντων, όπως για παράδειγμα με βάση την ποιότητα ζωής του συμβουλευόμενου, τις προσωπικές του πεποιθήσεις και αξίες του. (Μαρκεζίνη, 2002)

Επίσης, βασική παράμετρος της ορθής παροχής γενετικής συμβουλευτικής είναι η έννοια της συγκατάθεσης του ατόμου καθώς γίνεται γενικά αποδεκτό ότι η γενετική συμβουλευτική δεν πρέπει να είναι κατευθυνόμενη και χειραγωγούσα. Η

ενήμερη συγκατάθεση θεωρείται άσκηση αυτονομίας του ατόμου, αποσκοπεί στην αποφυγή οποιασδήποτε εξαπάτησης ή επιβολής εκ μέρους του γιατρού στην υποκειμενική απόφαση του ασθενούς για την πορεία της ζωής του καθώς και συνεισφέρει στην ενίσχυση της εμπιστοσύνης μεταξύ των δύο πλευρών. Η συναίνεση αυτή είναι μια ενισχυμένη έκφραση της ελεύθερης βούλησης και βασίζεται στο σεβασμό της αυτονομίας του ατόμου. (Μαρκεζίνη, 2002, Ο'neill, 2002)

Στο πεδίο της γενετικής, η πληροφορημένη συναίνεση συμμετοχής στη διαδικασία παρουσιάζει ορισμένα χαρακτηριστικά διαφορετικά από την πληροφορημένη συναίνεση άλλων ιατρικών διαδικασιών. Το γεγονός ότι κάποιος πηγαίνει να ελεγχθεί δεν σημαίνει ότι δίνει και την ενήμερη συναίνεσή του για την διαδικασία. Προφανώς σημαίνει ότι δείχνει κάποιο ενδιαφέρον για τον γενετικό έλεγχο, αλλά όχι ότι δίνει συνειδητά την συναίνεσή του, ούτε ότι έχει πληροφορηθεί τους σκοπούς και τα ενδεχόμενα αποτελέσματα του γενετικού ελέγχου. Έτσι, η ενημέρωση κατά τις πρώτες συναντήσεις γενετικής συμβουλευτικής πρέπει να αφορά τόσο την ίδια την επέμβαση στη σωματική ακεραιότητα του ατόμου για τη λήψη του γενετικού υλικού, όσο και τον σκοπό τον οποίο επιδιώκει η συγκεκριμένη εξέταση στην οποία υποβάλλεται (π.χ. εξακρίβωση προδιάθεσης για νόσο, επιστημονική έρευνα). Συνεπώς, η συναίνεση δεν πρέπει να αφορά μόνο την πραγματοποίηση της γενετικής εξέτασης, αλλά και τον τρόπο διεξαγωγής της διάγνωσης, της πρόγνωσης καθώς και τον σκοπό της γενετικής εξέτασης. Για τον λόγο αυτό είναι ανάγκη να έχει προηγηθεί πλήρης ενημέρωση του ατόμου. Τέλος, η συναίνεση πρέπει να δίνεται εκ των προτέρων και εγγράφως. (Μάλλιος, 2004(α))

Ωστόσο, για να υπάρξει ενήμερη συγκατάθεση πρέπει να συντρέχουν ορισμένες προϋποθέσεις τόσο από την πλευρά του συμβούλου γενετικής όσο και από την πλευρά του ενδιαφερόμενου ατόμου. Καταρχήν, απαιτείται από τον ειδικό η ανακοίνωση, με σαφήνεια, εγκυρότητα και μη κατευθυντικότητα, των πληροφοριών στο άτομο που σχετίζονται με την αναμενόμενη ωφέλεια και τα πιθανά μειονεκτήματα μίας ενέργειας, όπως της διεξαγωγής προσυμπτωματικού ελέγχου, τις υφιστάμενες εναλλακτικές λύσεις και τις συνέπειες κάθε επιλογής. Σε αντίθετη περίπτωση, όταν δηλαδή το άτομο συγκατατίθεται ενώ η πληροφόρηση είναι ανεπαρκής και δυσνόητη ή όταν το άτομο εξαπατάται, η ισχύς της ενήμερης συγκατάθεσης μειώνεται και παραβιάζεται. (Pellegrino, 1993, Μαρκεζίνη, 2002) Από την πλευρά του συμβουλευόμενου είναι ανάγκη να υπάρχουν διάφορες προϋποθέσεις,



όπως η φυσική ικανότητα αυτόνομης βούλησης, η ικανότητα επιλογής, η ικανότητα αιτιολόγησης, η λογικότητα της επιλογής, η δυνατότητα κατανόησης των πληροφοριών κ.ά. (Γαλανάκης, 2006, Beauchamp, 1994)

Στις περισσότερες χώρες η αρχή της ελεύθερης και ενημερωμένης συγκατάθεσης στο χώρο της υγείας γενικά, προκύπτει από τη νομοθεσία ή τη νομολογία. Σε διεθνές επίπεδο η αρχή αυτή έχει συμπεριληφθεί σε κατευθυντήριες γραμμές που έχουν θεσπιστεί από αναγνωρισμένα όργανα, όπως η Διακήρυξη του Ελσίνκι της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης και η Διακήρυξη για την Προαγωγή των Δικαιωμάτων των Ασθενών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Όσον αφορά το διεθνές δίκαιο, η αρχή αυτή αναφέρεται στη Σύμβαση Βιοϊατρικής του Συμβουλίου της Ευρώπης και στην Οικουμενική Διακήρυξη της Unesco για το ανθρώπινο γονιδίωμα.

Ωστόσο βιοηθικά ερωτήματα ανακύπτουν αναφορικά με την πραγματική φύση της συγκατάθεσης των συμβουλευόμενων. Συγκεκριμένα, σε μία έρευνα που διεξήγαγαν οι Hallowell και οι συνεργάτες του (2003) σχετικά με τις μεταλλάξεις του BRCA ½ σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό και στις οποίες είχε ήδη διαγνωσθεί καρκίνος του μαστού ή/ και των ωοθηκών, δόθηκαν στις συμμετέχουσες οι ακόλουθες επιλογές: α) να υποβληθούν στις δοκιμασίες από τις οποίες θα προέκυπταν πληροφορίες σημαντικές για την φροντίδα άλλων μελών της οικογένειας, ή β) να αρνηθούν τη συμμετοχή τους, περιορίζοντας έτσι τις επιλογές των συγγενών τους. Καμία από τις δύο επιλογές δεν ήταν ηθικά ουδέτερη. Συνεπώς αν και όλες οι γυναίκες έδωσαν την εκούσια συγκατάθεσή τους, δηλαδή επέλεξαν να υποβληθούν στον έλεγχο, οι περισσότερες αισθάνθηκαν ότι στην πραγματικότητα περιορίζονταν από έλλειψη εφικτών επιλογών δεδομένων των ηθικών τους υποχρεώσεων προς τα άλλα μέλη της οικογένειας και ότι στερούνταν αυτονομίας. Η διαπίστωση αυτή γεννά πολλά ερωτηματικά ως προς την πραγματική φύση της συγκατάθεσης στα πλαίσια των γενετικών δοκιμασιών. Οι γυναίκες που συμμετείχαν χαρακτήρισαν την απόφασή τους να υποβληθούν στη διερεύνηση της μετάλλαξης ως συνέπεια της υποχρέωσής τους να φροντίσουν τους συγγενείς τους και να τους παράσχουν γενετικές πληροφορίες, οι οποίες στη συνέχεια θα τους έδιναν τη δυνατότητα να λάβουν αυτόνομες αποφάσεις σχετικά με τη μελλοντική διαχείριση του προβλήματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΔΕΚΑΤΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ανδρουλιδάκη – Δημητριάδη Ι, Η υποχρέωση ενημέρωσης του ασθενούς, Σακκουλα, Αθήνα – Κομοτηνή, 1993, σ. 302, 305
2. Βασιλόγιαννης Φ., Το καθήκον ειλικρίνειας του ιατρού: ένα απόλυτο καθήκον, Επιθεώρηση Βιοηθικής, τόμος 1, τεύχος , 2007, σ. 77-89
3. Γαλανάκης Ε., Εισαγωγή στην βιοιατρική ηθική και βιοηθική, σημειώσεις για το μάθημα «Εισαγωγή στην βιοιατρική ηθική και βιοηθική», Μ.Π.Σ. «Βιοηθική», Πανεπιστήμιο Κρήτης, 2006
4. Ιωαννίδου Ε & Γαλανάκης Ε, Ο πρόσφατος κώδικας ιατρικής δεοντολογίας, η ενημέρωση του ασθενούς με κακοήθεια και η εμπλοκή της ελληνικής οικογένειας, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 2008, 25(2): 224-230
5. Kant Ι., Τα θεμέλια της μεταφυσικής των ηθών, Δωδώνη, Αθήνα, 1984
6. Κουτσελίνης Α & Μιχαλοδημητράκης Ε, Ιατρική Ευθύνη Γενικά και ειδικά θέματα ιατρικής αμέλειας και ιατρικής ευθύνης, Gutenberg, Αθήνα, 1984
7. Κριάρη – Κατράνη Ι, Γενετική Τεχνολογία και Θεμελιώδη Δικαιώματα, Σακκουλα, Αθήνα – Θεσσαλονίκη 1999, σ. 38, 118
8. Kant Ι., Τα θεμέλια της μεταφυσικής των ηθών, Δωδώνη, Αθήνα, 1984
9. Kuczewski G. & Polansky M. R., Βιοηθική, Αρχαία θέματα σε σύγχρονους προβληματισμούς, Τταύλος, Αθήνα, 2007
10. Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας 2005, άρθρο 11, 13
11. Μάλλιος Ε, Το ανθρώπινο γονιδίωμα, Σακκουλα, Αθήνα, 2004, σ. 226, 230, 326-327
12. Μάλλιος Ε., Γενετικές Εξετάσεις και Δίκαιο, Σακκουλα, Αθήνα, 2004 (α), σ. 62
13. Μαρκεζίνη Κ., Η έννοια της συγκατάθεσης ως έκφραση αυτονομίας του ασθενούς, Επιστήμη και Κοινωνία, 2002, σ. 8-9: 63-84
14. Νόμος 1036/80, ΦΕΚ 60 Α΄
15. Σύμβαση Συμβουλίου της Ευρώπης για τα Ανθρώπινα Δικαιώματα και τη Βιοϊατρική (Σύμβαση Οβιέδο), άρθρο 10, 12



ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Annas G, Mapping the Human Genome and the Meaning of Monster Mythology, *Emory Law Journal*, 1990; 639
2. Barlow – Stewartand K & Burnett L, Ethical considerations in the use of DNA for the diagnosis of diseases, *Clinical Biochemistry*, 2006; 27: 53-61
3. Bartels D.M., LeRoy B.S., McCarthy P., Caplan A.L., Nondirectiveness in genetic counselling: a survey, *American Journal of Medical Genetics*, 1997; 72: 172-179
4. Beauchamp T, Childress J, Principles of biomedical ethics, 4th ed, Oxford U.P., New York: 1994
5. British Medical Association, Consent, rights and choices in health care for children and young people, BMJ Books, London, 2003
6. Buchanan A.K. & Brock D.W., Deciding for others: the ethics of surrogate decision making, Cambridge University Press, Cambridge: 1989
7. Burley J. & Harris J., A companion to genetics, Blackwell Publishers, U.S.A., 2002
8. Ciarlegrio L, Benett R, Williamson J, Mandell J and Marks J, Genetic counseling throughout the life cycle, 2003; 112: 1280-1286
9. Codori A.M, Brandt J., Psychological costs and benefits of predictive testing for Huntington's disease, *Am J Med Genet*, 1994; 54:174-184
10. Council of International Organizations of Medical Sciences: The Declaration of Inuyama, *Bulletin of Medical Ethics*, 1991; 67:8-9.
11. Creizel A., Metneki J., Osztrovics M., Evaluation of information – guidance genetic counseling, *Journal of Medical Genetics*, 1981; 8: 91-98
12. Doukas D.J., Genetic providers and the family covenant: connecting individuals with their families, *Genet Test*, 2003; 7: 315-321
13. Dworkin G., The Theory and the Practice of Autonomy, Cambridge, Cambridge University Press, 1988
14. Elger BS, Harding TW, Should cancer patients be informed about their diagnosis and prognosis? Future doctors and lawyers differ, *Journal of Medical Ethics* 2002; 28:258–265
15. Emery A, Watt M & Clack E, Social effects of genetic counseling, *British Medical Journal*, 1973; 724-726



16. Emery I., Raeburn J., Skinner R., Holloway S., Lewis E., Prospective study of genetic counselling, *British Medical Journal*, 1979; 1: 1253-1261
17. Fry A., Campbella H., Gudmundsdotti H., Rush R., Porteous M., Gormanc D. & Cull A., GPs' views on their role in cancer genetics services and current practice, *Family Practice*, Oxford University Press, 1999; 16 (5): 468-474
18. Fulda K.G., Lykens K., Ethical issues in predictive genetic testing: a public health perspective, 2006; 32: 143-147
19. Gardiner P., A virtue ethics approach to moral dilemmas in medicine, *Journal of Medical Ethics*, 2003; 29: 297-302
20. Gilbar R., The Status of the Family in Law and Bioethics: the Genetic Context, Aldeshot, Ashgate, 2005; 5-9, 25-29, 231
21. Gilbar R., Communicating Genetic Information in the Family: the Familial Relationship as the Forgotten Factor, *Journal of Medical Ethics*, 2007; 33: 390-393
22. Gillon R., Genetic counseling, confidentiality and the medical interests of relatives, *Journal of Medical Ethics*, 1988; 14: 171-172
23. Goldie J., Schwartz L, Morrison J, Whose information is it anyway? Informing a 12-year-old patient of her terminal prognosis, *Journal of Medical Ethics*, 2005; 31: 427-434
24. Grodin M.A, Children as research subjects, Oxford University Press, New York: 1994
25. Grol R., Wensing M., Mainza J., Ferreirab P., Hearnshawc H., Hjortdahld P., Olesena F., Ribackee M., Spenserf T., Szécsényi J., Patients' priorities with respect to general practice care: an international comparison, *Family Practice*, Oxford University Press, 1999; 16(1): 4-11
26. Hallowell N., Foster C., Eeles R., Ardern-Jones A., Murday V, Watson M., Balancing autonomy and responsibility: the ethics of generating and disclosing genetic information, *Journal of Medical Ethics*, 2003; 29: 74-83
27. Harrison A., Al-Saadi A, Al-Kaabi ASO et al, Should doctors inform terminally ill patients? The opinions of nationals and doctors in thw United Arab Emirates, *Journal of Medical Ethics*, 1997; 23: 101-107
28. Higs R. On telling patients the truth, In: Kuhse H, Singer P, *Bioethics: an anthology*. Blakwell Publ, 1999



29. Holand JC, Geary N, Marchini A, Tross S., An International survey of physicians attitudes and practices in regard to revealing the diagnosis of cancer, *Cancer Invest*, 1987; 5:151–154
30. Huggins M., Bloch M., Kanani S., Quarrell O.W., Theilman J., Hedrick A., Dickens B., Lynch A., Hyden M., Ethical and legal dilemmas arising during predictive testing for adult-onset disease: The experience of Huntington Disease, *American Journal of Human Genetics*, 1990; 47: 4-12
31. Klein D., Wyss D., Retrospective and follow-up study of approximately 1.000 genetic consultations, *J Genet H*, 1977; 25: 47-57
32. Lacroix M, Nycum G, Gorard B, Knoppers B. M., Should physicians warn patients' relatives of genetic risks?, *Canadian Medical Association Journal*, 2008; 178(5): 593-595
33. Marteau T., Drake H., Reid M., Feijoo M., Soares M., Nippert I., Nippert P., Babrow M., Counseling following diagnosis of fetal abnormality: A comparison between German, Portuguese and U.K. geneticists, *European Journal of Human Genetics*, 1994; 2: 96-102
34. Marteau T & Croyle R, Psychological responses to genetic testing, *British Medical Journal*, 1998; 319: 693-696
35. Mason J.K., McCall-Smith R.A & Laurie G.T., *Law and Medical Ethics*, London, Butterworths, 2002
36. Michie S, Marteau T & Bobrow M, Genetic counseling: the psychological impact of meeting patients' expectations, *Journal of Medical Genetics*, 1997; 34: 237-241
37. Michie S., Bron F., Bobrow M., Marteau T., Nondirectiveness in genetic counseling: An empirical study, *American Journal of Human Genetics*, 1997 (a); 60: 40-47
38. Minuchin S., *Families and Family Therapy*, Cambridge, Harvard University Press, 1974; 47-48
39. Miyata H., Takahasi M., Saito T., Tachimori H., Kai I., Disclosure preferences regarding cancer diagnosis and prognosis: to tell or not to tell?, 2005; 31:447-451
40. Modell S.M. & Citrin T., Ethics instruction in an issues oriented course on public health genetics, *Health Educ Behav*, 2002; 29: 43-60



41. Moutsopoulos L, Truth telling to the patients, *Medicine and Law*, 1984
42. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Kalaidopoulou O, Vlachos L., The families' evaluation on management, care and disclosure for terminal stage cancer patients. *BMC Palliat Care*, 2002; 1:3
43. National Society of Genetic Counselors, Code of Ethics, *Journal of Genetic Counseling*, 1991; 1: 41-43
44. Nitschke R., Meyer W.H., Sexauer C.L. et al., Care of terminally ill children with cancer, *Med Pediatr Oncol*, 2000; 34: 268-270
45. O'Neill O., *Autonomy and Trust in Bioethics*, Cambridge, Cambridge University Press, 2002
46. Parker M., Public Deliberation and Private Choice in Genetics and Reproduction, *Journal of Medical Ethics*, 2000; 26: 160-162
47. Parker, M. & Lucassen M. A., Genetic Information: a Joint Account, *British Medical Journal*, 2004; 329: 165-167
48. Pellegrino E.D. & Thomasma D. C., *The virtues in medical practice*, Oxford University Press, U.S.A.: 1993; 85-90
49. Perez-Carceles M. D., Pereniguez J.E., Osuna E., Luna A., Balancing confidentiality and the information provided to families of patients in primary care, *Journal of Medical Ethics*, 2005; 31: 531-535
50. Pilnick A., What "most people" do: exploring the ethical implications of genetic counseling, *New Genetics and Society*, 2002; 21(3): 339-350
51. Ruhnke GW, Wilson SR, Akamatsu T, Kinoue T, Takashima Y,
52. Goedstein Mk et al, Ethical decision making and patient autonomy, *Chest* 2000; 118:172-182
53. Sacchini D, Di Pietro ML, Spagnolo AG, Genetic Screening: Benefits and Pitfalls. In: *Ethics of Human Genetics: Challenges of the post- genomic era*, Ed: J Glasa, Bratislava, 2002.
54. Salivan RJ, Menapace LW, White M., Truth telling and patient diagnoses, *Journal of Medical Ethics*, 2001; 27:192-197
55. Savage R., Armstrong D., Effect of a general practitioner's consulting style on patients' satisfaction: a controlled study, *British Medical Journal*, 1990; 301: 968-970



