GENETIKA MOLEKULARRAREN OINARRI ETA APLIKAZIOAK

BEGOÑA JUGO
Animali Biologia eta Genetika Saila. Euskal Herriko Unibertsitatea
ggpjuorb@lg.ehu.es. Tel. 946.012.000 Luz. 5518. Faxa: 94.464.85.00

1.- GIZA GAIXOTASUNEN SAILKAPENA GENETIKAREN IKUSPUNTUTIK

Giza genoman 60.000-80.000 gene daudela estimatu da. Geneen alterazioek eta hauen konbinazioek osasun-arazo genetikoak sorraraz ditzakete. Oro har, Genetikaren ikuspuntutik gaixotasunak 4 talde handitan bana daitezke:

1.- Gaixotasun kromosomikoak: kromosoma osoak edo hauen zatikiak galdu, bikoiztu edo aldatzen dira.

2.- Gene bakarraren alterazioz sorrarazitako gaixotasunak: fibrosi kistikoa, igitai itxurako zelulen hemofilia...

3.- Gaixotasun multifaktorialak. Aldaketa genetiko anizkoitzen eta inguruneko aldaketen konbinazioz sorrarazitakoak, ezpain leporinoa, kardiopatiak edo diabeteak, adibidez.

4.- Mitokondri-gaixotasunak

Sailkapen hau kontuan izanik ere, gaixotasun genetikoek *continuum* batean koka daitezke; fibrosi kistikoa eta Duchenne-ren distrofia muskularra mutur batean egongo lirateke (geneek sorraraziak) eta elgorria bezalako gaixotasunak bestean (inguruneak guztiz eraginda). Gaixotasunik arruntenak, diabetea, hipertentsioa, neoplasia... continuum horretako lekuren batean koka litezke, gaixotasun hauek eragin genetikoa eta ingurunekoa izango bailukete.

Gripea	**Diabetea**	**Fibrosi kistikoa**
Elgorria	**Kardiopatiak**	**A hemofilia**

Gene bakarreko gaixotasunak edo monogenikoak gene bakar baten akatsean daude oinarrituta. Gene bakar baten alterazioak sorraraziriko 3.000 osasun-arazo dira ezagun. Gaixotasun genetiko heredagarri monogenikoak orokorrean herentzi patroi mendeliar sinpleak jarraitzen dituzte: autosomiko dominantea, autosomiko errezesiboa eta Xri lotuak. Gaixotasun autosomiko dominantea dagokion locusaren alelo bat mutatua dagoenean geratzen da agerian. Autosomiko errezesiboetan alelo biek mutatuak egon behar dute. Xri loturiko gaixotasun errezesiboak gizonezkoetan agertzen direlarik, emakumezkoak eramaile asintomatikoak izaten dira.

Gaixotasun mendeliarrei dagokiela, oinarrizko printzipio natural bat datza gaixotasun bakoitzaren atzean. Gaixotasun mendeliar guztiak inplikaturiko locusean eta locus horretako alelo mutatuan oinarrituta sailka daitezke. Diagnostikoa beraz, aldatuz doa genetika garatuz doan heinean.

Gizakiaren karaktere mendeliarren katalogoa liburu inprimatu batean kontsulta daiteke, edo informatikaren bidez, OMIM (On line Mendelian Inheritance in Man) datubasearen bitartez, astero eguneratua eta Internet-aren bitartez eskuragarria (http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim). Hauxe da gizakiaren ezaugarri mendeliarrei buruzko informazioa lortzeko abiapuntua, bai ezaugarri patologiko zein ez-patologikoetarako. Datu-base honetan ezaugarri bakoitzak 6 digituko MIM zenbaki bat dauka; zenbaki hau oso erabilia da genetikari buruzko literaturan. Adibidez, akondroplasiari MIM 100800 dagokio.

Sortzetiko gaixotasunen artean, adibidez, askok daukate osagai genetiko bat euren etiologian.

