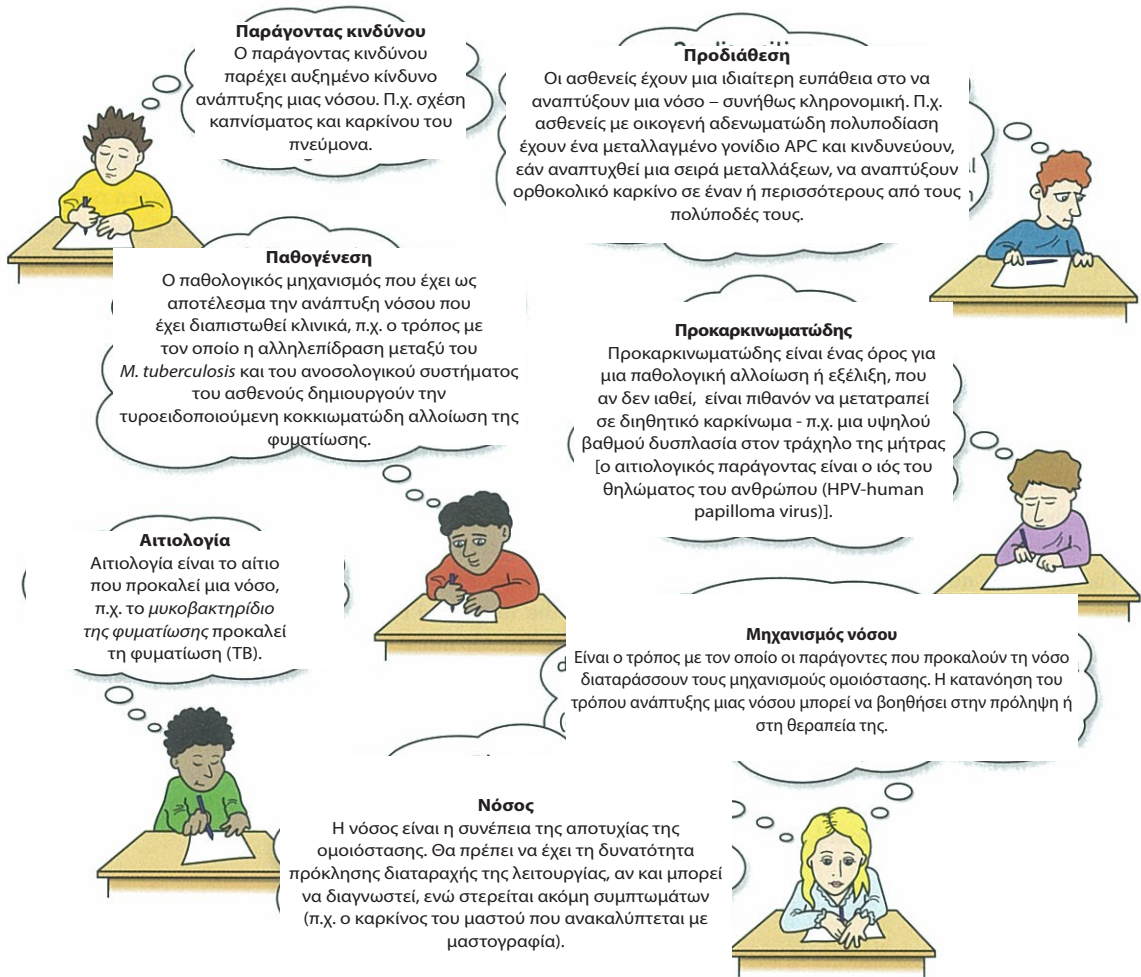


Εικόνα 1 Η νόσος εμφανίζεται όταν αποτυγχάνει η ομοιοστάση: (α) οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί αποκαθιστούν την ισορροπία· (β) ορισμένοι ομοιοστατικοί μηχανισμοί στη λοβώδη πνευμονία (πράσινα σικτά βέλη = ομοιοστατικοί μηχανισμοί).



Εικόνα 2 Μην μπερδεύετε με την ορολογία!

ματική. Μπορεί επίσης να ιαθεί, μέσω των φυσιολογικών λειτουργιών του σώματος, έτσι ώστε να μην προκληθεί μόνιμη βλάβη.

Ας πάρουμε το παράδειγμα της λοβώδους πνευμονίας (βλέπε κεφάλαιο 4) και ας παρουσιάσουμε ένα διάγραμμα που βοηθά να ερμηνεύσουμε τα διάφορα συστατικά της πορείας της νόσου (Εικόνα 1).

Στην απλούστερη μορφή, ένας ενδογενής ή εξωγενής παράγοντας (το αίτιο) δρα πάνω σε ένα κύτταρο, ιστό ή όργανο ή σε ολόκληρο το άτομο, προκαλώντας δομικές ή λειτουργικές μεταβολές και μια ανταπόκριση. Αν η προσαρμοστική ανταπόκριση είναι 100% επιτυχής, τότε η ομοιόσταση διατηρείται χωρίς να εμφανίζονται συμπτώματα ή σημεία. Αν είναι ανεπιτυχής, τότε εκδηλώνεται η νόσος και οι δομικές και λειτουργικές μεταβολές μπορεί

να έχουν αντίκτυπο σε ένα άλλο κύτταρο, ιστό ή όργανο, προκαλώντας ένα άλλο σύνολο αντιδράσεων. Έτσι στη λοβώδη πνευμονία, ο εξωγενής παράγοντας είναι το μικρόβιο *πνευμονιόκοκκος* που προσβάλλει τον πνεύμονα. Αυτό διεγείρει μια οξεία φλεγμονώδη ανταπόκριση που μπορεί να προκαλέσει τις δομικές αλλοιώσεις της πύκνωσης και τις λειτουργικές αλλοιώσεις της μειωμένης μεταφοράς αερίων στις κυψελίδες.

Ο ασθενής *υποφέρει* από βήχα, δύσπνοια ακόμη και αιμόπτυση (βήχας με αίμα). Ο ιατρός μπορεί να διαπιστώσει τα *σημεία* των μειωμένων αναπνευστικών κινήσεων, μια περιοχή που παρουσιάζει αμβλύτητα στην επίκρουση και έλλειψη διαφάνειας στις ακτίνες Χ, που ανταποκρίνονται στην πνευμονική πύκνωση. Όμως αυτό δεν αποτελεί το τέλος της περίπτωσης.



Εικόνα 1.5 Αξονική CT σάρωσης δείχνει μια μάζα των μαλακών ιστών που ξεκινάει από την οροφή της ουροδόχου κύστης (γαλάζια βέλη). Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους κύριους ενόχους για την ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Ορισμένα επαγγέλματα, όπως του οδηγού λεωφορείων και της εργασίας με καουτσούκ, σχετίζονται επίσης με έκθεση σε τοξίνες, όπως η βενζιδίνη και η 2-ναφθυλαμίνη, οι οποίες ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

ο συνδυασμός της βλάβης των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων, της υποξίας και της αυξημένης συγκέντρωσης αιμοπεταλίων συμβάλλει στη δημιουργία και εξέλιξη της αθηρωματώδους πλάκας. Ο εκτιμώμενος αριθμός για τους θανάτους που σχετίζονται με το κάπνισμα παγκοσμίως είναι μεγαλύτερος από 4 εκατομμύρια και, δυστυχώς, παρά τα μέτρα εκπαίδευσης και δημόσιας υγείας, ο αριθ-

μός των ατόμων που καπνίζουν συνεχίζει να μεγαλώνει (Εικόνα 1.7).

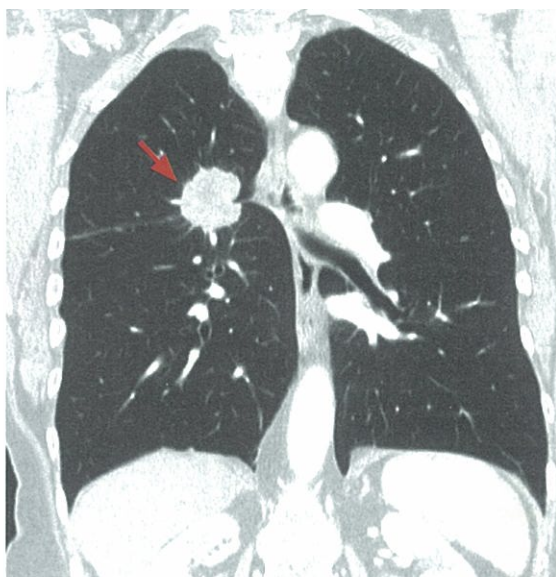
ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΑΜΙΑΝΤΟ

Ο αμίαντος είναι ένα κρυσταλλικό πυριτικό υλικό που εξορυσσόταν για αιώνες και χρησιμοποιείτο ως οικοδομικό μονωτικό υλικό, εξαιτίας των πλεονεκτικών φυσικών ιδιοτήτων του. Η εξόρυξη και εισπνοή των ινών αμιάντου έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας ποικιλίας νόσων στον πνεύμονα, με κατάληξη το θάνατο ή την σημαντική ανικανότητα (Εικόνα 1.8). Ο αμίαντος έχει απαγορευτεί πλέον σε πολλές χώρες.

Στην κατηγορία των χημικών αιτιών έχουμε περιλάβει τα φάρμακα. Αυτό πράγματι ισχύει όταν αναλογιζόμαστε την κατάχρηση φαρμάκων (π.χ. αμφεταμίνες) ή τη σκόπιμη λήψη φαρμάκων. Είναι όμως πιο περίπλοκο, όταν σκεφτόμαστε τις «παρενέργειες» των φαρμάκων. Αυτές είναι πολύ σημαντικές, επειδή όλες οι θεραπείες έχουν κάποιες ανεπιθύμητες παρενέργειες και οι ασθενείς συχνά βρίσκονται αρκετούς διαφορετικούς τύπους φαρμακευτικής αγωγής. Οι λεπτομέρειες όμως είναι εκτός του σκοπού αυτού του βιβλίου και έτσι εδώ θα δώσουμε απλώς έμφαση σε ορισμένα παραδείγματα στα σχετικά κεφάλαια (Εικόνα 1.9).

Πίνακας 1.2 Συνέπειες από ορισμένα συστατικά του καπνού των τσιγάρων

Συστατικό	Δράση
Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες	Καρκινογόνα
Βενζοπυρένια	Καρκινογόνα
Νιτροζαμίνη	Καρκινογόνα
Οξειδία αζώτου	Καταστροφή κροσσών και ερεθισμός βλεννογόνου
Formaldehyde	Καταστροφή κροσσών και ερεθισμός βλεννογόνου
Μονοξειδίο του άνθρακα	Ελαττώνει την απελευθέρωση οξυγόνου στους ιστούς
Νικοτίνη	Διεγείρει τους λεμφαδένες και την εξέλιξη του όγκου



Εικόνα 1.6 Στεφανιαία CT σάρωσης που δείχνει μια θεωρούμενη ως μάζα αλλοίωση στο δεξιό άνω λοβό. Ένα πρωτοπαθές καρκίνωμα του πνεύμονα.



Κλινική περίπτωση: βήχοντας αίμα

Μια γυναίκα 64 ετών παρουσιάζεται στο γενικό γιατρό της με ένα ιστορικό δύσπνοιας 3 μηνών και επεισοδίων αιμόπτυσης. Είναι γνωστό ότι έχει χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο (ΧΑΠ). Πιστεύει όμως ότι η δύσπνοιά της έχει επιδεινωθεί περισσότερο από ότι θα περίμενε κανονικά από τη ΧΑΠ. Η ίδια ανησυχεί επίσης για την αιμόπτυση.

Το προηγούμενο ιατρικό ιστορικό της περιλαμβάνει ΧΑΠ και υπέρταση. Η υπέρτασή της ρυθμίζεται από ένα αναστολέα του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης. Η ασθενής κάπνιζε από την ηλικία των 15 έως των 60 ετών (όταν έγινε η διάγνωση της ΧΑΠ) 15 τσιγάρα ημερησίως.

Η εξέταση του καρδιαγγειακού και κοιλιακού συστήματος δεν έδειξε τίποτα το αξιοσημείωτο. Υπάρχει μια μικρή μείωση στην έκταση της δεξιάς κατώτερης ζώνης του θώρακα. Ο ήχος επίκρουσης είναι ελαφρά εξασθενημένος και οι αναπνευστικοί ήχοι αντιστοιχούν αρκετά με αυτούς σε άλλες θέσεις.

Ερώτηση: Ποια διάγνωση πρέπει να σκεφθείτε;

Απάντηση: Σε μια ασθενή αυτής της ηλικίας, που είναι καπνίστρια ή πρώην καπνίστρια, και παρουσιάζεται με αιμόπτυση, το βρογχικό καρκίνωμα αποτελεί μια συγκεκριμένη πιθανότητα.

Ο γενικός γιατρός κανονίζει μια επείγουσα παραπομπή στην τοπική κλινική θώρακος, αλλά λαμβάνει ένα αίτημα για επίσκεψη στο σπίτι της 4 μέρες αργότερα. Η δύσπνοιά της έχει επιδεινωθεί και έχει τώρα ένα παραγωγικό βήχα με πράσινη απόχρωση. Πονάει κατά την αναπνοή στη δεξιά πλευρά του θώρακος της. Η εξέταση παρουσιάζει ελαττωμένη έκπτυξη της δεξιάς πλευράς του θώρακα, μεγαλύτερου βαθμού από ότι 4 ημέρες νωρίτερα. Ο ήχος επίκρουσης είναι εξασθενημένος στη δεξιά χαμηλότερη περιοχή, επίσης σε μεγαλύτερο βαθμό από την πρώτη εξέτασή της. Οι αναπνευστικοί ήχοι στη δεξιά κατώτερη περιοχή είναι ήσυχοι και έχουν την ποιότητα της βρογχικής αναπνοής. Οι αναπνευστικοί ήχοι σε άλλες θέσεις είναι φυσιολογικοί και στους δύο πνεύμονες.