56. Seale C., Communication and awareness about death: A study of a random sample of dying people, *Soc Sci Med*, 1991; 32:943–952
57. Sellar M, Ethical aspects of genetic counseling, *Journal of medical ethics*, 1982; 8:185-188.
58. Stirrat G.M., Gill R., Autonomy in medical ethics after O’neill, *Journal of Medical Ethics*, 2005; 31: 127-130
59. Surbone A., Truth telling to the patient, *JAMA*, 1992; 268: 1661-1662
60. Suthers G. K., Armstrong J, McCormack J, Trott D., Letting the family know: balancing ethics and effectiveness when notifying relatives about genetic testing for a familial disorder, *Journal of Medical Genetics*, 2006; 43: 665-670
61. Tyler A. & Harper P. S., Attitudes of subjects at risk and their relatives towards genetic counseling in Huntington’s chorea, *Journal of Medical Genetics*, 1983; 20: 179-188
62. Universal Declaration of the Human Genome and Human Rights, UNESCO. 1997
63. Van den Boer – van den Berg H. & Maat – Kievit A, The whole truth and nothing but the truth, but what is the truth?, *Journal of Medical Genetics*, 2001; 38:39-42
64. Wehbe R., Spiridigliozzi G., Heise E., Dawson D., McConkie – Rosell A., When to tell and test for genetic carrier status: Perspectives of adolescents and young adults from fragile X families, *Am J Med Genet*, 2009; 1190-1199
65. Weil J., Psychological genetic counseling in the post-nondirective era: a point of you, *Journal of Genetic Counseling*, 2003; 12(3): 199-211
66. Wertz D., Sorenson J.R., Client reactions to genetic counseling: self-reports of influence, *Clin Genet*, 1986; 30: 494-502
67. Wertz D., Fletcher J.C., Attitudes of genetic counselors: a multinational survey, *American Journal of Human Genetics*, 1988; 42: 592-600
68. Wertz D., No Consensus Worldwide, *The American Journal of Bioethics*, 2001; 1: (3)14-15
69. West R, Ethical aspects of genetic disease and genetic counselling, *Journal of medical ethics*, 1988; 14:194-197
70. WHO, Report of a WHO Meeting on ethical issues in medical genetics, Geneva, 1997 (www.who.int/ncd/hgn/hgnetic.htm)



71. Wolff G., Jung C., Nondirectiveness and genetic counseling, *Journal of Genetic Counseling*, 1995; 4: 3-25
72. Zahedi F. & Larijani B., Medical genetic ethics, Islamic views and considerations in Iran, *Daru*, 2006; 48-55



Επίλογος

Όπως διαφάνηκε παραπάνω, οι βιοηθικοί προβληματισμοί που ανακύπτουν από την χρήση των υπηρεσιών γενετικής συμβουλευτικής αφενός σχετίζονται με τον τρόπο που παρέχονται οι συμβουλές από τον ειδικό και αφετέρου περιστρέφονται γύρω από την συμπεριφορά του. Όσον αφορά την συμπεριφορά του απέναντι στον συμβουλευόμενο, είναι απαραίτητο να διακατέχεται από την διάθεση να του αποκαλύψει την αλήθεια εφόσον του έχει ζητηθεί από το άτομο, να είναι εχέμυθος και να τηρεί το ιατρικό απόρρητο καθώς και να παραμένει μη κατευθυντικός και ουδέτερος όταν παρέχει πληροφορίες είτε πριν είτε μετά τον προσυμπτωματικό έλεγχο προασπίζοντας με αυτό τον τρόπο το δικαίωμα αυτοκαθορισμού του συμβουλευόμενου. Έτσι, η γενετική συμβουλευτική, πέρα από το ότι πρόκειται για μία διαδικασία επικοινωνίας, καθίσταται και μία τέχνη: η τέχνη της αμεροληψίας, η τέχνη του σεβασμού στα δικαιώματα των άλλων και στις πολιτισμικές διαφορές, η τέχνη της παροχής υποστήριξης αλλά και παράλληλης προστασίας της αξιοπρέπειας του ατόμου που δέχεται αυτή την ενίσχυση. Όπως άλλωστε συμβαίνει και με την ίδια την ιατρική, η γενετική συμβουλευτική πρόκειται για μία τέχνη που εάν και αντλεί πληροφορίες από την επιστήμη απευθύνεται όχι απλώς σε ασθενείς ή φορείς κάποιου συγκεκριμένου νοσήματος, αλλά σε ανθρώπους.

Ειδικότερα, όσον αφορά τις γενετικές υπηρεσίες που παρέχουν ενημέρωση για όψιμα εμφανιζόμενα κληρονομικά νοσήματα, όπως η χορεία του Huntington ή η νόσος του Alzheimer, οι βιοηθικοί προβληματισμοί είναι πιο έντονοι και επιτακτικοί. Αυτό συμβαίνει επειδή πρόκειται για νόσους οι οποίες είναι μη ιάσιμες, που εμφανίζονται στην τρίτη ή στην τέταρτη δεκαετία της ζωής του ατόμου επιτρέποντάς του έτσι να ζήσει μία φυσιολογική ζωή μέχρι τα πρώτα συμπτώματα, που δεν εμπίπτουν σε προγράμματα πρόληψης και που οι ανάλογοι γενετικοί έλεγχοι αποδεικνύουν με υψηλά ποσοστά βεβαιότητας και εγκυρότητας εάν θα νοσήσει το άτομο ή όχι. Τα βασικά βιοηθικά ερωτήματα συνίστανται στο εάν σε τέτοιες περιπτώσεις δικαιολογείται η προσυμπτωματική διάγνωση στοχευόμενοι τις θετικές και αρνητικές επιπτώσεις, εάν πρέπει να πραγματοποιούνται προγεννητικοί έλεγχοι έτσι ώστε να μην «διαιωμιστεί» η νόσος στις επόμενες γενιές και εάν η γενετική πληροφορία πρέπει να παρέχεται και στους συγγενείς του φορέα του όψιμα εμφανιζόμενου κληρονομικού νοσήματος στα πλαίσια της γενετικής συμβουλευτικής.



Κατά την άποψη μου, από την φύση της η γενετική περικλείει τον οικογενειακό παράγοντα. Η γενετική πληροφορία δεν ανήκει μόνο στο άτομο αλλά και στους συγγενείς του. Είναι, λοιπόν, ανάγκη να παρέχεται πάντα γενετική συμβουλευτική τόσο στον ασθενή όσο και στην οικογένειά του. Έτσι όποια κι αν είναι η απόφαση του ασθενή, οι δύο πλευρές θα έχουν ως ένα βαθμό αλληλοκατανόηση και αλληλοσεβασμό. Ακόμη, με αυτή την διαδικασία θα έχουν ενημερωθεί αμφότερες για τις πιθανές λύσεις και αντιδράσεις.

Στα κέντρα γενετικής ο γιατρός και ο ασθενής πρέπει να λαμβάνουν σοβαρά υπόψη τους τις οικογενειακές σχέσεις, αλλά και τον χαρακτήρα και τα συναισθήματα του ατόμου. Για παράδειγμα, εάν το άτομο επιθυμεί να αποκρύψει την γενετική πληροφορία από την οικογένειά του επειδή φοβάται ότι θα αισθανθεί ντροπή, άγχος, ενοχή και στιγματισμό, τότε ο σύμβουλος οφείλει να σεβαστεί την επιθυμία του.

Βέβαια, είναι σημαντικό ο σύμβουλος χρησιμοποιώντας τις αρετές του χαρακτήρα του να παρακινήσει τον εξεταζόμενο να αποκαλύψει ο ίδιος την γενετική πληροφορία στους συγγενείς. Όταν αυτό δεν είναι εφικτό, μπορεί να του προτείνει εναλλακτικά να εφαρμόσουν το σύστημα που επικρατεί στις γενετικές υπηρεσίες της Αυστραλίας με το οποίο οφελούνται αμφότερες οι δύο πλευρές.

Το θέμα, όμως, είναι ότι οι υπηρεσίες της γενετικής συμβουλευτικής πρέπει να είναι επανδρωμένες με κατάλληλο και εξειδικευμένο προσωπικό που θα έχει αναπτύξει τις παραπάνω δεξιότητες, όπως την μη κατευθυντικής συμπεριφορά. Βέβαια αυτός ο στόχος εμπεριέχει δυσκολίες καθώς ορισμένοι επαγγελματίες υγείας που καλούνται να αναλάβουν το ρόλο του γενετικού συμβούλου συχνά δεν έχουν αφομιώσει τις γνώσεις που χειρίζονται, δεν έχουν εκτεθεί σε επαρκή ζύμωση σχετικά με τις ηθικές και νομικές διαστάσεις και ενδεχομένως δεν έχουν λάβει καμία σχετική εκπαίδευση. Σε αυτό το σημείο θα πραγματοποιηθεί μία πρόταση σχετικά με την εκπαίδευση των ειδικών. Συγκεκριμένα θα πρέπει να είναι έτσι προσαρμοσμένη ώστε να μπορεί να ανταποκριθεί επαρκώς στα συγκεκριμένα προβλήματα αλλά και γενικότερα στην ακατάσχετη ροή των πληροφοριών, καθώς επίσης θα πρέπει να περιλαμβάνει πραγματικά κλινικά παραδείγματα. Επιπλέον, στα πλαίσια της εκπαίδευσης είναι ανάγκη να έχει προκαθοριστεί νομικά, ιατρικά και ηθικά τι αποτελεί βλάβη για τους συγγενείς στις περιπτώσεις όπου παραβιάζεται το απόρρητο από τον γιατρό.

Ακόμη, ο νόμος και η κλινική πρακτική παρουσιάζουν κενό μεταξύ τους. Γι' αυτό είναι ανάγκη τα κράτη να τροποποιήσουν την νομοθεσία τους και να λάβουν υπόψη τους τα δικαιώματα των συγγενών των ασθενών.

Ολοκληρώνοντας, οι γενετικές ασθένειες γενικά έχουν μία μέση προτεραιότητα στην Ελλάδα μεταξύ των άλλων ασθενειών για πολλούς λόγους: α) η συχνότητά τους δεν είναι πολύ υψηλή, β) έχουν ελάχιστες πιθανότητες θεραπείας και γ) προσβάλλουν τα άτομα νωρίς.

Με βάση τα στοιχεία που αναφέρθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια, θα γίνουν ορισμένες προτάσεις που θα αποβλέπουν στην συστηματικότερη παροχή γενετικών υπηρεσιών στον ελληνικό χώρο.