1. Taula. *Jaioberrien zama genetikoa (Sudbery-ren arabera, 1998)*

KATEGORIA	MAIZTASUNA (*1.000 jaioberri bizietatik*)
Gene bakarreko gaixotasunak	
Autosomiko dominantea	1,8-9,5
Autosomiko errezesiboa	2,2-2,5
Xri loturikoa	0,5-2
Kromosomikoa	6,8
Sortzetiko malformazioak	19-22

2. Taula. *Mutazio-tarte mugatua duten zenbait gaixotasunen adibideak*

GAIXOTASUNA	KAUSA
Alfa-talasemia	Geneen delezioak
Charcot-Marie-Tooth (HMNS1)	1.5 Mben duplikazioa 17p11.2 delakoan
A Hemofilia	F8 genea eta alboetako DNAren inbertsioak
21 Hidroxilasaren eskasia	% 30ean delezioak (besteak mutazio puntualak)
Tay-Sachs	HEXA genea: 4 bpko insertzioa 11. exoian
Igitai-zelulen anemia	E6V HBB genean
Beta-talasemiak	Gehienetan mutazio puntualak
Fibrosi kistikoa	Δ F508 CFTR genean
Akondroplasia	G380R FGFR3 genean
Huntington-en gaixotasuna	Errepika trinukleotidiko hedatu desegonkorrak
Distrofia miotonikoa	Errepika trinukleotidiko hedatu desegonkorrak
X hauskorra	Errepika trinukleotidiko hedatu desegonkorrak
Leber-en atrofia optikoa	Mutazio mitokondrialak:np3460, 11778 eta 14484

Lan honetan gene bakarreko alterazioetara mugatuko gara.

Gizakiaren genoma nuklearraren tamaina handia dela eta, mutazio patogeniko gehienak DNA nuklearraren sekuentzietan gertatzen dira. Hala ere, genoma nuklearrean dagoen DNA funtziogabearen kantitate handiak direla eta, honetan gertatzen diren mutazio gehienak ez dira patogenikoak.

Espero ez bezala, mitokondri-genomaren gehiengoa sekuentzia kodetzaileez dago osatuta eta mutazio-tasak mitokondri-geneetan nuklearretan baino 10 aldiz altuagoak direla uste da. Hortaz, genoma mitokondrialean gertatzen diren mutazioek proportzionalki garrantzia dute giza gaixotasunetan.

2.- GAIXOTASUN MONOGENIKOEN ANALISIA: DNAN OINARRITURIKO DETEKZIO ETA DIAGNOSTIKORAKO LANABES MOLEKULARRAK

Duela gutxira arte, detekzio genetikoa fenotipo patologikoaren analisian oinarritzen zen: beta-hexosaminidasaren analisia Tay Sachs gaixotasunean, eta kreatinasaren analisia Duchenne-ren distrofia muskularraren kasuan.

DNAren teknologiaren aurrerapenek diagnostikoa genotipoan egitea ahalbidetu dute kasu batzuetan. Izan ere, DNAn oinarritutako diagnostikoa fenotipoan oinarritutakoaren osagarria da, eta zenbait kasutan, lehenak bigarrena ordezka dezake.

DNA-testek eman dezaketen informazioa geneaz ezagutzen denaren araberakoa da. DNAn oinarritutako diagnostikoa 2 eratara egin daiteke:

- Azterketa zuzena: galdegilearen DNAren test bat egiten da mutazio patogenikoaren eramailea den edo ez ikusteko.
- Zeharkako azterketa: markatzaile polimorfiko (alelo desberdinak izan ditzaketen locusak) lotuak erabiltzen dira familien azterketan galdegileak guraso batetik gaixotasuna daraman kromosoma heredatu duenentz jakiteko.

Orokorrean test zuzena nahiago izaten da, baina batzuetan ezinezkoa da aplikatzea. Aplikatzea posible deneko kasuan ere, askotan ezin da ohiko diagnostiko-zerbitzu baten barruan erabili (konplexutasunagatik eta abarrengatik).