Ερώτηση: Τι συμβαίνει και πως σχετίζονται όλα τα συμπτώματα της ασθενούς με την πιθανή διάγνωση;

Απάντηση: Τα περισσότερα από τα βρογχικά καρκινώματα αναπτύσσονται ως μάζες στους εγγύς βρόγχους, κοντά στην πύλη των πνευμόνων. Όπως και με άλλες δομές/όργανα με αυλό στο σώμα, αν αναπτυχθεί ένας όγκος, είτε από το βλεννογόνο που επαλείφει τον αυλό ή από τους βαθύτερους ιστούς, ο αυλός μπορεί να αποφραχθεί μερικά ή ολικά από το νεόπλασμα. Η στένωση ενός βρόγχου εμποδίζει τη ροή του αέρα περιφερικά από αυτόν τον αεραγωγό

μέσα και έξω από το αντίστοιχο τμήμα του πνεύμονα. Αν ο όγκος του πνεύμονα που έχει προσβληθεί είναι αρκετά μεγάλος, αυτό μπορεί να εκδηλωθεί ως δύσπνοια, ειδικά σε έναν ασθενή που έχει ΧΑΠ και έτσι και αλλιώς έχει περιορισμένη αναπνευστική λειτουργία. Σε ακραίες περιπτώσεις, η απόφραξη είναι πλήρης και προκαλεί κατάρρευση του τμήματος του πνεύμονα που έχει προσβληθεί. Τα ευρήματα της ασθενούς κατά την παρουσίασή της πιθανολογούν ένα στοιχείο κατάρρευσης.

Αν αποφραχθεί μια περιοχή του πνεύμονα, παρεμποδίζεται από αυτόν το πνεύμονα η απορροή βλήνης και άλλων εκκρίσεων του αεραγωγού. Τα στάσιμα υγρά αποτελούν ένα ευνοϊκό περιβάλλον για την ανάπτυξη μικροβίων που μπορεί να δημιουργήσουν αποικίες μικροβίων στο υγρό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη πνευμονίας στην αποφραγμένη περιοχή των πνευμόνων. Το ανοσολογικό σύστημα αντιδρά με μια οξεία φλεγμονώδη ανταπόκριση, με αποτέλεσμα τη δημιουργία πύου που αποβάλλεται με το βήχα με τη μορφή πυωδών πτυέλων.

Η αιμόπτυση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα δύο μηχανισμών: ένα βρογχικό καρκίνωμα εκτός από την ικανότητά του να αποφράσσει τον πνεύμονα, μπορεί να προκαλέσει εξέλκωση του βλεννογόνου και να διηθήσει βαθύτερες δομές. Αυτή η καταστροφή μπορεί να συνοδεύεται από μικρές ποσότητες αίματος. Η άλλη εξέλιξη που μπορεί να προκαλέσει αιμόπτυση είναι η δημιουργία ενός σπηλαίου. Τα κακοήθη νεοπλάσματα συχνά αναπτύσσονται γρήγορα και σε ορισμένες περιπτώσεις μεγαλώνουν πιο γρήγορα από την ικανότητά τους να αναπτύξουν ικανοποιητική νεοαγγείωση. Όταν συμβαίνει αυτό, νεκρώνεται τμήμα του όγκου και μπορεί να υποστεί σπηλαιοποίηση. Αυτή η καταστροφική κατάρρευση μπορεί να συνοδεύεται από αιμορραγία.

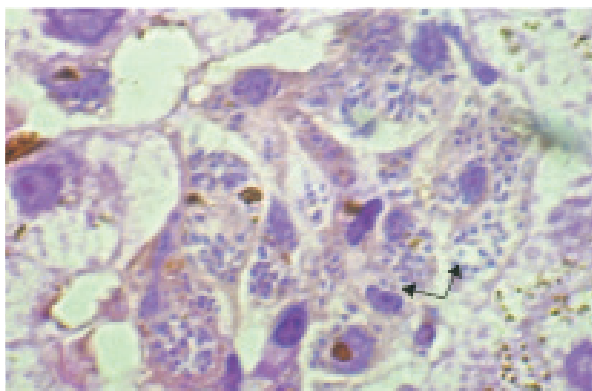
Τα παραπάνω αποτελούν τμήμα της περίπτωσης 6 από το βιβλίο *Pathology in Clinical Practice: 50 Case Studies*, συμπλήρωμα αυτού του βιβλίου, και περιέχει περισσότερο προχωρημένες, κλινικά σχετικές, πληροφορίες. Ρίξτε μια ματιά σε αυτό ώστε να μπορείτε να αποφασίσετε αν σας είναι χρήσιμο στο πρόγραμμά σας.



Διαβάστε περισσότερα στο Clinical Practice Case 6.

την αναγνώριση μικροοργανισμών που δεν ήταν δυνατόν να καλλιεργηθούν στο παρελθόν, π.χ. το μικρόβιο *Tropheryma whipples*, το αίτιο της νόσου Whipple.

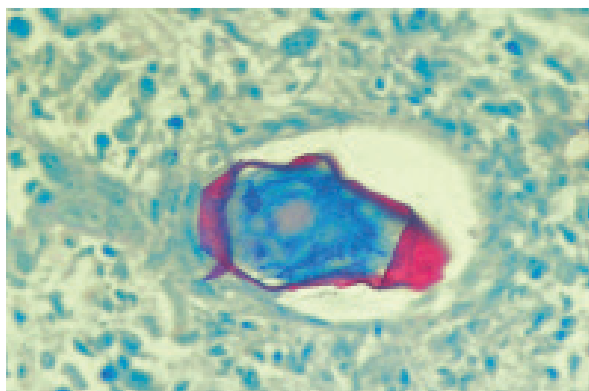
Αν και πολλά λοιμώδη νοσήματα οφείλονται σε μικρόβια και ιούς, υπάρχουν άλλες κατηγορίες που είναι εξίσου σημαντικές, και που εμπλέκουν τους μηχανισμούς τους παρακάμπτοντας τους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή και προκαλώντας νόσο. Συνοπτικά αυτοί είναι οι μύκητες, τα πρωτόζωα, οι έλμινθες και οι πρωτεΐνες prion.



Εικόνα 1.15 Λείσμανια, ένα παρασιτικό μαστιγοφόρο πρωτόζωο (βέλη).

ΠΡΩΤΟΖΩΑ

Τα πρωτόζωα είναι ελεύθερης διαβίωσης, μονοκύτταρα ευκαρυωτικά, με πυρήνες, ενδοπλασματικό δίκτυο, μιτοχόνδρια και οργανύλια. Πέπτουν θρεπτικές ουσίες μέσω ενός κυτοσώματος και μπορούν να αναπαραχθούν φυλετικά και μη φυλετικά. Τα περισσότερα, όταν βρίσκονται σε εχθρικό περιβάλλον, είναι ικανά να σχηματίσουν κύστες (Πίνακας 1.5)



Εικόνα 1.16 Ωάριο από σχιστόσωμα, που είναι ένας από τους πλατυέλμινθες.

Πίνακας 1.5 Παραδείγματα πρωτοζώων που προκαλούν νοσήματα του ανθρώπου

Μικροοργανισμός	Νόσημα
<i>Toxoplasma gondii</i> ^{α,β}	Εγκεφαλική, οφθαλμική, λεμφική και πνευμονική βλάβη
<i>Plasmodium (falciparum, vivax, ovale, malariae, knowlesi)</i>	Ελονοσία
<i>Leishmania</i> spp. (ποικίλες)	Δερματική και σπλαχνική λείσμανίαση (Εικόνα 1.15)
<i>Trypanosoma</i> spp. (ποικίλα)	Ασθένεια ύπνου και νόσος Chagas
<i>Entamoeba histolytica</i>	Διάρροια
<i>Giardia lamblia</i>	Διάρροια
Cryptosporidia ^α	Διάρροια
<i>Isospora</i> spp. ^α	Διάρροια
<i>Acanthamoeba</i> spp. ^α	Κερατίτιδα
<i>Naegleri fowleri</i>	
<i>Trichomonas</i> spp.	Κολπική έκκριση

^α Άτομα με ελαττωματικό ανοσολογικό σύστημα είναι πιθανότερο να έχουν σημαντικά προβλήματα από αυτούς τους μικροοργανισμούς.
^β Τα προβλήματα συχνά έχουν σχέση με αναζωπύρωση μάλλον όταν ελαττώνεται η ανοσολογική άμυνα παρά με πρωτογενή νόσο.

Οι έλμινθες ή σκώληκες μπορούν να είναι ορατοί με γυμνό μάτι. Μπορούν να προσληφθούν από μολυσμένη τροφή ή νερό, να διαπεράσουν το δέρμα ή να μεταφερθούν από έντομα (Πίνακας 1.6).

ΜΥΚΗΤΕΣ

Οι μύκητες είναι ευκαρυωτικά κύτταρα που απαιτούν αερόβιο περιβάλλον. Είναι περισσότερο πιθανό να προκαλέσουν σημαντικά νοσήματα εάν ο ασθενής είναι ανοσοκατασταλμένος (χαρακτηριζόμενα ως ευκαιριακές λοιμώξεις), ή αν η φυσιολογική χλωρίδα του στόματος, του εντέρου ή του κόλπου έχει τροποποιηθεί από αντιβιοτικά. Ταξινομούνται γενικά ως επιφανειακοί, δερματικοί, υποδόριοι και συστηματικοί (Πίνακας 1.7).

PRIONS ΚΑΙ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΕΣ ΣΠΟΓΓΙΟΜΟΡΦΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΕΣ

Αυτό είναι ένα μικρό κεφάλαιο, αλλά θα πρέπει να επισημάνουμε την άγνοιά μας, όσον αφορά σε ορισμένα νοσήματα και «λοιμώδη» σωματίδια. Υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τις μεταδιδόμενες σπογγοειδείς εγκεφαλοπάθειες που μπορούν να προκαλέσουν προοδευτική και θανατηφόρα καταστροφή του εγκεφάλου στον

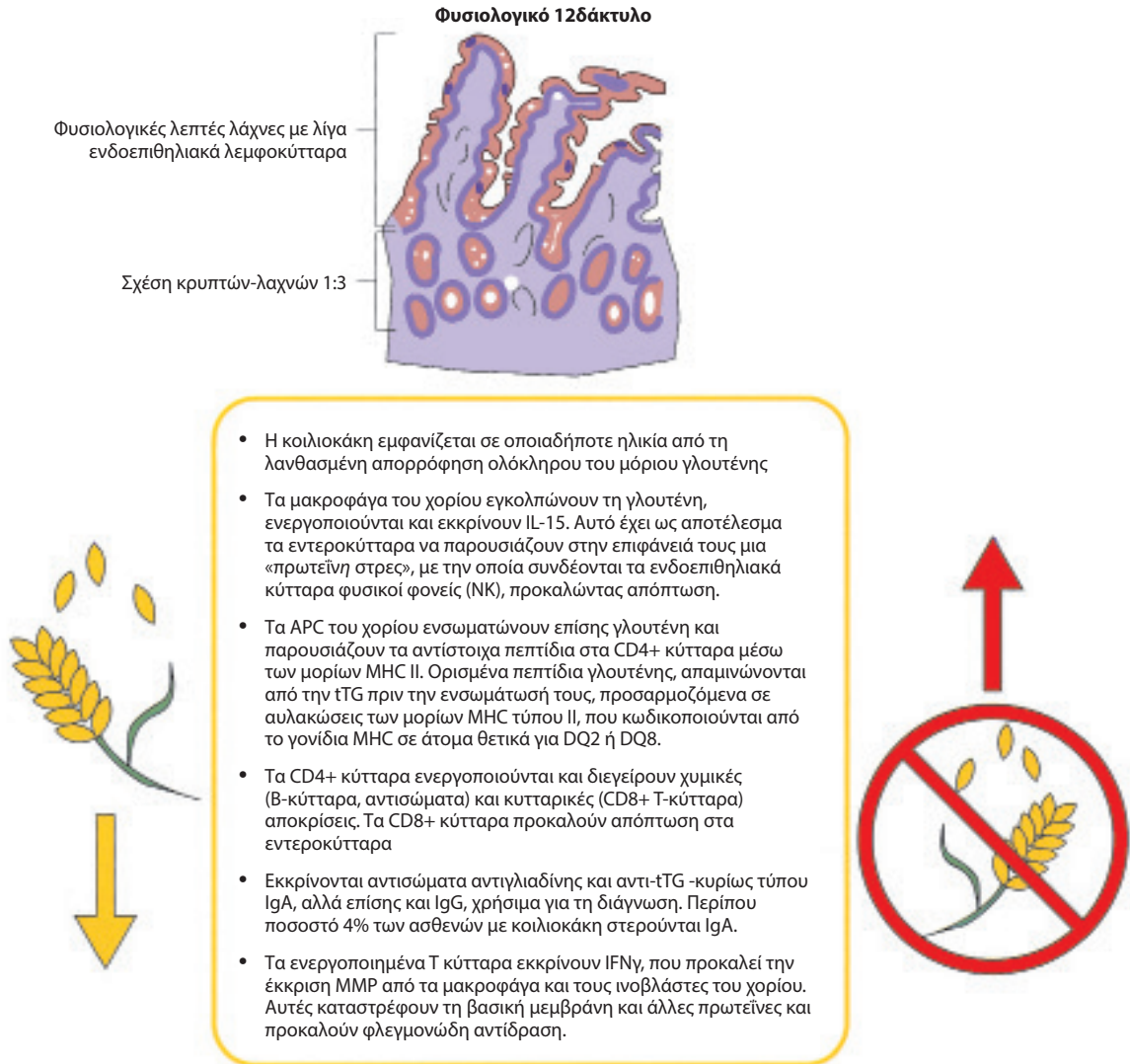
Πίνακας 1.7 Παραδείγματα μυκήτων που προκαλούν νόσο στον άνθρωπο