1. Να γίνουν μελέτες που να αξιολογούν τόσο την αποτελεσματικότητα της γενετικής συμβουλής όσο και τις ψυχολογικές επιπτώσεις της γνώσης ότι κάποιος είναι φορέας μίας γενετικής ασθένειας ή μελλοντικός γονιός παιδιού με γενετική νόσο.
2. Να μελετηθούν οι συναισθηματικές αντιδράσεις των ζευγαριών μετά από προγεννητική διάγνωση και έκτρωση.
3. Να δοθεί περισσότερη έμφαση στις συνέπειες (οικονομικές – κοινωνικές) των γενετικών ασθενειών ώστε το κράτος να επιχορηγήσει περισσότερα κεφάλαια για την έρευνα και την πρόληψη των όσιμα εμφανιζόμενων κληρονομικών νοσημάτων.
4. Να οργανωθούν εκπαιδευτικά προγράμματα για την ενημέρωση του κοινού σχετικά με την προγεννητική διάγνωση, τις δυνατότητες και τους κινδύνους που παρουσιάζει καθώς και τα ηθικά προβλήματα και τις συγκρούσεις που ενδεχόμενα τα ζευγάρια θα βιώσουν κατά αυτή την διαδικασία.
5. Να δημιουργηθούν προϋποθέσεις ώστε να εξασφαλιστεί η πληροφόρηση των γονιών, η γραπτή συναίνεσή τους καθώς και η πλήρης αυτονομία τους και ο σεβασμός των αποφάσεών τους.
6. Να εκπαιδευτούν περισσότεροι επιστήμονες που έχουν σχέση με την γενετική (κλινικοί γενετιστές, γενετικοί σύμβουλοι, ψυχολόγοι) με επαρκή τρόπο ώστε να παρέχουν αποτελεσματικές υπηρεσίες.
7. Να δημιουργηθούν κέντρα γενετικής στο κέντρο αλλά και στην περιφέρεια ώστε να εξασφαλιστεί η πρόσβαση των ενδιαφερομένων.



ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αγορογιάννης Ε.Ι, Αγορογιάννης Γ.Ι, Παπαδημητρίου Α, Χατζηγεωργίου Γ.Μ, Γενετική και μοριακή βάση της νόσου Parkinson, ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, 2006, 23(5):435-443
2. Αναστασιάδου Κ, Καπράνος Ν, Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης και οι κλινικές της εφαρμογές, Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής, 1998; 12(3):100-108
3. Ανδρουλιδάκη – Δημητριάδη Ι, Η υποχρέωση ενημέρωσης του ασθενούς, Σακκουλα, Αθήνα – Κομοτηνή, 1993, σ. 302, 305
4. Αλαχιώτης Σ, Βιοηθική – Αναφορά στους γενετικούς και τεχνολογικούς νεωτερισμούς, Ελληνικά Γράμματα, Αθήνα 2004:101-102
5. Βασιλόγιαννης Φ., Το καθήκον ειλικρίνειας του ιατρού: ένα απόλυτο καθήκον, Επιθεώρηση Βιοηθικής, τόμος 1, τεύχος , 2007, 77-89
6. Βιδάλη Τ, Μανωλάκου Κ, Έκθεση για τη χρήση των γενετικών αποτυπωμάτων στην ποινική διαδικασία, Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής, www.bioethics.gr, 2001 :2-4
7. Βιδάλης Τ, Μανωλάκου Κ, Έκθεση για τη συλλογή και διαχείριση των γενετικών δεδομένων, Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής, www.bioethics.gr, 2001:6, 8-12
8. Γαλανάκης Ε., Εισαγωγή στην βιο-ιατρική ηθική και βιοηθική, σημειώσεις για το μάθημα «Εισαγωγή στην βιο-ιατρική ηθική και βιοηθική», Μ.Π.Σ. «Βιοηθική», Πανεπιστήμιο Κρήτης, 2006
9. Γιαννόπουλος Γεώργιος, *Γενετική*, Τόμος Α΄, Εκδόσεις Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα 2001, σελ 15, 23-25
10. Γραμματεία Εθνικής Επιτροπής, Βιοηθικής Κύπρου, Ενημερωτικό Δελτίο για την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου, 2008 Ιούλιος: 1-11
11. Γρανίτσας Α.Ν, *Γενική Βιολογία*, Παρατηρητής, Θεσσαλονίκη 1986:6,8
12. Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Ενημερωτικό Δελτίο, Τεύχος 2, 2009 Μαρτιος, 1



13. Ιωαννίδου Ε & Γαλανάκης Ε, Ο πρόσφατος κώδικας ιατρικής δεοντολογίας, η ενημέρωση του ασθενούς με κακοήθεια και η εμπλοκή της ελληνικής οικογένειας, *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*, 2008, 25(2): 224-230
14. Καναβάκης Ε, Ξαϊδάρα Α, Η χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*, 2001 18(5):475-484
15. Καναβάκης Ε, Κίτσιου-Τζέλη Σ, Καλπίνη-Μαύρου Α, Σύγχρονη Γενετική και Θεραπευτική, Πασχαλίδης, Αθήνα 2004:12
16. Καναβάκης Ε, Κίτσιου – Τζέλη Σ, Καλπίνη – Μαύρου Α, Γενετική Συμβουλευτική – 5^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γενετικής, *Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης*, Αθήνα, 2005)
17. Kant I., Τα θεμέλια της μεταφυσικής των ηθών, Δωδώνη, Αθήνα, 1984
18. Κουτσελίνης Α & Μιχαλοδημητράκης Ε, Ιατρική Ευθύνη Γενικά και ειδικά θέματα ιατρικής αμέλειας και ιατρικής ευθύνης, Gutenberg, Αθήνα, 1984
19. Κριάρη – Κατράνη Ι, Γενετική Τεχνολογία και Θεμελιώδη Δικαιώματα, Σακκουλα, Αθήνα – Θεσσαλονίκη 1999: 18, 118, 145
20. Kuczewski G. & Polansky M. R., Βιοηθική, Αρχαία θέματα σε σύγχρονους προβληματισμούς, Ττάυλος, Αθήνα, 2007
21. Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας 2005, άρθρο 11, 13
22. Λάμνησου Κ, Ιατρική Γενετική, Σταμούλης, Αθήνα 2004:19-31, 55-67, 71-75, 89-93, 101-102, 109-110, 218-221
23. ΝΟΜΟΣ ΥΠ' ΑΡ. 2667 ΦΕΚ Α' 281/18.12.1998 Σύσταση Εθνικής Επιτροπής για τα Δικαιώματα του Ανθρώπου και Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής
24. Νόμος 1036/80, ΦΕΚ 60 Α'
25. Μάλλιος Ε., Γενετικές Εξετάσεις και Δίκαιο, Σακκουλα, Αθήνα, 2004(α): 62
26. Μάλλιος Ε, Το ανθρώπινο γονιδίωμα, Σακκουλα, Αθήνα, 2004: 213-215, 226, 230, 326-327
27. Μαρκεζίνη Κ., Η έννοια της συγκατάθεσης ως έκφραση αυτονομίας του ασθενούς, *Επιστήμη και Κοινωνία*, 2002; 8-9: 63-84
28. Μιλτιάδου Γ. Μπαιρακτάρη Ε, Ξενοφόντος Σ, Μανόλη Π, Καριόλου Μ, Ελισάφ Μ, Μεταλλάξεις του γονιδίου του LDL υποδοχέα που προκαλούν



οικογενή υπερχοληστερολαιμία στη Βορειοδυτική Ελλάδα, *IATRIKH*,
2002, 81(4), 346-352

29. Οικουμενική Διακήρυξη για τα Γενετικά Δεδομένα του Ανθρώπου, άρθρο 2
30. Σύμβαση Συμβουλίου της Ευρώπης για τα Ανθρώπινα Δικαιώματα και τη Βιοϊατρική (Σύμβαση Οβιέδο), άρθρο 6, 10, 12
31. Σύνταγμα, άρθρο 5 παρ. 5, άρθρο 21 παρ. 3

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aalfs C., Oort F., de Haes C.J.M., Leschot N, Smets E., Counselor – counselee interaction in reproductive genetic counseling: Does a pregnancy in the counselee make a difference? *Patient education and Counseling*, 2006; 60: 80-90
2. Abifadel M, Bernier L, Dubuc G, Nuel G, Rabès JP, Bonneau J, Marques A, Marduel M, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Varret M, Roy M, Davignon J, Boileau C. A PCSK9 variant and familial combined hyperlipidaemia. *J Med Genet*. 2008 Dec; 45(12):780-6
3. Ad Hoc Committee on Genetic Counselling, the American Society of Human Genetics; Genetic Counselling, *Am J Hum Genet*, 1975; 27:240
4. American Academy Of Pediatrics, Committee on Genetics, Molecular Genetic Testing in Pediatric Practice: A Subject Review, *Pediatrics* ,2000 Dec; 106 (6):1494-1497
5. Annas, G, Mapping the Human Genome and the Meaning of Monster Mythology, *Emory Law Journal*, 1990; 629-664
6. Arar L. F and Petersen M B, Genetics in Europe : Medical Genetics in Greece, European Society of Human Genetics, 2003
7. Aristidou Spanou E. Epidemiological analysis of the referrals to the Cyprus Breast Cancer Genetics Clinic, *9th Marianna Lordos Symposium*, 2008; Larnaca Cyprus
8. Aszmann, O. C. The life and the work of Theodore Schwann, *Journal of reconstructive microsurgery*, 2000; 16(4): 291-295