2.1.- Zeharkako azterketa: gene-bilaketa

Hauxe izan zen DNAn oinarriturik asmatu zen lehen diagnosi-metodoa. Gene askoren diagnostikoak fase honetatik pasa baziren ere, geneak klonatu bezain laster diagnosi zuzena aplikatu zen: distrofia miotonikoaren kasuan adibidez.

Zenbait gaixotasunetan, genea klonatuta egonik ere, mutazioak aurkitzea zaila izaten da: zenbait kasutan, mutazioak gene oso luze batean zehar daude sakabanatuta eta beste batzuetan mutazioaren detekzioa ez da oso arrakastatsua izan. Horrelakoetan zeharkako azterketa erabiltzen da. Honetarako markatzaile polimorfikoak behar izaten dira; lehen RFLPak erabiltzen baziren ere, orain badaude informazio handiko markatzaile mikrosateliteak, PCRaren bidez azter daitezkeenak.

Zeintzuk dira gene-bilaketa egiteko beharrezkoak diren urratsak?

a.- Gurasoen bi kromosomen artean gaixotasunaren genea transmititzen duena desberdintzea. Gaixotasuna sorrarazten duen locusari lotutako polimorfismo bat bilatu behar da, parentala heterozigotoa denekoa. Gene-bilaketaren lehen garaian hau zen azterketaren mugatzailea, baina, geroago azalduko dugunez, orain ez.

b.- Fasea finkatzea:
rekin batera desk
derik egokiena h
loturiko gaixotas

c.- Erabaki zein den
indibiduora pasa
honen mugarik
genearen arteko

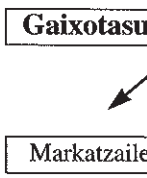
Gene-bilaketa
duten markatzailee
ten da, adibidez int
edo errekonbinazio
genikoak ere erreko

Zeharkako az
beharreko faktorea

- Gaixotasun
litatea.
- Ezjakintasu
zio mugatu
- Ezjakintasu
tu den alelo

Kalkuluak egi
ko programak.

Lotura-analisi
berri emanez, euren



b.- Fasea finkatzea: markatzailearen zein alelok segregatzen duen gaixotasunaren aleloarekin batera deskribatu behar da. Hau ahaideak tipifikatuz lor daiteke. Aztertzeko ahaiderik egokiena herentzi motaren eta pedigri-egituraren araberakoa da. Adibidez, Xri loturiko gaixotasunetarako aita da onena.

c.- Erabaki zein den azterpeko indibiduora pasatu dena. Markatzaileen bidez aztergai den indibiduora pasatu dena zein den finkatu behar da. Hemen agertuko litzateke teknika honen mugarik garrantzitsuena: markatzailearen eta gaixotasuna sorrarazten duen genearen arteko errekonbinazioa hain zuzen.

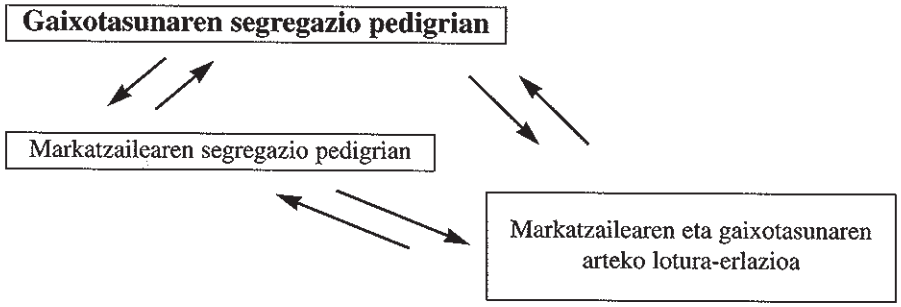
Gene-bilaketa gaixotasunaren locusarekiko % 1eko errekonbinazioa aurkezten duten markatzaileen bidez egiten da. Onena gene barruko markatzaile bat erabiltzea izaten da, adibidez intron bateko mikrosatelite bat. Hala ere, genea oso luzea den kasuetan edo errekonbinaziorako puntu bero batean kokatuta dagoen kasuetan, markatzaile intragenikoak ere errekonbinatuko lirateke maiztasun esangarriez.