Μύκητας	Νόσος
Επιπολής	
<i>Malassezia globosa</i>	Ποικιλόχρωμη πιτυρίαση
Δερματικοί	
<i>Microsporium, Trichophyton</i> (δερματομύκητες)	Τριχοφυτία, πόδι αθλητή κ.ά.
Συστημικοί	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Πνευμονία ή διάχυτη νόσος
<i>Aspergillus</i> spp. (διάφοροι)	Πνευμονία ή διάχυτη νόσος (Εικόνα 1.17)
<i>Candida, Cryptococcus</i> spp.	Διάχυτη νόσος σε ανοσοκατασταλμένα άτομα
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Διάμεση πνευμονία

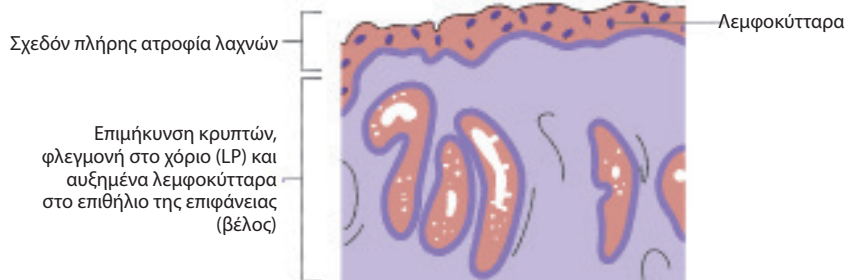
άνθρωπο (kuru), τα πρόβατα (scrapie) και τις αγελάδες (σπογγοειδής εγκεφαλοπάθεια βοοειδών (BSE) ή νόσος «τρελών αγελάδων»). Αυτά τα νοσήματα μεταδίδονται πειραματικά και με φυσικό τρόπο, χωρίς ανιχνεύσιμη παρουσία ιών ή μικροβίων. Ως αίτιο έχουν προταθεί οι πρωτεΐνες prion που υπάρχουν φυσιολογικά στα περισσότερα θηλαστικά. Ο ρόλος τους δεν είναι απόλυτα σαφής, αλλά φαίνεται ότι είναι σημαντικός για τη διαφοροποίηση των νευρώνων. Οι πρωτεΐνες prion μπορεί να οδηγηθούν να αλλάξουν σχήμα, είτε αυτόματα (όπως στη σποραδική νόσο Creutzfeld-Jacob (CJD), είτε αν μια μεταλλαγμένη ή ξένη πρωτεΐνη prion διεισδύσει στο κύτταρο (π.χ. παραλλαγή της CJD, που πιστεύεται ότι είναι το ανθρώπινο ισοδύναμο της BSE, που προέρχεται από τις μολυσμένες αγελάδες) (Εικόνα 1.18). Το σωματίδιο είναι μια πρωτεΐνη χωρίς καμία ένδειξη παρουσίας νουκλεϊκού οξέος. Η νευροτοξική του δράση πιστεύεται ότι οφείλεται σε ανώμαλη αναδίπλωση, που αναπτύσσεται από μετάλλαξη μερικών μόνο αμινοξέων, τα οποία απενεργοποιούν τη φυσιολογική σχέση μεταξύ των συστατικών του κυτταροσκελετού και του πρωτεοσώματος. Η ανώμαλη αυτή αναδίπλωση φαίνεται να είναι μεταδοτική και, από τη στιγμή που θα ξεκινήσει, η φυσιολογική πρωτεΐνη επίσης αναδιπλώνεται ανώμαλα. Ως αποτέλεσμα προκαλείται εκφύλιση του εγκεφάλου, που παρουσιάζει μια σπογγώδη εμφάνιση («σπογγοειδής εγκεφαλοπάθεια»). Η νόσος χαρακτηρίζεται από προβλήματα συντονισμού και σύντομα εξελίσσεται σε άνοια και θάνατο.

Πίνακας 1.6 Παραδείγματα ελμίνθων που προκαλούν νόσο στον άνθρωπο

Έλμινθες	Νόσος
Τρηματώδεις (τρηματώδεις σκώληκες)	
<i>Schistosoma</i> (διάφορα) (δεισδυση του δέρματος)	Σχιστοσωμίαση (βλάβη ήπατος, πνευμόνων, εντέρου και ουροδόχου κύστης) (Εικόνα 1.16)
Κεστώδεις (ταινίες)	
<i>Echinococcus</i>	Εχινόκοκκίαση
<i>Taenia solium</i> , <i>Taenia saginata</i> και <i>Diphyllobothrium latum</i>	Μόλυνση από εντερικούς σκώληκες από χοίρους, αγελάδες και ψάρια
Νηματώδεις (Νηματώδεις σκώληκες)	
<i>Necator, Trichuris</i> spp.	Hookworm, whipworm (μόλυνση εντέρου)
<i>Wuchereria, Onchocerca</i> spp. (δήγματα εντόμων)	Ελεφαντίαση, τύφλωση ποταμού, φιλαρίαση



Εντεροπάθεια που προκαλείται από γλουτένη (κοιλιοκάκη)



Εικόνα 1.19 Η κοιλιοκάκη αναπτύσσεται σε άτομα με γενετική προδιάθεση που εκτίθενται σε μόρια γλουτένης, τα οποία περνούν σε άπεπτη κατάσταση στο χόριο. Σε αυτούς τους ασθενείς, μια αντίδραση στη γλουτένη προκαλεί καταστροφή των εντεροκυττάρων και τοπική φλεγμονή στο χόριο. Η αφαίρεση της γλουτένης από τη διαίτα είναι θεραπευτική και προστατεύει από τις μακροχρόνιες επιπλοκές της νόσου. (APC, αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα: tTG, ένζυμο τρανσγλουταμίνης των ιστών, MMP: μεταλλοπρωτεΐνη-ση της θεμέλιας ουσίας, EMA, αντισώματα ενδομυϊού).



Κλινική περίπτωση: κοιλιοκάκη

Κλινικά στοιχεία

Μια λεπτή γυναίκα 25 ετών επισκέφθηκε τον οικογενειακό της ιατρό, αναφέροντας κόπωση και λαχάνιασμα κατά την άσκηση, με επιδείνωση τους τελευταίους 6 μήνες. Κατά την εξέτασή της, διαπιστώθηκε ότι ήταν μέτριοι αναστήματος (1μ. 65 εκ.), χαμηλού βάρους (50 kg) (βλέπε τον BMI χάρτη στην Εικόνα 1.20) και είχε ωχρούς βλεννογόνους. Παρατηρώντας τις ιατρικές σημειώσεις ο γιατρός της διαπίστωσε ότι αυτή είχε διαγνωστεί πριν από λίγους μήνες με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου έχοντας αναφέρει κοιλιακό πόνο και φούσκωμα.

Οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν τα παρακάτω:

- Hb: 9,6 g/dl (φυσ.: 11–13,5)
- MCV: 86 fl (φυσ.: 78–95)
- Λευκά αιμοσφαίρια: $3,8 \times 10^9/L$ (φυσ.: 3–5,5)
- Αιμοπετάλια: $330 \times 10^{12}/L$ (φυσ.: 150–400)
- Φολικό οξύ ερυθροκυττάρων: 152 μg/L (φυσ.: 150–750)
- Βιταμίνη B₁₂: 68 ng/L (φυσ.: 150–1.000)
- Σίδηρος: 13 μmol/L (φυσ.: 14–30)
- Διεθνώς σταθμισμένη αναλογία (INR): 2,5 (φυσ.: 0,8–1,1)

Αρχική κλινική διάγνωση: δυσαπορρόφηση, πιθανώς λόγω κοιλιοκάκης (εντεροπάθεια που οφείλεται στη γλουτένη).

Αντιμέτωση και εξέλιξη

Η ασθενής παραπέμφθηκε για έρευνα στη Γαστρεντερολογική Κλινική του νοσοκομείου της περιοχής. Τα αποτελέσματα του ελέγχου της ήταν τα παρακάτω:

- Ενδοσκοπική μελέτη ανώτερου γαστρεντερικού και βιοψία 12δακτύλου: μακροσκοπικά φυσιολογικά, αλλά η βιοψία έδειξε υφολική ατροφία λαχνών και αυξημένο αριθμό ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων
- Θετική ορολογική μελέτη για τα anti-tTG IgA αντισώματα
- Αρχή οστεοπόρωσης σε εξέταση οστικής πυκνότητας.

Παθολογικά στοιχεία

Η ωχρότητα και τα συμπτώματα υποδηλώνουν αναιμία. Η έλλειψη σιδήρου λόγω μηνορραγίας αποτελεί το συχνότερο αίτιο αναιμίας σε νέες γυναίκες, αλλά οι διάχυτοι μώλωπες θα ήταν ασυνήθιστοι. Από τους ασθενείς με κοιλιοκάκη, ποσοστό 40% έχουν σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Αυτή είναι μια συνηθισμένη διάγνωση. Αν όμως διερευνηθούν οι ασθενείς με ευερέθιστο έντερο σε ποσοστό 35–40% θα διαπιστωθεί κοιλιοκάκη.

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της έλλειψης σιδήρου είναι η μικροκυτταρική αναιμία, η οποία τυπικά αποτελεί ένδειξη έλλειψης φολικού οξέος ή/και βιταμίνης B₁₂. Αυτή η ασθενής έχει χαμηλό επίπεδο σιδήρου ορού, χαμηλό φυσιολογικό φολικό οξύ ερυθρών αιμοσφαιρίων και η αναιμία της είναι ορθοκυτταρική, που σημαίνει ότι το μέσο μέγεθος των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι φυσιολογικό.

Ο παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, μετρούμενος ως INR (internal normalized ratio), είναι πιθανόν να οφείλεται σε μειωμένη βιταμίνη K, με αποτέλεσμα έλλειψη των παραγόντων πήξης (βλέπε Πίνακα 1.9).

Η συχνότητα της κοιλιοκάκης στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι περίπου 1:100 άτομα. Πολλοί ασθενείς έχουν υποκλινική νόσο.

Η τυπική μικροσκοπική εικόνα της κοιλιοκάκης χαρακτηρίζεται από υφολική ατροφία των λαχνών, με υπερπλασία των κρυπτών και αυξημένη ενδοεπιθηλιακή παρουσία λεμφοκυττάρων, που οφείλεται σε αυξημένη καταστροφή εντεροκυττάρων από αντίδραση που διαμεσολαβείται από T-κύτταρα.

Στο 95% των περιπτώσεων κοιλιοκάκης που δεν έχει χορηγηθεί θεραπεία, το αντίσωμα IgA αντι-tTG είναι θετικό. Τα IgA αντι-ενδομυϊκά αντισώματα είναι ακόμη περισσότερα ειδικά (99%) αλλά ελαφρώς λιγότερο ευαίσθητα και το τεστ είναι ακριβότερο. (Ασθενείς με κοιλιοκάκη σε ποσοστό 2–4% παρουσιάζουν έλλειψη της IgA, σε σύγκριση με το 0.2–0.5% του φυσιολογικού πληθυσμού). Τα IgG αντισώματα για το tTG ή τα ενδομυϊκά αντισώματα είναι λιγότερο ευαίσθητα, χρησιμοποιούνται όμως αν ο ασθενής έχει έλλειμμα IgA. Ο έλεγχος για αποαμινωμένη γλιαδίνη είναι ελαφρά λιγότερο ευαίσθητος

Η διαγνωστική ενδοσκοπική βιοψία της ασθενούς μας για κοιλιοκάκη έδειξε υφολική ατροφία λαχνών, αυξημένα λεμφοκύτταρα μεταξύ των επιφανειακών εντεροκυττάρων, φλεγμονή του χορίου και υπερπλασία των κρυπτών.

Η μέτρια οστεοπόρωση που διαπιστώθηκε στη μελέτη οστικής πυκνότητας οφείλεται στη δυσαπορρόφηση της βιταμίνης D, με αποτέλεσμα τη φτωχή απορρόφηση ασβεστίου.

Στο Κεφάλαιο 2, βλέπουμε τους μηχανισμούς λειτουργίας των γονιδίων σε ανωμαλίες που επηρεάζουν το έμβρυο, τη βιοχημεία και το ανοσολογικό μας σύστημα. Επιλέγουμε στο έμβρυο παραδείγματα που επηρεάζουν τη κυτταρική διαφοροποίηση η οποία είναι *δομική*. Στη βιοχημεία μας το παράδειγμα σχετίζεται με ανωμαλίες του ενζύμου και στο παράδειγμα του ανοσοποιητικού συστήματος το παράδειγμα είναι η παραγωγή διαφόρων μορίων επιφανειακών υποδοχέων για την ανίχνευση αντιγόνων. Το θέμα των ανωμαλιών των γονιδίων που επηρεάζει τη *ρύθμιση της ανάπτυξης*, καλύπτεται στο Κεφάλαιο 11.