9. Avramopoulos D, Genetics of Alzheimer's disease: recent advances, *Genome Med.* 2009 Mar 27; 1(3):34
10. Baird P. A, Anderson T. W, Newcombe H.B & Lowry R.B, Genetic disorders in children and young adults: a population study, *Am J Hum Genet*, 1988; 42: 677-693
11. Barlow – Stewartand K & Burnett L, Ethical considerations in the use of DNA for the diagnosis of diseases, *Clinical Biochemistry*, 2006; 27: 53-61
12. Bartels D.M., LeRoy B.S., McCarthy P., Caplan A.L., Nondirectiveness in genetic counselling: a survey, *American Journal of Medical Genetics*, 1997; 72: 172-179
13. Bazopoulou – Kyrkanidou E, Genetic concepts in Greek literature from the eighth to fourth century B.C, *Human Genetic*, 1992;88:500-507
14. Beauchamp T, Childress J, Principles of biomedical ethics, 4th ed, Oxford U.P., New York: 1994
15. Berg, P, Dissections and reconstructions of genes and chromosomes, *Science*, 1981; 213: 302
16. Boeger H et al, *Structural basis of eukaryotic gene transcription*, *FEBS Lett*, 2005 Feb 7; 579(4):899-903
17. Beatrice Godard, Leo ten Kate, Gerry Evers-Kieboom, and Segolene Ayme, Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies, *Eur J of Hum Genet* 2003 Dec; 11 Suppl 2:S49-87
18. Bertram L, Tanzi R, The genetic epidemiology of neurodegenerative disease, *J Clin Invest.* 2005 Jun; 115(6):1449-57
19. Bellini M, Biagi S, Stasi C, Costa F, Mumolo M. G, Ricchiuti A, Marchi S, Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy, *World J Gastroenterol* 2006 March 28; 12(12): 1821-1828
20. Bosc CL, All God's mistakes: genetic counseling in a pediatric hospital, London: University of Chicago Press, 1992
21. Bowen DJ, Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights, *Journal of Clinical Pathology: Molecular Pathology*, 2002 Feb; 55(1):1-18
22. British Medical Association, Consent, rights and choices in health care for children and young people, BMJ Books, London, 2003



23. Buchanan A.K. & Brock D.W., *Deciding for others: the ethics of surrogate decision making*, Cambridge University Press, Cambridge: 1989
24. Burgess M., Laberge M., Knoppers B. M., *Bioethics for clinicians: Ethics and genetics in medicine*, Canadian Medical Association Journal, 1998; 158(10): 1309-1313
25. Burke B.C, Zonno C, Farrell J, Ingham C, Larson F, Lavochkin M, Mulcahy E, *Understanding genetics: A new England guide for patients and health professionals*, Needham, 2007; 26-27
26. Burley J. & Harris J., *A companion to genetics*, Blackwell Publishers, U.S.A., 2002
27. Ciarleglio L, Benett R, Williamson J, Mandell J and Marks J, *Genetic counseling throughout the life cycle*, 2003; 112: 1280-1286
28. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, Martinez de Esteban JP, Ferrando J, Zabala S, Almagro F, Gimeno JA, Masana L, Pocovi M. *Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia*, *Am J Cardiol.* 2008 Nov ; 102(9):1187-93
29. Clark D.P, *Molecular Biology*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, Boston 2005; 2,63
30. Crow W.E, Crow F.J, *Genetics*, 2002 Jan; 160:1-4
31. Codori A.M, Brandt J., *Psychological costs and benefits of predictive testing for Huntington's disease*, *Am J Med Genet*, 1994; 54:174-184
32. Cooper G.M, Hausman, R.E, *The Cell, A molecular Approach*, : ASM Press ; Sunderland, Mass. : Sinauer Associates Washington, D.C 2007 ; 171-173
33. Creizel A., Metneki J., Osztrovics M., *Evaluation of information – guidance genetic counseling*, *Journal of Medical Genetics*, 1981; 8: 91-98
34. Council of International Organizations of Medical Sciences: *The Declaration of Inuyama*, *Bulletin of Medical Ethics*, 1991; 67:8-9.
35. Council of Regional Networks for Genetic Services, *Guidelines for Clinical Genetic Services for the Public's Health*, 1st Edition, Atlanta 1997
36. Cunniff C; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. *Prenatal screening and diagnosis for pediatricians*, *Pediatrics*, 2004 Sep; 114(3):889-94
37. Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, Schneider C, Koch MC, Beilman GJ, Harrison AR, Dalton JC, Ranum LP. *Myotonic*



- dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology*. 2003; 60: 657–64.
38. Dimauro S, Davidzon G, Mitochondrial DNA and disease, *Annals of medicine*, 2005; 37(3):222-32
39. Drezner MK. PHEX gene and hypophosphatemia, *Kidney International*, 2000 Jan; 57(1):9-18
40. Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN, Chan AS, Ho AW, Ting NT, Oosterwijk JC, Ober C, Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, Dunn P.M, Gregor Mendel, OSA (1822–1884), Founder of scientific genetics, *Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F537–F539
41. Dubblecco, R, A turning point in cancer research: Sequencing the human genome, *Science*, 1986; 231: 1055-1056
42. Dworkin G., *The Theory and the Practice of Autonomy*, Cambridge, Cambridge University Press, 1988
43. Elger BS, Harding TW, Should cancer patients be informed about their diagnosis and prognosis? Future doctors and lawyers differ, *Journal of Medical Ethics* 2002; 28:258–265
44. Emery A, Watt M & Clack E, Social effects of genetic counseling, *British Medical Journal*, 1973; 724-726
45. Emery I., Raeburn J., Skinner R., Holloway S., Lewis E., Prospective study of genetic counselling, *British Medical Journal*, 1979; 1: 1253-1261
46. Evelyn Fox Keller, *The century of the gene*, Harvard University Press,, London 2000; 25-27
47. Evans D.G, Neurofibromatosis 2, GeneReviews, University of Washington, Seattle, 2009, Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=nf2>
48. Ferry, J, Working draft of human genome available by June, *Lancet*, 2000; 355: 1337
49. Felix de la Cruz, Cho Sechin, Hoyme H E. Molecular genetic testing in pediatric practice: A subject Review. American Academy of Pediatrics , Committee on Genetics. *Pediatrics* 2000 ; 106:1494-7
50. Foltynie T, Sawcer S, Brayne C, Barker R A, The genetic basis of Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:363–370



51. Fry A., Campbella H., Gudmundsdotti H., Rush R., Porteousb M., Gormanc D. & Cull A., GPs' views on their role in cancer genetics services and current practice, *Family Practice*, Oxford University Press, 1999; 16 (5): 468-474
52. Fulda K.G., Lykens K., Ethical issues in predictive genetic testing: a public health perspective, 2006; 32: 143-147
53. Gardiner P., A virtue ethics approach to moral dilemmas in medicine, *Journal of Medical Ethics*, 2003; 29: 297-302
54. Gelehrter D.T, Collins S.F, *Principles of medical genetics*, Williams & Wilkins, Baltimor 1998; 1-2.,3,26
55. Gatewood JD et al. Sex chromosome complement and gonadal sex influence aggressive and parental behaviors in mice. *The Journal of Neuroscience*, 2006 Feb 26(8):2335–2342
56. Gandhi S, Wood NW, Molecular pathogenesis of Parkinson's disease, *Human Molecular Genetics*, 2005; 14(18): 2749–2755
57. Geller G., Bernhardt B., and Holtzman N., The Media and Public Reaction to genetic Research, *JAMA*, 2002; 287(6): 773
58. GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright: University of Washington, Seattle. 1993 – 2009; Available at <http://www.genetests.org>. Accessed 1 June 2009
59. Gillham W.N, Evolution by Jumps: Francis Galton and William Bateson and the Mechanism of Evolutionary Change, *Genetics*, 2001 Dec; 159:1383-1392
60. Gillon R, Genetic counseling, confidentiality and the medical interests of relatives, *Journal of Medical Ethics*, 1988; 14: 171-172
61. Gilbar R., The Status of the Family in Law and Bioethics: the Genetic Context, Aldeshot, Ashgate, 2005; 5-9, 25-29, 231
62. Gilbar, R., Communicating Genetic Information in the Family: the Familial Relationship as the Forgotten Factor, *Journal of Medical Ethics*, 2007; 33: 390-393
63. Goldie J., Schwartz L, Morrison J, Whose information is it anyway? Informing a 12-year-old patient of her terminal prognosis, *Journal of Medical Ethics*, 2005; 31: 427-434
64. Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Zarranz JJ, Velasco F, Garamendi I, Pérez T, Tijero, Monozygotic Twins Suffering from Huntington's Disease Show



- Different Cognitive and Behavioural Symptoms *B.Eur Neurol.* 2007;57(1):26-30
65. Godard B, Kaariainen H, Kristoffersson U, Tranebjaerg L Coviello D, Ayme S, Provision of genetic services in Europe: current practices and issues, *European Journal of Human Genetics* ,2003;11(2): 13–48
66. Grodin M.A, Children as research subjects, Oxford University Press, New York: 1994
67. Grol R., Wensing M., Mainza J., Ferreirab P., Hearnshawc H., Hjortdahld P., Olesena F., Ribackee M., Spenserf T., Szécsényi J., Patients' priorities with respect to general practice care: an international comparison, *Family Practice*, Oxford University Press, 1999; 16(1): 4-11
68. Halla D, A, Howarda K, Hagermanb R, Leeheya M.A, Parkinsonism in *FMRI* premutation carriers may be distinguishable from Parkinson disease, *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Feb; 15(2):156-9
69. Hallowell N., Foster C., Eeles R., Ardern-Jones A., Murday V, Watson M., Balancing autonomy and responsibility: the ethics of generating and disclosing genetic information, *Journal of Medical Ethics*, 2003; 29: 74-83
70. Harper P, Practical Genetic Counseling, 6th ed, Arnold, London, 2004
71. Harrison A., Al-Saadi A, Al-Kaabi ASO et al, Should doctors inform terminally ill patients? The opinions of nationals and doctors in thw United Arab Emirates, *Journal of Medical Ethics*, 1997; 23: 101-107
72. Higs R. On telling patients the truth, In: Kuhse H, Singer P, *Bioethics: an anthology*. Blakwell Publ, 1999
73. Hirschhorn N.J, Lohmueller K, et al, A comprehensive review of genetic association studies, *Genetics in Medicine*, 2002 Mar- Apr; 4(2):45-61
74. Hoffe A.P *Medical molecular genetic*, Fence Creek Publishing, Connecticut 1998;2
75. Holand JC, Geary N, Marchini A, Tross S., An International survey of physicians attitudes and practices in regard to revealing the diagnosis of cancer, *Cancer Invest*, 1987; 5:151–154
76. Houshman M, Mitochondrial DNA mutations, Pathogenicity and Inheritance, *Iranian Journal of Biotechnology*, 2003 Jan; 1(1):1-18