ΠΩΣ ΑΝΑΠΤΥΣΣΕΤΑΙ Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΩΜΑΛΙΑ;

Θα πρέπει να εξετάσουμε τις ανωμαλίες του αριθμού των χρωμοσωμάτων χωριστά από τις ανωμαλίες της δομής τους ή τις διαταραχές ενός γονιδίου, καθώς εμπλέκονται διαφορετικοί μηχανισμοί.

Ανώμαλος αριθμός χρωμοσωμάτων

Αυτός οφείλεται συχνότερα σε προβλήματα στο στάδιο της ανάπτυξης, είτε της μείωσης 1 είτε της μείωσης 2, κατά τη δημιουργία των γαμετών, με αποτέλεσμα την άνιση κατανομή των χρωμοσωμάτων, έτσι ώστε, μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου, το ένα θυγατρικό κύτταρο να έχει ένα επιπλέον χρωμόσωμα (τρισωμία) ενώ από το άλλο να λείπει ένα χρωμόσωμα (μονοσωμία) (Εικόνα 1.22). Αυτό ονομάζεται *μη διαχωρισμός* και μπορεί να επηρεάσει ένα ζεύγος ομολόγων χρωμοσωμάτων στη μείωση 1, ή τις αδελφές χρωματίδες στη μείωση 2. Μπορεί επίσης να συμβεί εξαιτίας μιας καθυστερημένης μετακίνησης των χρωμοσωμάτων, έτσι ώστε ένα από αυτά να παραμείνει

στη λάθος πλευρά του. Το αίτιο είναι άγνωστο, αλλά η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία της μητέρας, όπως είδαμε όταν εξετάσαμε το σύνδρομο Down (*σελ. 38* ή μελέτη κλινικής περίπτωσης). Σε αποτυχία διαχωρισμού κατά τη μίτωση του φυσιολογικού ιστού, μπορεί να προκύψει μωσαϊκισμός. Πολυπλοειδισμός σημαίνει ότι το κύτταρο περιέχει τουλάχιστον ένα πλήρες επιπλέον χρωμόσωμα στο σύνολο των χρωμοσωμάτων. Συχνότερα πρόκειται για ένα επιπλέον σετ χρωμοσωμάτων, δηλαδή 69 χρωμοσώματα, ή τριπλοειδία. Τα έμβρυα που προσβάλλονται συνήθως πεθαίνουν μέσα στη μήτρα ή αποβάλλονται στην αρχή της κύησης. Μπορεί να οφείλεται σε γονιμοποίηση του ωαρίου από δύο σπερματοζωάρια (δισπερμία) ή από γονιμοποίηση στην οποία το σπερματοζωάριο ή το ωάριο είναι διπλοειδικά λόγω ανωμαλίας στις διαιρέσεις ωρίμανσής τους.

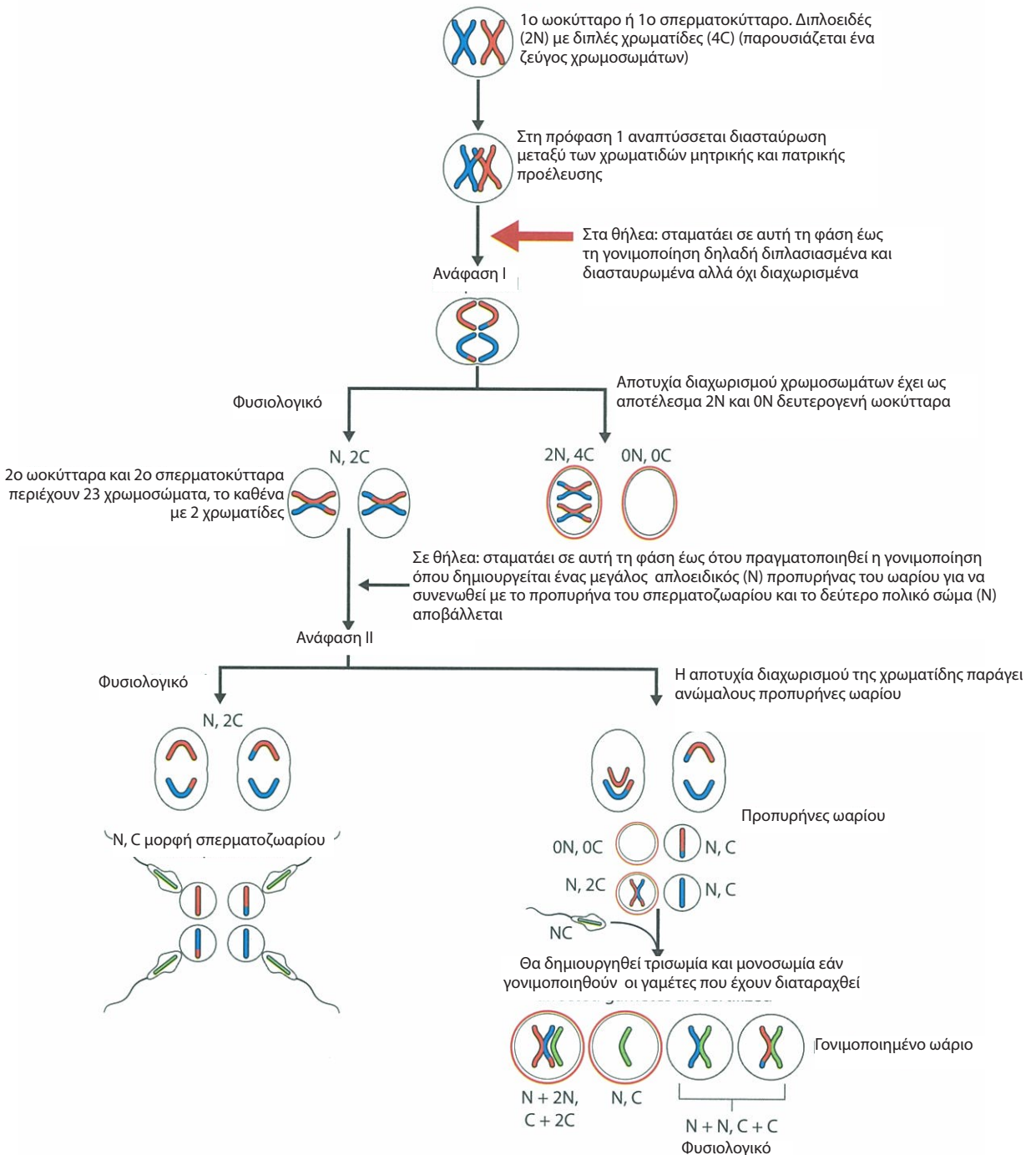
Ανώμαλη δομή χρωμοσώματος

Ανωμαλίες στη δομή των χρωμοσωμάτων αναπτύσσονται όταν τα χρωμοσώματα, μετά την ανάπτυξη ρήξεων σε αυτά, δεν επισκευάζονται επακριβώς. Η *ρήξη χρωμοσωμάτων* μπορεί να συμβεί τυχαία σε οποιοδήποτε γονιδιακό τόπο. Υπάρχουν όμως ορισμένες περιοχές που είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στις ρήξεις. Η αναλογία των ρήξεων αυξάνει πολύ με την ιονίζουσα ακτινοβολία, ορισμένες χημικές ουσίες και ορισμένες σπάνιες καταστάσεις που κληρονομούνται. Δομικές ανωμαλίες, όπως είναι οι μεταθέσεις, οι απώλειες, οι διπλασιασμοί και οι αναστροφές (Εικόνα 1.23), αναπτύσσονται όταν δύο σημεία ρήξης επιτρέπουν μετακίνηση, απώλεια ή επαναδιάταξη του χρωμοσωμικού υλικού.

Οι ανωμαλίες στον αριθμό και τη δομή των χρωμοσω-

Πίνακας 1.12 Γενετικές ανωμαλίες και οι δυσλειτουργικές πρωτεΐνες

Νόσος	Ανώμαλη πρωτεΐνη	Λειτουργία
Οικογενής υπερχοληστεριναιμία	Υποδοχέας χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης	Μεταφορά υποδοχέα
Νευρινωμάτωση τύπου 1	Νευρινωμίνη 1	Ρύθμιση ανάπτυξης
Νόσος πολυκυστικών νεφρών ενηλίκων	Πολυκυστίνη 1	Αλληλεπιδράσεις κυττάρου με κύτταρο και κυττάρου με διάμεση ουσία
Κυστική ίνωση	CF διαμεμβρανικός υποδοχέας	Δίαιλος ιόντων
Δρεπανοκυτταρική αναιμία και θαλασσαιμία	Αιμογλοπίνη	Μεταφορά οξυγόνου
Αιμοφιλία	Παράγων VII	Πήξη
Μυϊκή δυστροφία	Δυστροφίνη	Υποστήριξη δομής: κυτταρική μεμβράνη
Σύνδρομο ευθραύστου X	FMRP	Μετάφραση RNA



Εικόνα 1.22 Ανώμαλος αριθμός χρωμοσωμάτων μπορεί να προκύψει εξαιτίας προβλημάτων στην Ανάφαση 1 και στην Ανάφαση 2 της μείωσης. Τα κύτταρα σε κατάσταση ηρεμία (και τα γονιμοποιημένα ωάρια) έχουν 23 ζεύγη (2N) μονόκλωνων χρωμοσωμάτων (2C). Τα κύτταρα που διαιρούνται (και 10 ωοκύτταρα/σπερματοκύτταρα) έχουν διπλάσιους κλώνους (4C) γνωστούς ως αδελφές χρωματίδες. Επισημαίνονται με κόκκινο τα ανώμαλα δευτερογενή ωοκύτταρα που παράγονται από την αποτυχία διαχωρισμού χρωμοσωμάτων στην Ανάφαση 1, οι ανώμαλοι προπυρήνες ωαρίων που παράγονται από την αποτυχία διαχωρισμού των χρωματιδών στην Ανάφαση 2 και τα ανώμαλα γονιμοποιημένα ωάρια. Στην αριστερή πλευρά για σύγκριση παρουσιάζεται η φυσιολογική μείωση.

Παραλλαγές αριθμού αντιγράφων

Οι παραλλαγές του αριθμού των αντιγράφων είναι πιθανόν υπεύθυνες για το μεγαλύτερο μέρος της ποικιλομορφίας των φυσιολογικών ανθρώπων και τουλάχιστον οι μισές εμπλέκονται στην κωδική αλληλουχία των γονιδίων. Καθώς είναι πολύ συχνές, θεωρείται ότι ορισμένες μπορεί να εκφράζουν ένα πλεονέκτημα στην εξέλιξη. Έχουν επίσης αναγνωριστεί σε μια ποικιλία διαταραχών, όπως ο αριθμός των αντιγράφων του υποδοχέα του επιδερμικού παράγοντα αύξησης (EGFR) στο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα και ο υψηλός αριθμός αντιγράφων CCL3L1 σε άτομα με χαμηλή ευαισθησία στη λοίμωξη με HIV.

Πολυμορφισμοί μεμονωμένου νουκλεοτιδίου (Single nucleotide polymorphisms, SNPs)

Στον άνθρωπο έχουν αναγνωριστεί περισσότεροι από 6 εκατομμύρια SNP2, μόνο το 1% όμως βρίσκονται σε κωδικές περιοχές και έτσι μπορεί να έχουν λιγότερες βιολογικές επιπτώσεις, αν και είναι χρήσιμες για τη μελέτη της κληρονομικότητας αν βρίσκονται κοντά σε (και κληρονομούνται με) ένα γνωστό γονίδιο που σχετίζεται με νόσο. Αυτή η μέθοδος ανάλυσης των SNPs είναι γνωστή ως *αστάθεια σύνδεσης*.

Επιγενετική μεταβολή

Η τροποποίηση των γονιδίων χωρίς μεταβολές της ακολουθίας του DNA (*επιγενετική μεταβολή*) είναι σημαντική για την ομοιοστάση και ανάπτυξη, και επιτρέπει τη ρύθμιση του γονιδίου και της έκφρασης της πρωτεΐνης μέσω μεταβολής των γονιδιακών επαγωγών και ούτω καθεξής, δηλαδή με μεθυλίωση των υπολειμμάτων της κυτοσίνης. Αυτό είναι σημαντικό για την εξέλιξη και τη θεραπεία του καρκίνου. Αν συμβεί ως τμήμα της φυσιολογικής ανάπτυξης, είναι γνωστό ως *αποτύπωση* (βλέπε παρακάτω).

Γενωμική αποτύπωση

Η γενωμική αποτύπωση προκαλεί σίγαση γονιδίων και συμβαίνει κατά τη γαμετογένεση και την πρώτη διαίρεση του ζυγωτού. Με τη διαδικασία αυτή εκφράζονται μόνο τα γονίδια του πατέρα ή μόνο τα γονίδια της μητέρας. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αποτύπωση ποικίλουν για τα διαφορετικά γονίδια, ερευνώνται όμως έντονα, επειδή διαταραχές αυτού του τύπου μπορεί να συμβούν με τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως είναι η *in vitro* γονιμοποίηση και η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος. Οι πιο γνωστές διαταραχές αποτύπωσης είναι τα σύνδρομα Prader-Willy, Angelman Beckwith-Wiedemann.

Μεταβολές σε μη κωδικοποιόν RNA

Υπάρχουν συναρπαστικές περιοχές νέας έρευνας καθώς τα μη κωδικοποιητικά RNA εμπλέκονται στη ρύθμιση των γονιδίων και, έτσι, σε μονοπάτια του κυττάρου. Εκτιμάται ότι υπάρχουν περίπου 1.000 γονίδια στον άνθρωπο για μικρο-RNAs (miRNAs) που είναι σημαντικά για τη μεταγραφική σίγαση των γονιδίων. Υπάρχουν ακόμη περισσότερα μεγάλα μη κωδικοποιητικά RNA (lncRNAs) που μπορεί να είναι σημαντικά σε νοσήματα όπως η αθηροσκλήρωση και ο καρκίνος.

ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Κάθε νέος ασθενής ερωτάται για το «οικογενειακό του ιστορικό». Η βασική ιδέα είναι ότι, εάν οι γονείς και τα αδέρφια πάσχουν από μία συγκεκριμένη νόσο, τότε υπάρχει αυξημένος κίνδυνος και γι' αυτόν. Δυστυχώς, για τα περισσότερα νοσήματα δεν είναι γνωστό πόσο μεγάλος μπορεί να είναι αυτός ο αυξημένος κίνδυνος, επειδή η κληρονομικότητα δεν ακολουθεί τις απλές αρχές του Mendel, αλλά είναι πολυπαραγοντική. Είναι πιθανόν να υπάρχει μια ποικιλία γονιδίων που εμπλέκονται και αλληλεπιδρούν με έναν αριθμό περιβαλλοντικών παραγόντων. Η έρευνα των πολυπαραγοντικών διαταραχών υιοθετεί παρόμοια προσέγγιση με τα προβλήματα των μεμονωμένων γονιδίων. Κατ' αρχάς, είναι απαραίτητο να αναγνωριστούν τα νοσήματα με σημαντικό γενετικό υπόβαθρο, συγκρίνοντας τη συχνότητά τους σε ομάδες οικογενειών με τον γενικό πληθυσμό. Αυτή η γενετική συμμετοχή χαρακτηρίζεται *κληρονομική* (Πίνακας 1.14) και παρακάτω παραθέτονται ορισμένα παραδείγματα.

Το επόμενο βήμα είναι να ερευνησουμε για γενετικά, βιοχημικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά που είναι κοινά στα πάσχοντα άτομα. Είναι αποδεδειγμένο ότι ορισμέ-

Πίνακας 1.14 Κληρονομικότητα = γενετική συμμετοχή στην αιτιολογία της διαταραχής

Νόσος	Εκτιμώμενη κληρονομικότητα (%)
Σχιζοφρένεια	85
Άσθμα	80
Λαγώχειλος και λυκόστομα	76
Στεφανιαία νόσος	65
Υπέρταση	62
Βλάβη νευρικού σωλήνα	60
Πεπτικό έλκος	35

νοι τύποι HLA σχετίζονται με συγκεκριμένα νοσήματα και αυτό μπορεί να είναι χρήσιμο στην παροχή συμβουλών στις οικογένειες που έχουν προσβληθεί. Για παράδειγμα, σε μια οικογένεια με αγγυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ένας συγγενής πρώτου βαθμού έχει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου που φθάνει το 9%, αν το HLA-B27 είναι θετικό, αλλά λιγότερο από 1% κίνδυνο, αν το HLA-B27 είναι αρνητικό.

Ο τελικός στόχος είναι να αναγνωριστεί το γονίδιο ή τα γονίδια και ο περιβαλλοντικός παράγοντας(-ες), έτσι ώστε αυτοί που παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλό γενετικό κίνδυνο να προσπαθήσουν να αποφύγουν τον σχετικό περιβαλλοντικό επιβλαβή παράγοντα. Στην καθημερινή πράξη, αυτό θα σημαίνει χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης σε έγκυες γυναίκες που βρίσκονται σε κίνδυνο

να γεννήσουν μωρά με βλάβες του νευρικού σωλήνα ή συμβουλές σε πιθανούς «αρτηριοπαθείς» να τροποποιήσουν τη διαίτά τους και να μην καπνίζουν.

Ο τύπου 1 διαβήτης είναι νόσος με ευρεία γεωγραφική ποικιλία, στον οποίο η γενετική προδιάθεση και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνονται να αλληλεπιδρούν για να παράγουν τις κλινικές εκδηλώσεις της βλάβης των κυττάρων των παγκρεατικών νησιδίων. Σχετίζεται με τα HLA και ιδιαίτερα σχετίζονται με τη νόσο δύο απλότυποι, οι DR4-DQ8 και DR3-DQ2, που απαντώνται το 90% των παιδιών με διαβήτη τύπου 1. Είναι φανερό, πάντως, ότι το περιβάλλον διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, με τους ιούς να αποτελούν τον κύριο ένοχο. Οι εντεροϊοί, οι ιοί rotavirus και ιδιαίτερα ο ιός της ερυθράς φαίνεται να είναι οι κύριοι υποψήφιοι.



Κλινική περίπτωση: ένα ανώμαλο βρέφος

Μια μητέρα 41 ετών γεννά ένα ζωντανό αρσενικό νεογνό. Έχει δύο προηγούμενες φυσιολογικές κηύσεις με τον ίδιο πατέρα. Αμέσως μετά την γέννα, το βρέφος φαίνεται να είναι σχετικά πλαδαρό, παρόλο που κινεί και τα τέσσερα άκρα του, έχει κλάψει και διατραφεί φυσιολογικά. Η εξέταση δείχνει ότι το κεφάλι του βρέφους είναι σχετικά αποστρογγυλωμένο, οι πελματιαίες σχισμές δείχνουν προς τα επάνω και οι μέσες επικανθικές πτυχές προέχουν. Η γλώσσα είναι μεγάλη και με βαθιές σχισμές. Τα χέρια του βρέφους είναι μεγάλα και έχουν μια μονοπαλαμιαία αύλακα, ενώ τα μικρά δάκτυλα είναι κοντά και με εσωτερική κάμψη. Αυτά τα χαρακτηριστικά εμμένουν τις επόμενες λίγες εβδομάδες και υπάρχει μια καθυστέρηση στα πρώτα κινητικά ορόσημα του βρέφους. Αργότερα το νήπιο δεν μαθαίνει να περπατάει έως την ηλικία των 3 ετών και η ομιλία του καθυστερεί έως 54 μήνες, αν και σε αυτό το διάστημα η διάγνωση ήδη έχει τεθεί.

Ερώτηση 1: Ποια είναι η διάγνωση

Απάντηση: Σύνδρομο Down-τα φυσικά γνωρίσματα είναι χαρακτηριστικά.

Ερώτηση 2: Τι είναι το σύνδρομο Down;

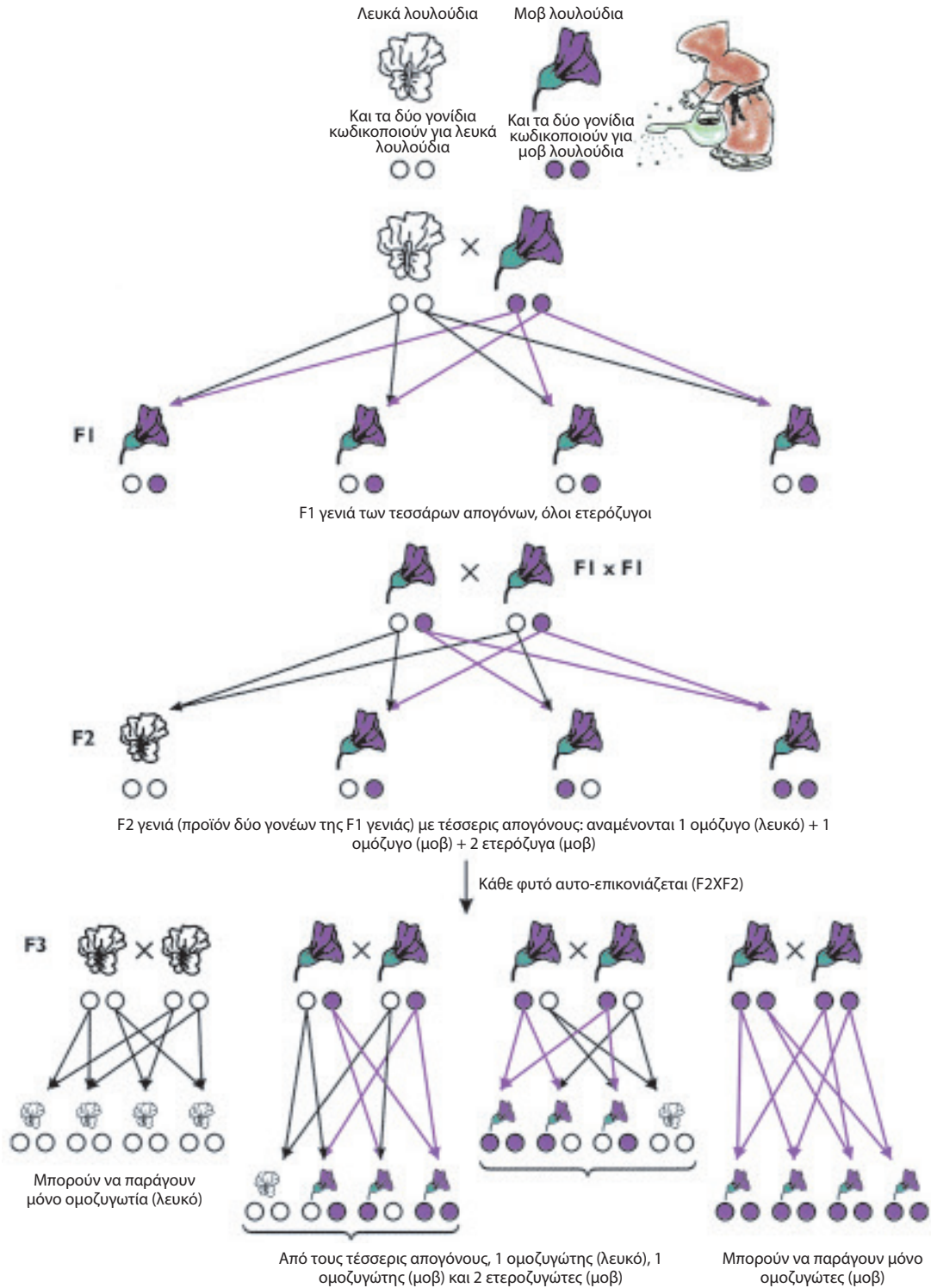
Απάντηση: Το σύνδρομο Down είναι μια χρωμοσωματική διαταραχή στην οποία το άτομο που πάσχει έχει μια τρισωμία 21. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι για να αναπτυχθεί σύνδρομο Down δεν είναι απαραίτητο όλα τα χρωμοσώματα 21 να είναι σε περίσσεια και ότι μπορεί να προκαλέσει τη νόσο μια τρισωμία ορισμένου τμήματος του μακρού σκέλους.

Ερώτηση 3: Εκτός από την επιβεβαίωση της διάγνωσης στο παιδί, υπάρχει άλλος λόγος για τη γενετική διερεύνηση αυτής της οικογένειας μετά τη γέννηση;

Απάντηση: Ναι. Ορισμένες φορές (περίπου στο 3% των περιπτώσεων), το σύνδρομο Down οφείλεται σε μια εξισοροπημένη (robertsonian) μετάθεση σε ένα γονέα. Σε αυτή τη περίπτωση, ο γονέας έχει ένα ανώμαλο καρυότυπο, στον οποίο το κρίσιμο τμήμα ενός από τα χρωμοσώματα 21 μετατίθεται σε άλλο χρωμόσωμα. Ο γονέας είναι φαινοτυπικά φυσιολογικός επειδή, αν και το τμήμα του χρωμοσώματος που έχει μετατεθεί δεν είναι στη σωστή θέση, εξακολουθεί να υπάρχει και μπορεί να λειτουργήσει φυσιολογικά. Αυτό όμως σημαίνει ότι τα γεννητικά κύτταρα έχουν επίσης αυτή την ισοροπημένη μετάθεση και έτσι, όταν υποστούν μείωση, προκύπτει ένας γαμέτης, στον οποίο ένα φυσιολογικό χρωμόσωμα 21 συνοδεύεται από το ενισχυμένο άλλο χρωμόσωμα, έτσι ώστε ο γαμέτης να έχει διπλή δόση από το μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 21 (Το χρωμόσωμα 14 φαίνεται να είναι επιδεκτικό στη πρόσληψη του επιπλέον τμήματος του χρωμοσώματος 21) Αν ο ασθενής έχει μια ισοροπημένη μετάθεση, υπάρχει ο ιδιαίτερος κίνδυνος να γεννηθεί ένα άλλο παιδί με σύνδρομο Down επειδή το υποκείμενο αίτιο εμμένει. Αυτό βρίσκεται σε αντίθεση με τη πλειονότητα των περιπτώσεων στις οποίες η μετάλλαξη είναι σποραδική.



Διάβασε περισσότερα στο Pathology in Clinical Practice Case 26



Εικόνα 2.1 Κληρονομικότητα του Mendel.