77. <http://www.genecards.org> (an academic website of the Weizmann Institute of Science)
78. Huggins M., Bloch M., Kanani S., Quarrell O.W., Theilman J., Hedrick A., Dickens B., Lynch A., Hyden M., Ethical and legal dilemmas arising during predictive testing for adult-onset disease: The experience of Huntington Disease, *American Journal of Human Genetics*, 1990; 47: 4-12
79. just X-linked, *American journal of medical genetics*, 2004 Aug 30; 129A(2):136-43
80. Jorde, Carey, Bamshad, White, *Medical Genetics*, 2nd Edition, Mosby Publications, St. Louis, 1999; page 2
81. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL, *Medical Genetics*, Mosby, St. Louis 1999; 102
82. Kalat J, Βιολογική Ψυχολογία, τόμ. Α, Έλλην, Αθήνα, 1995; 296-301, 301-302
83. Kalat J, Βιολογική Ψυχολογία, τόμ. Β, Έλλην, Αθήνα, 1995; 482-485
84. Kanavakis E, Traeger-Synodinos J, Preimplantation genetic diagnosis in clinical practice *J. Med. Genet.* 2002; 39:6-11
85. Karp G, *Cell and Molecular Biology*, Concepts and Experiments, 5th Edition, John Wiley & Sons, New York 2008; 399
86. Kartsaki E, Spanaki C, Tzagournissakis M, Petsakou A, Moschonas N, MacDonald M, Plaitakis A, Late-onset and typical Huntington disease families from Crete have distinct genetic origins, *Intern J Mol Medic* 2006;17: 335-346
87. Kernich CA. Huntington disease *Neurologist*, 2008 Nov;14(6):399-400
88. Kitcher P, Οι ζωές που έρχονται. Η γενετική επανάσταση και οι ανθρώπινες δυνατότητες, 2000; 86
89. Klein C, Lohmann-Hedrich K. Impact of recent genetic findings in Parkinson's disease, *Curr Opin Neurol*, 2007 Aug; 20(4):453-64
90. Klein D., Wyss D., Retrospective and follow-up study of approximately 1.000 genetic consultations, *J Genet H*, 1977; 25: 47-57
91. Klug S.W, Cummings R.M, *Genetics: a Molecular Perspective*, Upper Saddle River: Prentice Hall 2003; 2-4
92. Klug S.W, Cummings R.M, *Genetics: a Molecular Perspective*, Upper Saddle River: Prentice Hall 2003; page: 224



93. Koonin E.V, Darwinian evolution in the light of genomes, *Nucleic Acids Research*, 2009; Vol. 37(4): 1011-1034
94. Kurihara T, New classification and treatment for myotonic disorders, *Intern med*, 2005 Oct; 44(10):1027-32
95. Lacroix M, Nycum G, Gorard B, Knoppers B. M., Should physicians warn patients' relatives of genetic risks?, *Canadian Medical Association Journal*, 2008; 178(5): 593-595
96. Leonard C, Chase G, Clilds B, Genetic Counselling. A consumers' view, *N.E.J.M.*, 1972;9: 433-439
97. Lodish, Berk, Kaiser, *Molecular Cell Biology*, 6th Edition, Freeman publications, New York 2008: pages 257-258
98. Losos JB, Mason KA, Singer SR, Raven PH, Johnson JB, *Biology*, McGraw-Hill Publications , Boston 2008; 238-239
99. Lee MJ, Stephenson DA Recent developments in neurofibromatosis type 1, *Current Opinion in Neurology*, 2007 Apr; 20(2):135-41
100. Lesage S, Brice, A Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors, *Human Molecular Genetics*, 2009;18(1): R48-R59
101. Longman C, Myotonic dystrophy, *J R Coll Physicians Edinb* 2006; 36:51-55
102. Lotz B. P, Van Der Meyden C. H, Myotonic Dystrophy – A genealogical study in the northern Transvaal, *S Afr Med J*, 1985 May 17; 67(20):812-4
103. Mader Sulvia S, *Biology*, 6th Edition, McGraw-Hill publication, Dubuque, USA 1998; page: 172, 176-177, 180-182
104. Magee A C, Hughes A E, Kidd A, Lopez de Munain A, Cobo A M, Kelly K, Dean J, Nevin N C, Reproductive counselling for women with myotonic dystrophy, *J Med Genet* 2002; 39(3):e15
105. Maillot F, Crenn P, *Rev Neurol*, 2007 Oct; 163(10):897-903
106. Marais David, Familial Hypercholesterolaemia, *Clin Biochem Rev*, 2004 Feb ;25(1):49-68
107. Marisio S, Carmichael J, Korolchuk V, Chen CW, Saiki S, Rose C, Krishna G, Davies JE, Ttofi E, Underwood BR, Rubinsztein DC. Huntington's



- disease: from pathology and genetics to potential therapies, *Biochem J.* 2008 Jun 1; 412(2):191-209
108. Marteau T., Drake H., Reid M., Feijoo M., Soares M., Nippert I., Nippert P., Babrow M., Counseling following diagnosis of fetal abnormality: A comparison between German, Portuguese and U.K. geneticists, *European Journal of Human Genetics*, 1994; 2: 96-102
109. Marteau T & Croyle R, Psychological responses to genetic testing, *British Medical Journal*, 1998; 319: 693-696
110. Marteau T & Croyle R, Psychological responses to genetic testing, *British Medical Journal*, 1998; 319: 693-696
111. Martorell L, Monckton DG, Sanchez A, Lopez De Munain A, Baiget M. Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation. *Neurology*, 2001; 56: 328-35
112. Mason J.K., McCall-Smith R.A & Laurie G.T., *Law and Medical Ethics*, London, Butterworths, 2002
113. McPherson E. Genetic diagnosis and testing in clinical practice *Clinical Medicine & Research*, 2006 Jun; 4(2):123-9
114. Messiaen L, Riccardi V, Peltonen J, Maertens O, Callens T, Karvonen L, Leisti E-L, Koivunen J, Vandenbroucke I, Stephens K, Pöyhönen M, Independent NF1 mutations in two large families with spinal neurofibromatosis, *Journal of Medical Genetics* 2003; 40:122-126
115. Michie S, Marteau T & Bobrow M, Genetic counseling: the psychological impact of meeting patients' expectations, *Journal of Medical Genetics*, 1997; 34: 237-241
116. Michie S., Bron F., Bobrow M., Marteau T., Nondirectiveness in genetic counseling: An empirical study, *American Journal of Human Genetics*, 1997 (a); 60: 40-47
117. Minoru Yasuda, Kiyoshi Maeda, Mamoru Hashimoto, Hikari Yamashita, Yoshitaka Ikejiri, Thomas D. Bird, Chikako Tanaka; Gerard D. Schellenberg, A Pedigree With a Novel Presenilin 1 Mutation at a Residue That Is Not Conserved in Presenilin 2, *Arch Neurol*, 1999; 56: 65-69)
118. Minuchin S., *Families and Family Therapy*, Cambridge, Harvard University Press, 1974; 47-48



119. Miyata H., Takahasi M., Saito T., Tachimori H., Kai I., Disclosure preferences regarding cancer diagnosis and prognosis: to tell or not o tell?, 2005; 31:447-451
120. Mizuno Y, Hattori N, Kubo S, Sato S, Nishioka K, Hatano T, Tomiyama H, Funayama M, Machida Y Mochizuki H, Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease, *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2008 Jun 27; 363(1500):2215-27
121. Modell S.M. & Citrin T., Ethics instruction in an issues oriented course on public health genetics, *Health Educ Behav*, 2002; 29: 43-60
122. Monteneiro de Pina Neto J, Genetic Counseling, *Journal de Pediatria*, 2008; 84(4):20-26
123. Motulsky Vogel, Human Genetics- Problems and Approaches, 3rd Edition, Springer Publications, Berlin 1997;138
124. Motulsky Vogel, Human Genetics- Problems and Approaches, 3rd Edition, Springer Publications, Berlin 1997; 44, 69-71, 142, 246, 313, 350, 505,
125. Moutsopoulos L, Truth telling to the patients, *Medicine and Law*, 1984
126. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Kalaidopoulou O, Vlachos L., The families' evaluation on management, care and disclosure for terminal stage cancer patients. *BMC Palliat Care*, 2002; 1:3
127. National Society of Genetic Counselors, Code of Ethics, *Journal of Genetic Counseling*, 1991; 1: 41-43
128. Nitschke R., Meyer W.H., Sexauer C.L. et al., Care of terminally ill children with cancer, *Med Pediatr Oncol*, 2000; 34: 268-270
129. Pankratz ND, Wojcieszek J, Foroud T, Parkinson Disease Overview, GeneReviews, University of Washington, Seattle, 2007, Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=parkinson-overview#parkinson-overview>
130. Parker, M. & Lucassen M. A., Genetic Information: a Joint Account, *British Medical Journal*, 2004; 329: 165-167
131. Parker M., Public Deliberation and Private Choice in Genetics and Reproduction, *Journal of Medical Ethics*, 2000; 26: 160-162