ντες που καθορίζουν ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό, όπως είναι το χρώμα των λουλουδιών του. Αν τα δύο φυτά διασταυρωθούν, το καθένα θα συνεισφέρει από έναν παράγοντα στην επόμενη γενιά και είναι καθαρά τυχαίο για το ποιος παράγοντας θα περάσει. Αυτός είναι ο νόμος του διαχωρισμού των κληρονομικών παραγόντων, γνωστός επίσης ως πρώτος νόμος του Mendel. Γνωρίζουμε σήμερα ότι αυτοί οι «παράγοντες» είναι γονίδια των χρωμοσωμάτων, τα οποία είναι ζευγάρια και τα δύο γονίδια πάνω στα δύο αδελφά χρωμοσώματα είναι μεταξύ τους αλληλόμορφα. Στο πείραμα του Mendel, το μοβ είναι το αλλήλιο που επικρατεί και το λευκό το υπολειπόμενο. Η γενιά F1 έχει ένα λευκό φυτό, που είναι ομόζυγο για το λευκό αλλήλιο, ένα μοβ φυτό που είναι ομόζυγο για το μοβ αλλήλιο και δύο μοβ φυτά που είναι ετερόζυγα, δηλαδή έχουν ένα λευκό και ένα μοβ αλλήλιο, επικρατεί όμως το μοβ. Σε απλά παραδείγματα όπως αυτό επικρατεί ένα αλλήλιο, δηλαδή εάν το φυτό έχει τουλάχιστον ένα μοβ αλλήλιο, τότε όλα τα άνθη θα είναι μοβ. Ορισμένες φορές η κατάσταση είναι περισσότερο πολύπλοκη επειδή υπάρχει μια μεταβλητή διείσδυση, δηλαδή το «επικρατούν» γονίδιο επικρατεί μόνο σε ένα ποσοστό των περιπτώσεων.

Η φυσική βάση των «παραγόντων» του Mendel άρχισε να ανακαλύπτεται το 1880, όταν ο Walter Fleming, που εργαζόταν στο Πανεπιστήμιο του Κιέλου, έβαψε πυρήνες και παρατήρησε τις μεταβολές στη χρωματίνη και τα χρωμοσώματα κατά τη κυτταρική διαίρεση, την οποία ονόμασε μίτωση. Αυτός κατάλαβε ότι οι πυρήνες των κυττάρων προέρχονταν από τη διαίρεση των πρόδρομων πυρήνων με κατανομή των χρωμοσωμάτων τους, δεν ήξερε όμως τίποτα για την εργασία του Mendel και δεν έκανε τη σύνδεση με την κληρονομικότητα.

Ο Friedrich Weismann, ένας άλλος Γερμανός βιολόγος, αναγνώρισε το 1980 τη σημασία της μείωσης για την αναπαραγωγή και την κληρονομικότητα. Κατέληξε επίσης στην άποψη ότι τα χαρακτηριστικά κληρονομούνται και δεν μεταβάλλονται στη διάρκεια της ζωής, σε αντίθεση με τον Lamarck που πίστευε ότι τα κληρονομούμενα χαρακτηριστικά θα μπορούσαν να είναι επίκτητα. Για να αποδείξει αυτό το σημείο, ο Weismann αφαίρεσε τους ουρές από 68 ποντίκια για πέντε γενιές, δημιουργώντας 901 απογόνους που είχαν όλοι φυσιολογικές ουρές!. Ο Weismann δεν γνώριζε επίσης το έργο του Mendel, επηρεάστηκε όμως έντονα από τον Darwin.

Στις αρχές του εικοστού αιώνα υπήρχε τεράστιο ενδιαφέρον για την κληρονομικότητα καθώς το έργο του Mendel ανακαλύφθηκε ξανά και αρκετά άτομα έφθασαν σε παρόμοια συμπεράσματα. Τα χρωμοσώματα αναγνωρίστηκαν ως η φυσική βάση της κληρονομικότητας και μελετήθηκαν ως η επιστήμη της κυτταρογένεσης. Καθώς αθροίζονταν επιπλέον στοιχεία, αναγνωρίστηκε ότι

ο νόμος του διαχωρισμού του Mendel δεν ίσχυε για όλα τα χαρακτηριστικά-πολλά χαρακτηριστικά κληρονομούνταν από κοινού. Αυτά που ονομάζουμε σήμερα γονίδια αναφερόντουσαν ως «μονάδες» και θεωρήθηκε ότι αυτές οι μονάδες ήταν τοποθετημένες στα χρωμοσώματα σε μια γραμμική μορφή, ήταν πάντοτε στην ίδια θέση (locus), και η πιθανότητα κληρονομούμενων κοινών χαρακτηριστικών εξαρτάτο κατ' αρχάς από το εάν βρισκόντουσαν στο ίδιο χρωμόσωμα καθώς και από το σε τι απόσταση ήταν πάνω στο χρωμόσωμα. Ο αμερικανός Alfred Sturtevant εργάστηκε πάνω στις μύγες δροσόφιλα, μεταξύ του 1915 και 1928, για να ανακαλύψει τις αρχές της γενετικής χαρτογράφησης αντιλαμβανόμενος τη σημασία της άνισης διασταύρωσης και των γονιδίων που σχημάτιζαν «ομάδες σύνδεσης» και κληρονομούνται μαζί. Αυτή ήταν η φάση της κλασσικής γενετικής που βασιζόταν σε κυτταρογενετικά πειράματα.

Οι Avery, MacLeod και McCarthy, το 1944, αναγνώρισαν ότι το DNA αποτελούσε τη βιοχημική βάση της γενετικής. Αυτό σημάδεψε την έναρξη της εποχής της μοριακής γενετικής (όμως οι ιδέες τους δεν έγιναν τότε καλά αποδεκτές, είχαν σχετικά μικρό αντίκτυπο και δεν πήραν βραβείο Nobel). Οι Watson και Crick, το 1953, χρησιμοποίησαν κρυσταλλογραφικές απεικονίσεις του DNA που τους παραχωρήθηκε από τους Wilkins και Franklin για να διευκρινίσουν τη δομή του DNA, και το πιο σημαντικό την ελικοειδή του φύση. Το 2007, ο James Watson έγινε το δεύτερο άτομο που επέτρεψε τη δημοσίευση της πλήρους αλληλουχίας του δικού του DNA στο διαδίκτυο.

Θέτω την αλληλουχία του γονιδιώματός μου σε κοινή χρήση για να ενθαρρύνω μια εποχή προσωπικής ιατρικής στην οποία η πληροφορία που περιέχεται στο γονιδιώμά μας να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση και πρόληψη της νόσου και τη δημιουργία εξατομικευμένων ιατρικών θεραπειών.

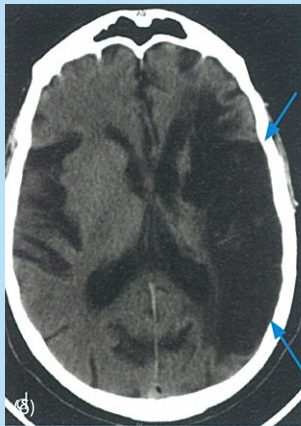
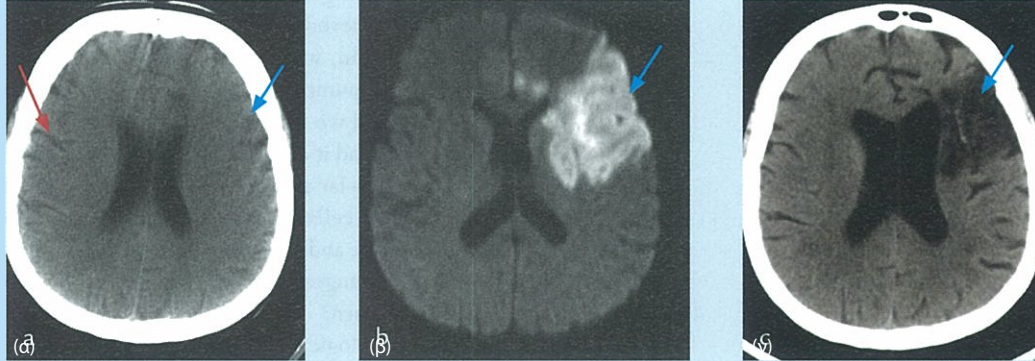
James Watson (2007)

Μεταξύ της ανακάλυψης του DNA και της δημοσίωσης της αλληλουχίας ολόκληρου του γονιδιώματος, υπήρξαν δύο σημαντικές τεχνολογικές προόδους. Η πρώτη προήλθε από το εργαστήριο του Fred Sanger το 1977 όταν χρησιμοποίησαν τη «διεδόξυ» μέθοδο τερματισμού αλύσου (μέθοδος Sanger) για τη γρήγορη και ακριβή αλληλούχιση μεγάλων τμημάτων του DNA (σε αντίθεση με την προηγούμενη χρήση της DNA πολυμεράσης). Η μέθοδος Sanger χρησιμοποιήθηκε για την αλληλούχιση του ανθρώπινου γονιδιώματος (Human Genome Project), η οποία διήρκεσε περισσότερο από 15 χρόνια και τα αποτελέσματά της πρωτοδημοσιεύθηκαν το 2001. Η δεύτερη έχει ήδη περάσει σε εφαρμογές στην κλινική διαγνωστική



Ακτινολογία του εγκεφαλικού επεισοδίου

Σειρά από εικόνες που δείχνουν την εξέλιξη του εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάζονται εδώ στην Εικόνα 2.5



Εικόνα 2.5 (α) Οξεία CT σάρωση όταν ο ασθενής διακομίζεται στο τμήμα επειγόντων και είναι σε σύγχυση με μειωμένο επίπεδο συνείδησης. Η απεικόνιση δείχνει ότι ο ασθενής κινείται (και έτσι η ελαφρά ασάφεια). Στο αριστερό ημισφαίριο παρατηρείται μια απώλεια της διάκρισης λευκής-φαιάς ουσίας (ανώμαλη πλευρά-γαλάζια βέλη, φυσιολογική πλευρά-ερυθρά βέλη). Αυτό είναι ενδεικτικό οίδηματος καθώς διασπάται ο αιματο-εγκεφαλικός φραγμός και οι κυτταρικές μεμβράνες επιτρέπουν την είσοδο του υγρού. (β) MRI την πρώτη εβδομάδα στο νοσοκομείο: πρόκειται για μια απεικόνιση σταθμισμένης διάχυσης (DVI), που δείχνει την κατανομή του παγιδευμένου νερού στον εγκέφαλο-τα γεμάτα από νερό νεκρά κύτταρα: κυτταροτοξικό οίδημα (γαλάζια βέλη). Το έμφρακτο βρίσκεται στη περιοχή της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. (γ) CT σάρωση 3 μήνες αργότερα. Το έμφρακτο μετατρέπεται σε κυστικό και έτσι ποιο μαύρο (γαλάζια βέλη) Υπάρχει επίσης απώλεια όγκου και οι πλάγιες κοιλίες είναι διατεταμένες, γεμίζοντας το κενό που προηγουμένως καταλάμβανε ο εγκεφαλικός ιστός. (δ) Ένας άλλος ασθενής 5 χρόνια μετά το αρχικό εγκεφαλικό, με μια μεγάλη κυστική κοιλότητα που αντικαθιστά το μεγαλύτερο τμήμα του αριστερού ημισφαιρίου (γαλάζια βέλη) μετά από ένα μεγάλο έμφρακτο εγκεφαλικής αρτηρίας.

ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Υπάρχουν δύο σημαντικές ερωτήσεις που πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν μας:

- 1 Ποιες είναι οι βιοχημικές μεταβολές που αναπτύσσονται σε ένα τραυματισμένο κύτταρο;
- 2 Τι διαφοροποιεί τις αναστρέψιμες από τις μη αναστρέψιμες αλλοιώσεις;

Υπάρχουν τέσσερις περιοχές μέσα στο κύτταρο που είναι καθοριστικής σημασίας για την κυτταρική βλάβη και τη νέκρωση. Αυτές είναι:

- τα μιτοχόνδρια
- η κυταροπλασματική μεμβράνη

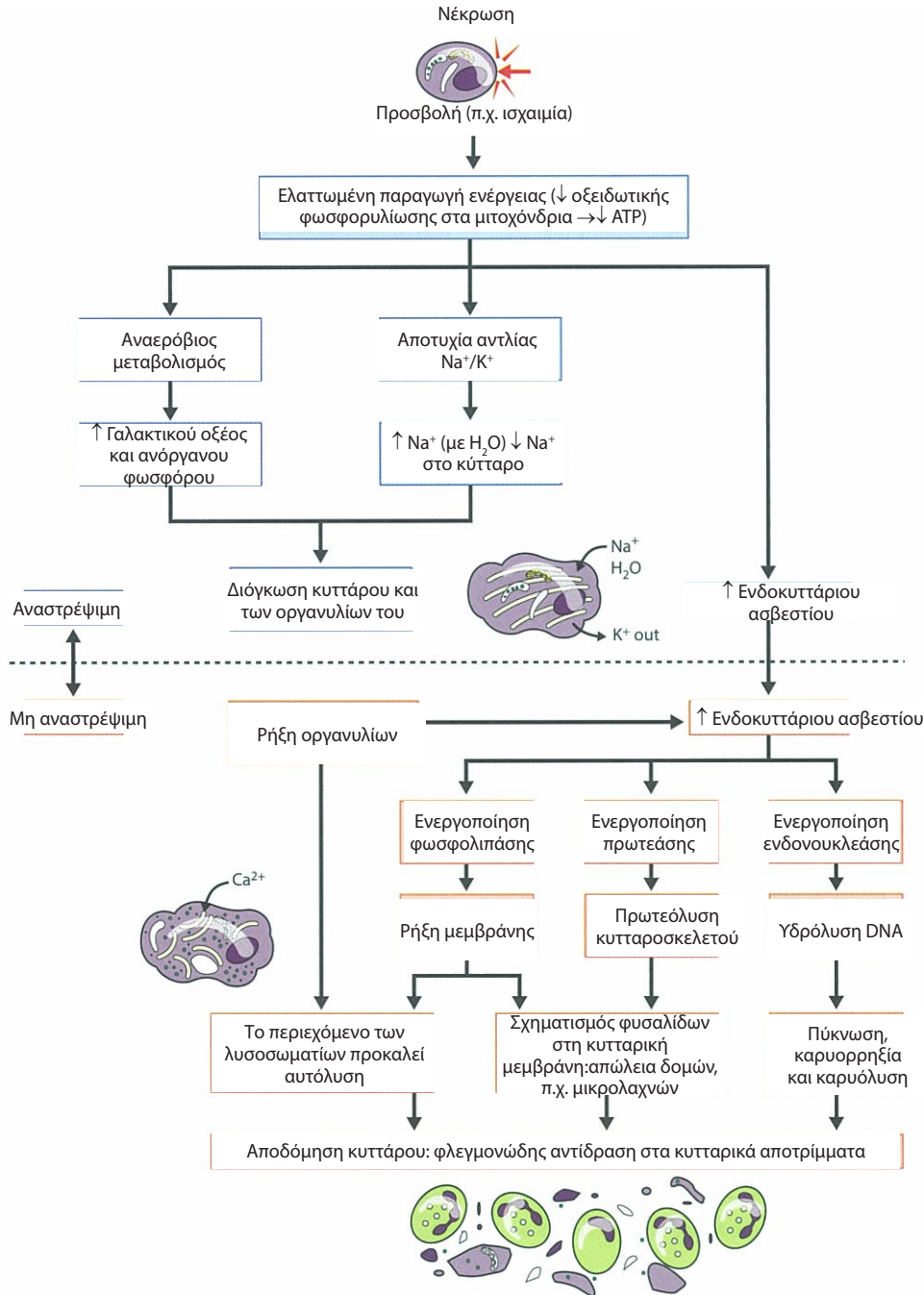
- οι δίοδοι των ιόντων στις κυτταρικές μεμβράνες
- ο κυτταροσκελετός.

Οι βασικοί μηχανισμοί είναι:

- η εξάντληση του ATP
- το αυξημένο ενδοκυττάριο ασβέστιο
- οι αυξημένες ελεύθερες ρίζες
- η ρήξη μεμβρανών
- η καταστροφή DNA και πρωτεϊνών

Εξάντληση του ATP

Το πρώτο αποτέλεσμα της ισχαιμίας είναι η ελάττωση της παραγωγής αδενοσινικής τριφωσφατάσης (ATP) από το σύστημα οξειδωτικής φωσφορυλίωσης των μιτοχονδρίων (Εικόνα 2.6). Αν η παραγωγή ενέργειας ελαττώνεται



Εικόνα 2.6 Η νέκρωση αποτελεί το σύνολο μιας σειράς συμβάντων, η πρώτη φάση των οποίων είναι αναστρέψιμη. Η αποτυχία λειτουργίας της αντλίας ασβεστίου σηματοδοτεί την έναρξη της μη αναστρέψιμης βλάβης. Το κύτταρο κατακερματίζεται και το περιεχόμενό του ελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο, με διαρροή των μεμβρανών των λυσοσωματίων και των άλλων κυτταρικών συστατικών. Στο μικροσκόπιο τα κύτταρα εμφανίζονται διογκωμένα και εκφυλισμένα.

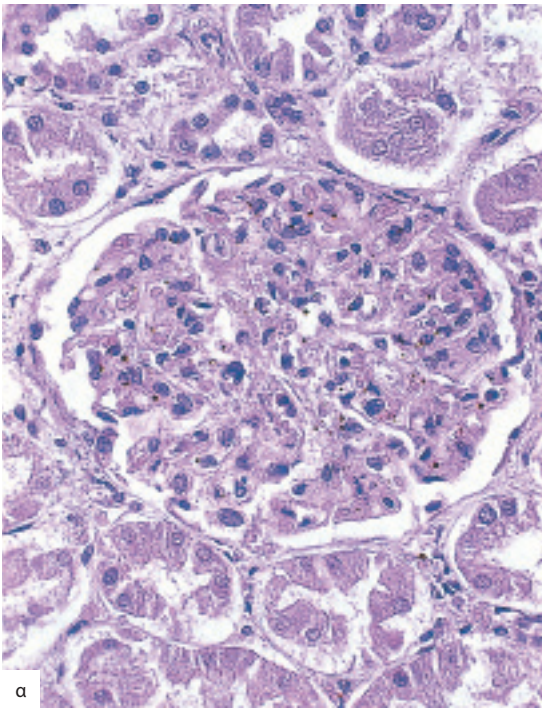
ΠΗΚΤΙΚΗ ΝΕΚΡΩΣΗ

Αν παρατηρήσετε την Εικόνα 2.12, (α) είναι από ένα φυσιολογικό νεφρό με φυσιολογικά νεφρικά σωμάτια και σωληνάκια, ενώ (β) είναι από ένα νεφρό που έχει υποστεί μια ισχαιμική προσβολή και δείχνει πηκτική νέκρωση. Μπορείτε να εντοπίσετε τη διαφορά;

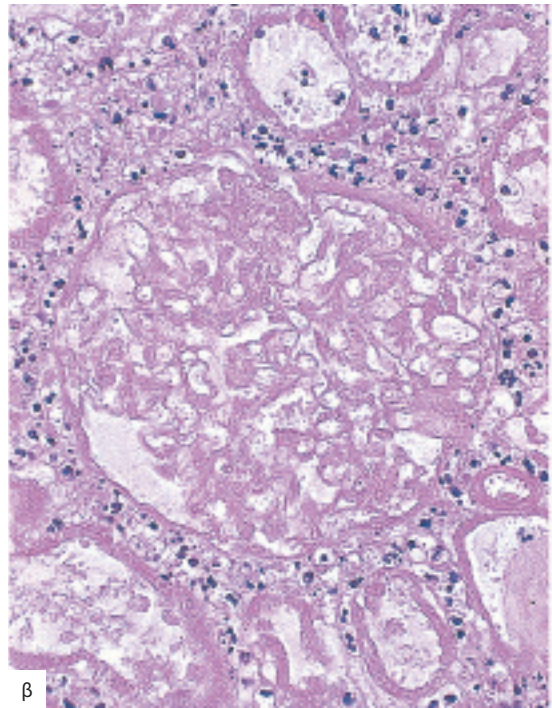
Η δεύτερη φωτογραφία (Εικόνα 2.12β) είναι ουσιαστικά ένα σκιάδεσ περίγραμμα της πρώτης! Η διαφορά μεταξύ των δύο έγκειται στο ότι ο κατεστραμμένος νεφρός εμφανίζει απώλεια των πυρήνων από τα κύτταρα, ενώ το κυτταρόπλασμα τους χρωματίζεται με ένα ελαφρά σκοτεινότερο ρόδινο χρώμα. Αυτή η μορφή αποτελεί το

συχνότερο τύπο νέκρωσης και εμφανίζεται σε πολλά συμπαγή όργανα, όπως η καρδιά και οι νεφροί (Εικόνα 2.13α).

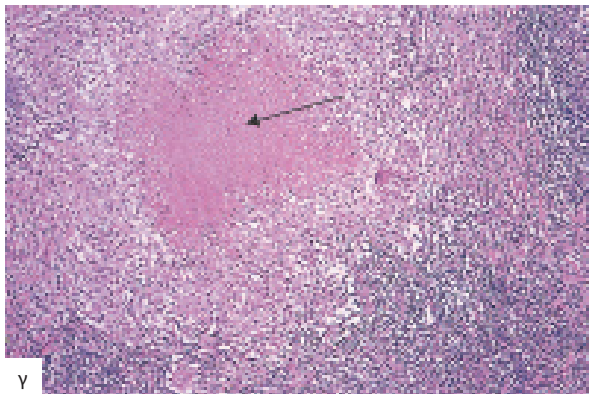
Ο ιστός βέβαια δεν παραμένει σε αυτό το στάδιο για πάντα. Τα πολυμορφοπύρρηνα αρχίζουν να κινούνται μέσα σε αυτόν μέσα σε 24 ώρες μετά το έμφρακτο και απελευθερώνουν ένζυμα που πέπτουν τα κυτταρικά συστατικά. Τα αποτρίμματα που δημιουργούνται θα απομακρυνθούν από τα φαγοκυτταρικά μακροφάγα. Έτσι η εμφάνιση μιας περιοχής πηκτικής νέκρωσης θα μεταβληθεί με το χρόνο και το τελικό αποτέλεσμα θα είναι μια άμορφη ινώδης ουλή.



α

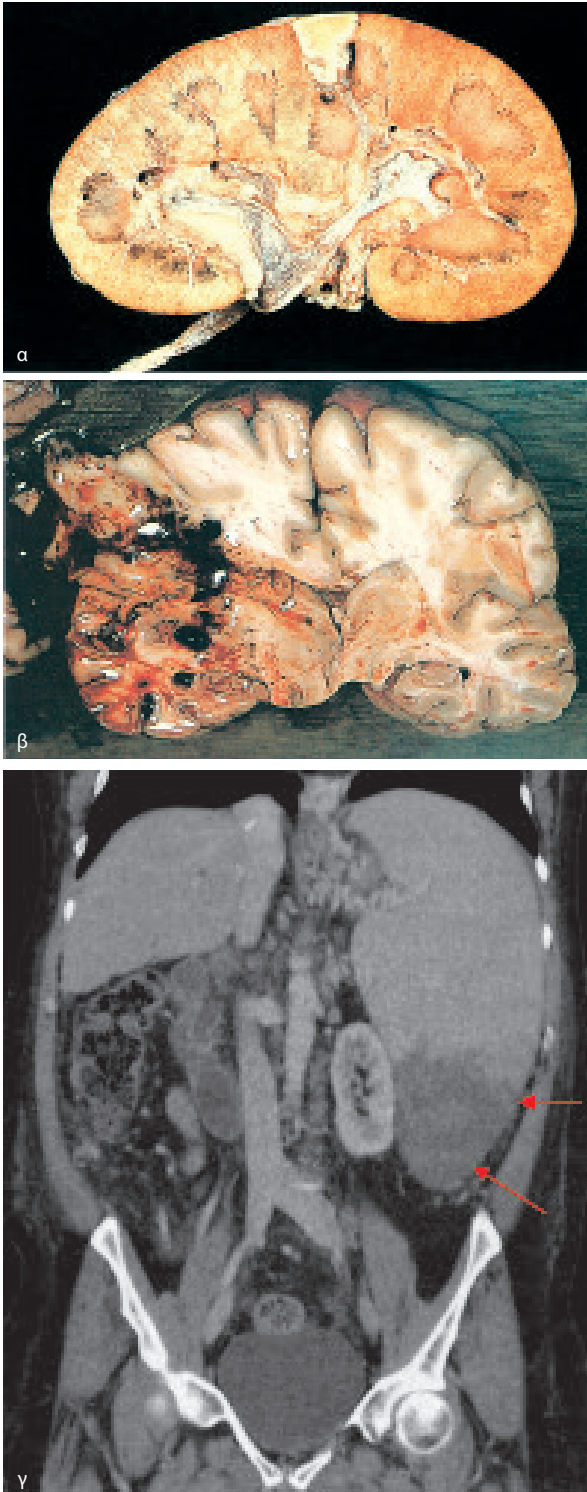


β



γ

Εικόνα 2.12 (α) Φυσιολογικός νεφρός (β) πηκτική νέκρωση και (γ) μικροφωτογραφία λεμφαδένα με φυματιώδες κοκκίωμα και τυροειδή νέκρωση (βέλος)



Εικόνα 2.13 (α) Νεφρός, με ένα έμφρακτο του φλοιού σε σχήμα σφήνας. (β) έμφρακτο εγκεφάλου και (γ) στεφανιαία CT μετά ενδοφλέβιο σκιαστικό που δείχνει μαζική σπληνομεγαλία με ένα έμφρακτο χωρίς ενίσχυση σήματος στη κορυφή του σπλήνα (ερυθρά βέλη).

ΡΕΥΣΤΟΠΟΙΟΣ Ή ΥΓΡΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΝΕΚΡΩΣΗ

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα αυτής της νέκρωσης είναι η απελευθέρωση ισχυρών υδρολυτικών ενζύμων που αποδομούν τα κυτταρικά συστατικά και την εξωκυττάρια ουσία, δημιουργώντας τελικά μια πρωτεϊνούχο «σούπα». Ρευστοποιός νέκρωση αναπτύσσεται χαρακτηριστικά στον εγκέφαλο, όπου σχηματίζεται μια κυστική κοιλότητα που περιέχει υγρό και νεκρωτικά υπολείμματα (Εικόνα 2.13β).

Ρευστοποίηση μπορεί να αναπτυχθεί επίσης σε ιστούς στους οποίους επιπροστίθεται μια μικροβιακή λοίμωξη. Τότε τα ένζυμα απελευθερώνονται τόσο από τα μικρόβια όσο και από τα φλεγμονώδη κύτταρα που έχουν επιστρατευθεί για να αντιμετωπίσουν τη λοίμωξη.