132. Pellegrino E.D. & Thomasma D. C., *The virtues in medical practice*, Oxford University Press, U.S.A.: 1993; 85-90
133. Pilnick A., What “most people” do: exploring the ethical implications of genetic counseling, *New Genetics and Society*, 2002; 21(3): 339-350
134. Pollard T, *Cell Biology*, Saunders , Philadelphia 2004; 235-237)
135. Post SG, Whitehouse PJ, Binstock RH, Bird TD, Eckert SK, Farrer LA, Fleck LM, Gaines AD, Juengst ET, Karlinsky H, Miles S, Murray TH, Quaid KA, Relkin NR, Roses AD, St George-Hyslop PH, Sachs GA, Steinbock B, Truschke EF, Zinn AB. The clinical introduction of genetic testing for Alzheimer's disease: an ethical perspective. *JAMA*. 1997; 277: 832–6.
136. Potter NT, Spector EB, Prior TW. Technical standards and guidelines for Huntington disease testing. *Genet Med*. 2004; 6: 61–5
137. Raffi M.S, Aisen P. S, Recent developments in Alzheimer's disease therapeutics, *BMC Medicine*2009; Feb 19;7:7
138. Rees A. Familial hypercholesterolaemia: underdiagnosed and undertreated, *Eur Heart J*. 2008 Nov; 29(21):2583-4
139. Revel M, *Genetic Counselling in: Proceedings of the International Bioethics Committee of Unesco*, 1995; 1
140. Roche I. M, *Molecular Diagnostics: For the Clinical Laboratorian*, 2nd Edition, Humana Press Inc, USA, 2005)
141. Ruhnke GW, Wilson SR, Akamatsu T, Kinoue T, Takashima Y, Goedstein Mk et al, Ethical decision making and patient autonomy, *Chest* 2000; 118:172–182
142. Russell J.P, *Genetics*, 5th Edition, California, Benjamin/Cummings 1998
143. Russell P.J, *Genetics*, 5th Edition, Benjamin/Cummings publications, California 1998; pages 50-52, 61, 88, 423, 429-430, 437-438
144. Sacchini D, Di Pietro ML, Spagnolo AG, *Genetic Screening: Benefits and Pitfalls*. In: *Ethics of Human Genetics: Challenges of the post- genomic era*, Ed: J Glasa, Bratislava, 2002.
145. Sack G.H Jr, *Medical Genetics*, McGraw-Hill, Health Professions Division, New York 1999



146. Saint-Jore B, Varret M, Dachet C, Rabès JP, Devillers M, Erlich D, Blanchard P, Krempf M, Mathé D, Chanu B, Jacotot B, Farnier M, Bonaïti-Péllié C, Junien C, Boileau C. Autosomal dominant type IIa Hypercholesterolemia : evaluation of the respective contributions of LDLR and ApoB gene defects as well as a third major group of defects, *Eur J Hum Genet*, 2000 Aug; 8(8):621-30
147. Salivan RJ, Menapace LW, White M., Truth telling and patient diagnoses, *Journal of Medical Ethics*, 2001; 27:192–197
148. Salloway S, Correia S. Alzheimer disease: time to improve its diagnosis and treatment, *Cleve Clin J Med*, 2009 Jan; 76(1):49-58
149. Shumm E.D, *Θεμελιώδεις Έννοιες στην Κλινική Μοριακή Βιολογία*, Μετάφραση: Τζαβάρας Θεόδωρος, Εκδόσεις Παρισιάνου, 1997; σελ: 31
150. Savage R., Armstrong D., Effect of a general practitioner' s consulting style on patients' satisfaction: a controlled study, *British Medical Journal*, 1990; 301: 968-970
151. Seale C., Communication and awareness about death: A study of a random sample of dying people, *Soc Sci Med*, 1991; 32:943–952
152. Seller M, Ethical aspects of genetic counseling, *Journal of medical ethics*, 1982; 8:185-188.
153. Soutar A.K, Naoumova R.P, Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007 Apr; 4(4):214-25
154. Squitieri F, Cannella M, Frati L Molecular medicine: predicting and preventing Huntington's disease. *Neurol Sci*. 2008 Sep; 29(4):205-7
155. Stirrat G.M., Gill R., Autonomy in medical ethics after O'neill, *Journal of Medical Ethics*, 2005; 31: 127-130
156. Sullivan D, Guidelines for the Diagnosis and Management of Familial Hypercholesterolaemia, *Heart Lung Circ*. 2007 Feb; 16(1):25-7
157. Surbone A., Truth telling to the patient, *JAMA*, 1992; 268: 1661-1662
158. Suthers G. K., Armstrong J, McCormack J, Trott D., Letting the family know: balancing ethics and effectiveness when notifying relatives about genetic testing for a familial disorder, *Journal of Medical Genetics*, 2006; 43: 665-670



159. Tanner M, Gancberg D, Di Leo A, Larsimont D, Rouas G, Piccart MJ, Isola J. Chromogenic in situ hybridization: a practical alternative for fluorescence in situ hybridization to detect HER-2/neu oncogene amplification in archival breast cancer samples. *Am J Pathol* 2000; 157:1467-72.
160. Thompson M.W, McInnes R.R, Willard H.F, *ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ*, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 2001; 1, 2, 3, 5-9, 15-32, 35-57, 59-61, 68, 70, 73, 75-76, 80-103, 118-122, 124- 126, 131-160, 161, 162, 215-216, 320-324, 333
161. Thomas B, Beal MF, Parkinson's disease, *Human Molecular Genetics*, 2007; 16(2):R183–R194
162. The National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force: Resta R, Biesecker B. B, Bennett R L, Blum S, Estabrooks Hahn S, Strecker M N, Williams J L, A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report, *Journal of Genetic Counseling*, 2006 April; 15(2): 77-83
163. Torpy JM, Burke AE, Glass RM., Neurofibromatosis, *JAMA*, 2008 Jul 16; 300(3):352
164. Tyler A. & Harper P. S., Attitudes of subjects at risk and their relatives towards genetic counseling in Huntington's chorea, *Journal of Medical Genetics*, 1983; 20: 179-188
165. Universal Declaration of the Human Genome and Human Rights, UNESCO. 1997
166. Valenza M, Cattaneo E, Cholesterol dysfunction in neurodegenerative diseases: is Huntington's disease in the list? *Prog Neurobiol* 2006 Nov; 80(4):165-76
167. Van den Boer – van den Berg H. & Maat – Kievit A, The whole truth and nothing but the truth, but what is the truth?, *Journal of Medical Genetics*, 2001; 38:39-42
168. Watson J, *Molecular Biology of the gene*, Pearson/Benjamin Cummings, San Francisco 2004; 7-8
169. Watts J.F, Hamilton-Craig I, Sullivan D.R, NICE Guidance on Familial Hypercholesterolaemia: *Heart Lung Circ*, 2009 Jun; 18(3):181-3)



170. Wehbe R., Spiridigliozzi G., Heise E., Dawson D., McConkie – Rosell A., When to tell and test for genetic carrier status: Perspectives of adolescents and young adults from fragile X families, *Am J Med Genet*, 2009; 1190-119
171. Weil J., Psychological genetic counseling in the post-nondirective era: a point of you, *Journal of Genetic Counseling*, 2003; 12(3): 199-211
172. Wertz D., Sorenson J.R., Client reactions to genetic counseling: self-reports of influence, *Clin Genet*, 1986; 30: 494-502
173. Wertz D., Fletcher J.C., Attitudes of genetic counselors: a multinational survey, *American Journal of Human Genetics*, 1988; 42: 592-600
174. Wertz D., No Consensus Worldwide, *The American Journal of Bioethics*, 2001; 1: (3)14-15
175. West R, Ethical aspects of genetic disease and genetic counselling, *Journal of medical ethics*, 1988; 14:194-197
176. Wertz D.C, Fletcher J.C, *Genetics and Ethics in Global Perspective*, Kluwer Academic Publishers, The Netherlands, 2004
177. WHO, Report of a WHO Meeting on ethical issues in medical genetics, Geneva, 1997 (www.who.int/ncd/hgn/hgnethic.htm)
178. Wimmer K, Yao S, Claes K, Kehrer-Sawatzki H, Tinschert S, De Raedt T, Legius E, Callens T, Beiglböck H, Maertens O, Messiaen L. Spectrum of single- and multiexon NF1 copy number changes in a cohort of 1,100 unselected NF1 patients. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006; 45: 265–76
179. Wolff G., Jung C., Nondirectiveness and genetic counseling, *Journal of Genetic Counseling*, 1995; 4: 3-25
180. Xie Li, Gong Qi-hua, Xie Zhi-guo, Liang Zong-min, Hu Zheng-mao, Xia Kun, Xia Jia-hui, Yang Yi-feng, Two novel mutations of the LDL receptor gene associated with familial hypercholesterolemia in a Chinese family, *Chin Med J*, 2007; 120(19): 1694-1699)
181. Yohay K. Neurofibromatosis types 1 and 2, *Neurologist*, 2006 Mar; 12(2):86-93
182. Zahedi F. & Larijani B., Medical genetic ethics, Islamic views and considerations in Iran, *Daru*, 2006; 48-55



Περίληψη

Γενετική είναι ο κλάδος της βιολογίας που μελετά τους μηχανισμούς και τις δομές της κληρονομικότητας, δηλαδή της μεταφοράς γενετικών χαρακτηριστικών από τους γονείς στους απογόνους. Η Γενετική παρουσιάζει μεγάλη ποικιλομορφία και διαχωρίζεται σε διάφορες κατηγορίες, μεταξύ των οποίων βρίσκεται η Ιατρική Γενετική. Η υποκατηγορία αυτή επικεντρώνεται στην ανάλυση της γενετικής βάσης μίας νόσου και στην εκτίμηση του κινδύνου επανεμφάνισης, δηλαδή του κινδύνου μία γενετική διαταραχή να προσβάλλει κι άλλα μέλη της οικογένειας.

Η ιστορία της Γενετικής και ειδικότερα της Ιατρικής Γενετικής χρονολογείται από τα προϊστορικά χρόνια και εκτείνεται έως σήμερα. Ένα από τα πιο σημαντικά πρόσφατα επιτεύγματά της αποτελεί η επιτυχής ολοκλήρωση του προγράμματος χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος. Ο όρος αυτός σημαίνει την εύρεση της συγκεκριμένης θέσης του μεταλλαγμένου γονιδίου πάνω στο χρωμόσωμα. Οι αρχικές σκέψεις για όλο το εγχείρημα τέθηκαν το 1984 και υλοποιήθηκαν στις 26/6/2000 ταυτόχρονα από ένα δημόσιο και ένα ιδιωτικό φορέα των Η.Π.Α.