ΤΥΡΟΕΙΔΗΣ ΝΕΚΡΩΣΗ

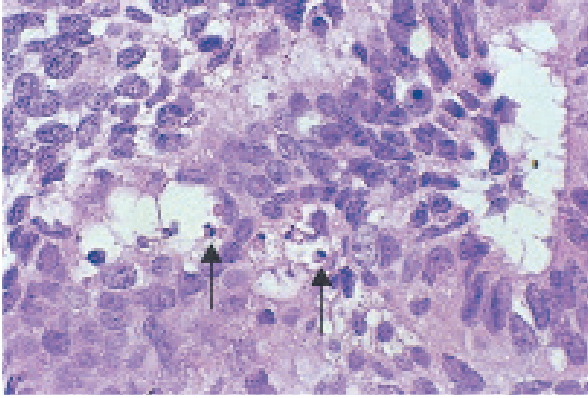
Η τυροειδής νέκρωση αναπτύσσεται τυπικά στη φυμάτιωση και ονομάζεται έτσι λόγω της ομοιότητάς της με το μαλακό λιωμένο τυρί! Η νεκρωτική περιοχή δεν είναι αρκετά υδαρής, ούτε και το περίγραμμά της διατηρείται όπως στην πηκτική νέκρωση. Σε μικροσκοπικές τομές που χρωματίζονται με την αιματοξυλίνη-ηωσίνη (Α&Η) (βλ. Εικόνα 2.12γ), η νεκρωτική περιοχή εμφανίζεται ομοιογενώς ρόδινη (ηωσινοφιλική), περιβαλλόμενη από φλεγμονώδη αντίδραση που περιλαμβάνει πολύπυρρηνα γιγαντοκύτταρα, μακροφάγα και λεμφοκύτταρα (βλ. κοκκιωματώδεις φλεγμονές, σελ. 165). Πιστεύεται ότι γι' αυτήν την ιδιαίτερη αντίδραση υπεύθυνες είναι λιποπολυσακχαρίδες της κάψας των μυκομικροβίων, ο μηχανισμός όμως είναι ασαφής.

ΆΛΛΟΙ ΤΥΠΟΙ ΝΕΚΡΩΣΗΣ

Αν και οι παραπάνω αποτελούν τους κύριους τύπους νέκρωσης, για λόγους πληρότητας, θα πρέπει να αναφερθούμε σύντομα σε τέσσερις άλλους. Αυτοί είναι η νέκρωση λίπους, η γάγγραινα, η ινιδοειδής νέκρωση και η αυτόλυση.

Νέκρωση λίπους

Αυτός ο τύπος νέκρωσης είναι χαρακτηριστικός για τον λιπώδη ιστό και αναπτύσσεται συχνότερα στον μαστό μετά από τραυματισμό και στο περιτοναϊκό λίπος λόγω παγκρεατίτιδας. Στον μαστό, το τραύμα μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη λιποκυττάρων και απελευθέρωση των λιπαρών οξέων. Αυτό θα προκαλέσει μια φλεγμονώδη αντίδραση, η περιοχή θα γίνει σκληρή λόγω της ουλοποίησης που αναπτύσσεται και θα σχηματιστεί μια ψηλαφητή μάζα. Κλινικά, η μάζα μπορεί να θεωρηθεί, λανθασμένα, ως καρκίνωμα και μπορεί να απαιτηθεί εκτομή και μικροσκοπική εξέταση για να τεθεί η διάγνωση.



Εικόνα 2.20 Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος στους αδένες του ενδομητρίου (τα βέλη δείχνουν αποπτωτικά σωματίδια).

αναπτύσσεται υπερπλασία του μαστού ως προετοιμασία για τη γαλουχία και θα ακολουθήσει, μετά τον απογαλακτισμό, **φυσιολογική ατροφία** με τον μηχανισμό της απόπτωσης. Αυτή η ατροφία δεν οφείλεται μόνο στην απώλεια κυττάρων, αλλά και στην ελάττωση του μεγέθους των κυττάρων και στην απώλεια της εξωκυτταρικής ουσίας. Μετά την εμμηνόπαυση, η απόσυρση της ορμονικής επίδρασης έχει ως αποτέλεσμα την υποστροφή της μήτρας και των ωοθηκών.

Η απόπτωση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο ανοσοολογικό σύστημα. Είναι απαραίτητη για την επιλογή εξειδικευμένων υποπληθυσμών τόσο των Τ όσο και των Β λεμφοκυττάρων και είναι σημαντική για την καταστροφή των κυττάρων-στόχων από τα κυτταροτοξικά Τ κύτταρα.

Απόπτωση, αμία και μηχανισμοί

Θα έχετε εκτιμήσει από το παραπάνω κεφάλαιο ότι η απόπτωση είναι καθοριστική στις κανονικές φυσιολογικές διαδικασίες και θα εμφανιστεί στα φυσιολογικά υγιή κύτταρα, για παράδειγμα:

- Κυτταρικός κύκλος φυσιολογικού κυττάρου
- Αναδιαμόρφωση φυσιολογικών ιστών στην εμβρυογένεση ή επισκευή
- Φυσιολογική εξέλιξη των ιστών που εξαρτάται από ορμόνες, π.χ. ενδομήτριο
- Απομάκρυνση αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων
- Απομάκρυνση ανοσοκυττάρων μετά το πέρας της φλεγμονώδους ανταπόκρισης

Είναι εξίσου σημαντική σε παθολογικές καταστάσεις όπου απαιτείται περιορισμός της βλάβης μέσω της απομάκρυνσης των κυττάρων που έχουν προσβληθεί χωρίς να προκληθεί φλεγμονή π.χ.:

- Κύτταρα που έχουν προσβληθεί από ιούς (είτε διεγερόμενα από τον ιό, π.χ. HIV είτε ως ανταπόκριση των Τ-κυττάρων π.χ ιογενής ηπατίτιδα)
- Ακτινοβολία, κυτταροτοξικά φάρμακα ή οξειδωτικό στρες που προκαλούν καταστροφή του DNA.
- Πρωτεΐνες ανώμαλης αναδίπλωσης που προκαλούν το ονομαζόμενο στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (ER-stress)

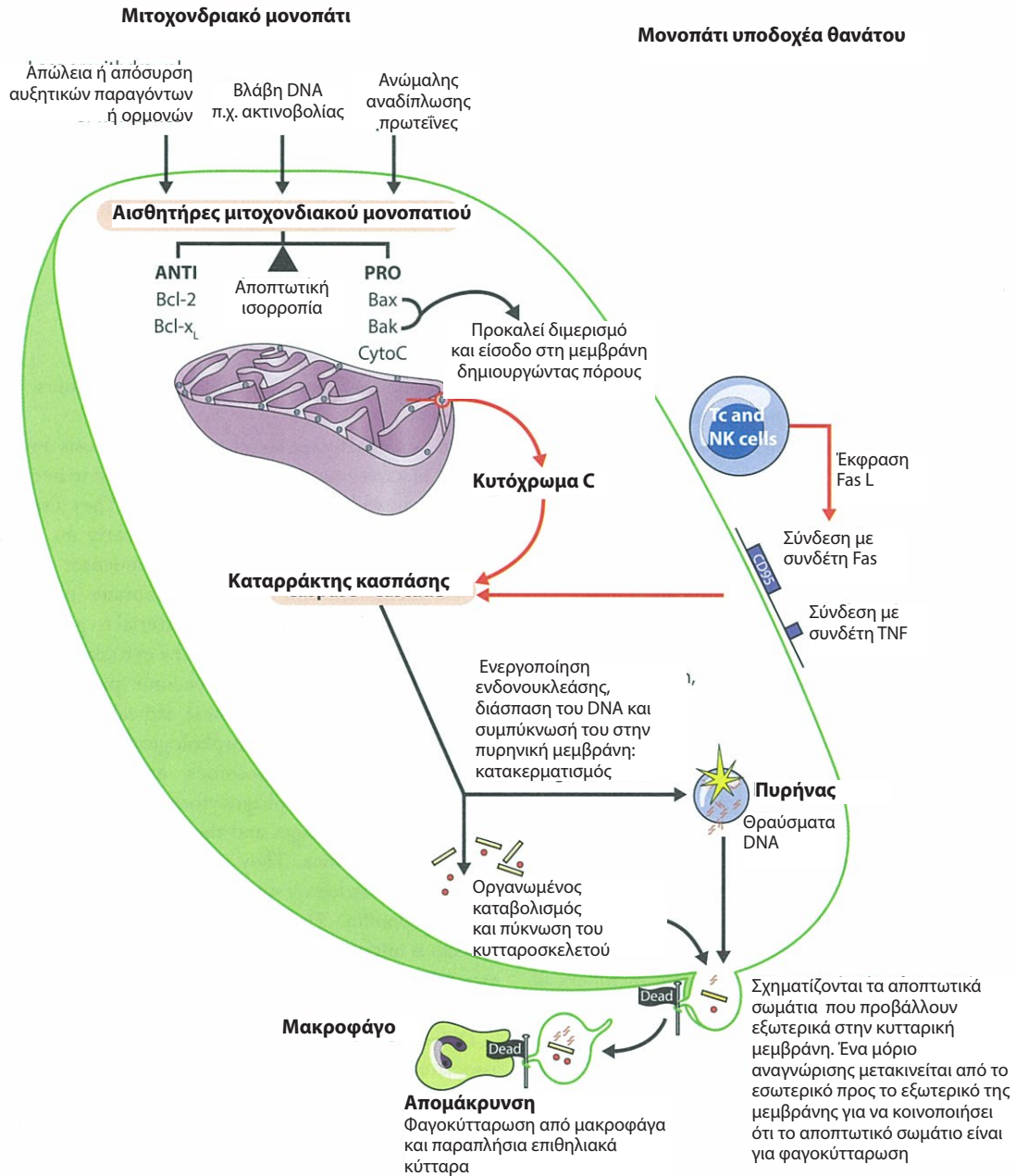
Το τελικό κοινό μονοπάτι για την απόπτωση περιλαμβάνει ένζυμα που ονομάζονται κασπάσες, τα οποία ενεργοποιούνται από ένα ενδογενές (μιτοχόνδρια) ή εξωγενές (υποδοχέας θανάτου) μοριακό μονοπάτι ή λόγω αύξησης του ενδοκυτταρικού ασβεστίου. Το μιτοχονδριακό μονοπάτι λειτουργεί μεταβάλλοντας την ισορροπία των προ-αποπτωτικών και των μετα-αποπτωτικών μελών της οικογένειας BCL-2, που επηρεάζει τη διαπερατότητα του μιτοχονδρίου και την απελευθέρωση παραγόντων που ρυθμίζουν τον καταρράκτη της κασπάσης. Αυτό συμβαίνει ιδιαίτερα όταν τα κύτταρα στερούνται των αυξητικών παραγόντων, έχουν κατεστραμμένο DNA, ή αθροισμένες πρωτεΐνες.

Το μονοπάτι του υποδοχέα θανάτου λειτουργεί μέσω των μελών της οικογένειας του υποδοχέα TNF (tumor necrosis factor) και του παράγοντα Fas (CD95). Αυτός είναι ο πιο σημαντικός μηχανισμός απομάκρυνσης των αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων και του θανάτου των κυττάρων που έχουν προσβληθεί από ιούς και που διαμεσολαβείται από Τ-κύτταρα (Εικ 2.21).

Αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ότι η άθροιση πρωτεϊνών με ανώμαλη αναδίπλωση αποτελεί ένα σημαντικό μηχανισμό σε πολλά νοσήματα και στη γήρανση. Αυτό ονομάζεται ER στρες, επειδή το ενδοπλασματικό δίκτυο είναι η κανονική θέση όπου οι νέες πρωτεΐνες που σχηματίζονται αναδιπλώνονται με τη βοήθεια των μορίων σαπερόνης. Το ενδοπλασματικό δίκτυο υπερφορτώνεται σε περιπτώσεις όπου αυξάνει η ανώμαλη αναδίπλωση των πρωτεϊνών και αυτό έχει ως αποτέλεσμα είτε την απόπτωση είτε την κυτταρική προσαρμογή (την «απόκριση πρωτεΐνης ανώμαλης αναδίπλωσης») έτσι ώστε να περιορίζεται η παραγωγή της πρωτεΐνης και να αυξάνει η σύνθεση της σαπερόνης. Οι καταστάσεις που προκαλούν αύξηση των πρωτεϊνών ανώμαλης αναδίπλωσης περιλαμβάνουν:

- Γενετική μετάλλαξη στις πρωτεΐνες ή τις σαπερόνες
- Ιογενείς λοιμώξεις
- Χημικές βλάβες
- Μεταβολές του μεταβολισμού που εξαντλούν τα αποθέματα ενέργειας.

Μπορείτε να δείτε στην πράξη αυτή την αλλοίωση της



Εικόνα 2.21 Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση) αποτελεί μια οργανωμένη διαδικασία που απαιτεί ενέργεια, η οποία μπορεί να διεγερθεί από διάφορους παράγοντες. Από τη στιγμή που αρχίζει αυτή η διαδικασία, είναι μη αναστρέψιμη. Δεν συνοδεύεται από φλεγμονή. Μπορεί να διακριθεί σε τρία στάδια: έναρξη, εκτέλεση και απομάκρυνση. Η ενεργοποίηση του καταρράκτη των κασπάσεων έχει ως αποτέλεσμα τον κατακερματισμό του πυρήνα και τη δημιουργία κυτταροπλασματικών συστατικών τα οποία περιβάλλονται από μεμβράνες για να απομακρυνθούν. Οι κασπάσες ενεργοποιούνται από τα μιτοχόνδρια και τα μονοπάτια του υποδοχέα θανάτου.