Τα μέχρι σήμερα οφέλη από την παραπάνω επιστημονική προσπάθεια είναι ποικίλα. Ανάμεσα σε αυτά συγκαταλέγονται η ανίχνευση και η μελέτη των γονιδίων που συνδέονται με συγκεκριμένα νοσήματα, η διάγνωση γενετικών ασθενειών σε προκλινικό επίπεδο καθώς και ο καθορισμός του κινδύνου για μελλοντική εμφάνιση ενός γενετικού νοσήματος μέσω της χρήσης της μεθόδου της γενετικής εξέτασης.

Όσον αφορά τις γενετικές εξετάσεις, σύμφωνα με την σύμβαση του Οβιέδο επιτρέπονται να διενεργούνται κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις. Συγκεκριμένα, πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο για λόγους υγείας ή έρευνας, με την συναίνεση του ενδιαφερόμενου ατόμου και με την προϋπόθεση παροχής κατάλληλης γενετικής συμβουλευτικής.

Εξαιτίας του θέματος της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας, θα γίνει εστίαση στην τρίτη προϋπόθεση, δηλαδή στην λειτουργία, στην δομή αλλά και στις βιοηθικές διαστάσεις των υπηρεσιών γενετικής συμβουλευτικής. Όμως, λαμβάνοντας υπόψη ότι η πλειοψηφία των ερευνητών μέχρι σήμερα έχει ασχοληθεί με τις



αντίστοιχες υπηρεσίες για γενετικά νοσήματα όπως χρωμοσωματικές διαταραχές (σύνδρομο Down) ή πολυπαραγοντικά νοσήματα (στεφανιαία νόσος, καρκίνος), στην παρούσα εργασία θα επικεντρωθούμε στις υπηρεσίες γενετικής συμβουλευτικής για όψιμα εμφανιζόμενα κληρονομικά νοσήματα.

Με τον όρο «όψιμα εμφανιζόμενα κληρονομικά νοσήματα» αναφέρονται οι ασθένειες που δεν εκδηλώνονται με τη γέννηση ενός παιδιού, αλλά συνήθως εμφανίζονται τα κλινικά τους σημεία σε νεαρή ενήλικη ή και ωριμότερη ηλικία. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η χορεία του Huntington, η οικογενής υπερχοληστερολαιμία, η νόσος του Alzheimer, η νόσος του Parkinson, η νευροϊμάτωση και η μυοτονική δυστροφία. Κοινά χαρακτηριστικά γνωρίσματα αυτών των νοσημάτων είναι η μη ίαση, η εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων κατά την τρίτη ή την τέταρτη δεκαετία ζωής του ατόμου γεγονός που του επιτρέπει να απολαύσει έως τότε μία φυσιολογική ζωή, ότι αποτελούν μονογονιδιακές παθήσεις με υψηλά ποσοστά κληρονομικότητας καθώς και ότι υπάρχει αντίστοιχη προσυμπτωματική γενετική εξέταση που αποκαλύπτει με βεβαιότητα εάν θα νοσήσει μελλοντικά το ενδιαφερόμενο άτομο.

Όσον αφορά την γενετική συμβουλευτική, έχουν προταθεί διάφοροι ορισμοί. Σε αυτό το σημείο θα αναφερθεί ενδεικτικά αυτός που προτείνει η Οικουμενική Διακήρυξη για τα Γενετικά Δεδομένα του Ανθρώπου, σύμφωνα με την οποία «γενετική συμβουλευτική είναι μία διαδικασία, που λαμβάνει χώρα πριν και μετά την γενετική εξέταση, με σκοπό να εξηγηθούν οι πιθανές συνέπειες των ευρημάτων μίας γενετικής εξέτασης ή ενός γενετικού ελέγχου, τα πλεονεκτήματα και οι κίνδυνοι αυτών καθώς και όπου είναι εφαρμοστέο να υποστηριχθεί το άτομο ώστε να μπορέσει μακροπρόθεσμα να διαχειριστεί τις επιπτώσεις».

Όπως προκύπτει από την ανασκόπηση των συστημάτων υγείας και των υπηρεσιών γενετικής συμβουλευτικής της Αγγλίας, των Η.Π.Α, της Ελλάδας και της Κύπρου, οι υπηρεσίες αυτές διακρίνονται σε πρωτοβάθμιες και δευτεροβάθμιες, ενώ η γενετική συμβουλευτική κατηγοριοποιείται σε παιδιατρική που αφορά νεογνά, βρέφη και παιδιά, σε συμβουλευτική ενηλίκων που σχετίζεται με την προσυμπτωματική διάγνωση και είναι το επίκεντρο της παρούσας μελέτης και σε προγεννητική στην οποία προσέρχονται ζευγάρια πριν και μετά τον προγεννητικό ή

τον προεμφυτευτικό έλεγχο. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα των συγκεκριμένων υπηρεσιών μπορεί να αξιολογηθεί με βάση αφενός το βαθμό κατανόησης της πληροφορίας από τον συμβουλευόμενο (ανεπαρκής εκπαίδευση, χαμηλό νοητικό πηλίκο ατόμου) και αφετέρου από τον τρόπο που χρησιμοποιείται η πληροφορία από το ενδιαφερόμενο άτομο (θρησκευτικές πεποιθήσεις, ανάπτυξη μηχανισμού άμυνας της άρνησης).

Η χρήση των υπηρεσιών γενετικής συμβουλευτικής για όψιμα εμφανιζόμενα κληρονομικά νοσήματα έχει νομικές διαστάσεις καθώς και επιφέρει ηθικές και κοινωνικές επιπτώσεις. Όσον αφορά το σχετικό νομικό καθεστώς, παρατηρείται διεθνές και ελληνικό νομικό πλαίσιο, με το δεύτερο να υστερεί αριθμητικά έναντι του πρώτου. Σχετικά με τα ηθικά ζητήματα, τα κυριότερα που ανακύπτουν στην διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής και ενημέρωσης σχετίζονται με:

1. Την αποκάλυψη της αλήθειας στον συμβουλευόμενο
2. Την εχεμύθεια του γενετικού συμβούλου και
3. Την μη κατευθυντικότητα του συμβούλου.

Εάν και τις προηγούμενες δεκαετίες ο γιατρός δεν ανακοίνωνε την αλήθεια στους ασθενείς επειδή ήθελε να μην τους ταραξεί ψυχολογικά και λάμβανε μόνος του αποφάσεις για την υγεία τους, τα τελευταία χρόνια αυτή η πατερναλιστική τακτική έχει εγκαταλειφθεί από την ιατρική κοινότητα. Έτσι, οι γιατροί έχουν καθήκον να ενημερώνουν το ενδιαφερόμενο άτομο για την κατάσταση της υγείας του και το αποτέλεσμα της γενετικής εξέτασης. Η γνωστοποίηση, όμως, της γενετικής αλήθειας εγείρει διάφορα διλήμματα, όπως εάν πρέπει να γνωστοποιείται και στους ανηλίκους που έχουν την προδιάθεση μελλοντικά να νοσήσουν ή ποιο γενετικό μήνυμα πρέπει να μεταδίδει ο σύμβουλος στο άτομο όταν το γενετικό αποτέλεσμα είναι διφορούμενο.

Όσον αφορά την εχεμύθεια, το ιατρικό απόρρητο αποτελεί υποχρέωση του συμβούλου και τηρείται και για τις γενετικές πληροφορίες αφού και αυτές εμπίπτουν στην κατηγορία των ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων. Σε αυτό το σημείο, όμως, εγείρεται το θέμα της αρχής της εμπιστευτικότητας καθώς μέσω της

προσυμπτωματικής εξέτασης συλλέγονται στοιχεία τα οποία να μην αφορούν την μελλοντική κατάσταση της υγείας του εξεταζόμενου ατόμου, αλλά συγχρόνως μπορεί να έχουν σημασία και για τρίτους, όπως για τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειάς του. Προκύπτει, λοιπόν, το βιοηθικό ζήτημα εάν η γενετική πληροφορία ανήκει μόνο στο άτομο ή και στους συγγενείς του. Για να προσεγγιστεί το συγκεκριμένο δίλημμα γίνεται αναφορά στην «σχεσιακή» αντίληψη της αυτονομίας του ασθενή, στο μοντέλο που εφαρμόζεται στην Αυστραλία καθώς και σε διάφορες ηθικές θεωρήσεις (δεοντοκρατικές, ωφελμιστικές, θεωρία των τεσσάρων αρχών, θεωρία των αρετών). Όπως και να έχει, όμως, την τελική απόφαση για το εάν θα αποκαλυφθεί ή όχι η γενετική αλήθεια στην οικογένεια την λαμβάνει το άτομο.

Τέλος για να επιτευχθούν οι στόχοι της γενετικής συμβουλευτικής κρίνεται απαραίτητη από τον σύμβουλο η εφαρμογή της αρχής της μη κατευθυντικότητας και της ουδετερότητας καθώς μόνο έτσι εξασφαλίζεται το δικαίωμα αυτοκαθορισμού του συμβουλευόμενου ατόμου και ενισχύεται η ενήμερη συγκατάθεση. Στην κλινική πράξη, όμως, είναι δύσκολο να εφαρμοστεί απόλυτα η μη κατευθυντική στάση του ειδικού, γεγονός που δημιουργεί προβληματισμούς.

Επομένως, στόχος της παρούσας μελέτης είναι να αναδείξει ότι η γενετική συμβουλευτική, πέρα από το ότι αποτελεί μία διαδικασία επικοινωνίας, καθίσταται και μία τέχνη, δηλαδή η τέχνη της αμεροληψίας, η τέχνη του σεβασμού στα δικαιώματα των συμβουλευόμενων και η τέχνη της παροχής υποστήριξης.