Zeharkako azterketan probabilitate-kalkuluak egin behar dira beti. Kontuan hartu beharreko faktoreak ondokoak dira:

- Gaixotasun / markatzaile eta markatzaile / markatzaile errekonbinatzeko probabilitatea.
- Ezjakintasuna, pedigri-egituraren inperfekzioengatik edo markatzaileen informazio mugatuagatik.
- Ezjakintasuna, norbaitek pedigrian gaixotasuna sorrarazten duen eta berriki mutatu den alelo bat duen ez jakiteagatik.

Kalkuluak egiteko bi bide nagusi daude: kalkulu bayesiarrak eta lotura-analisietarako programak.

Lotura-analisietako programei gaixotasunaren eta markatzailearen segregazioaren berri emanez, euren arteko lotura-erlazioa kalkula dezakete.



2.2.- Azterketa zuzena: Mutazioen detekzioa

DNAn oinarritutako diagnosirako metodorik onena, pertsona jakin baten DNA aztertzean datza, bere sekuentzia normala edo mutatua ote den ikusteko. Azterketapeko genearen mutazioen identifikazioari azterketa zuzena deritzo.

Azterketa zuzena gehienetan PCRaren bidez egiten da, Southern blot-a, X hauskorra eta distrofia miotonikoaren azterketarako edo minbiziaren zenbait translokazio kromosomikotarako erabiltzen bada ere.

2.2.1.- Polimerasaren erreakzio kateatua (PCR): diagnostiko molekularrerako aurrerapauso garrantzitsua

PCRa Kary Mullis-ek garatu zuen 80ko hamarkadaren erdialdean. Nahiko sinplea den teknika honen bidez, DNA-moldea milioika aldiz anplifikatzen da modu azkar eta fidagarrian. Genoma osoko parte txiki bat anplifikatzea, metodo eraginkorra da laginaren beste azido nukleikoetatik isolatzeko.

PCRaren prozesua oso sentikorra da: hasierako oso material genetiko gutxi behar izaten da. PCRak duen sentikortasunak ere zenbait laginetatik abiatuta lan egitea ahalbidetzen du:

odol-laginak: pertsona helduetan DNAren iturri garrantzitsuena

listuan oinarritutako laginak, analisi bat edo bi soilik ahalbidetzen dituztenak

Ilea, semena.... Ikerketa kriminalistikoetarako.

Artxibaturiko prestakin patologikoak, DNA eskuragarri ez dagoen kasuetan.

Guthrie fitxak. Fitxa hauetan odol lehorraren orbain bat ipintzen da, gordeketa errazteko.

Hortaz, PCRa oso erabilgarria izan daiteke identitate genetikoen testetan, Auzitegiko Medikuntzaren azterketetan eta in vitro diagnostikoan.

Beste zenbait teknika bezala, PCRaren kimika DNAren baseen osagarritasunean oinarrituta dago. DNAren molekula behar beste berotutakoan, helize bikoitza egonkortzen duten hidrogeno-zubiak apurtu eta kate biak banatu egiten dira. Prozesu honi desnaturalizazioa deritzo. DNA hoztutakoan, helize bikoitza birsortzen da (birnaturalizazioa) bere baseen osagarritasuna dela eta.

Anplifikazio-prozesua bi hasle (primer) oligonukleotidiko eta DNA polimerasa entzimaren erabileran dago oinarrituta. Hasleak DNA-sekuentzia laburrak dira (20 nukleotido ingurukoak), euren base-sekuentziak anplifikatu nahi den DNA-zatiaren aldamenetan kokatutako base-sekuentzien osagarriak direlarik.

Osagai guztiak (DNA lagina, hasleak, desoxinukleotidotrifosfatoak, polimerasa entzima eta erreakzio-bufferra) hodi batean nahastu eta termoziklagailuan kokatzen dira. Termoziklagailu hau tenperatura-aldaketa errepikatuak sorrarazten dituen aparatua da. Prozesu orokorra ondoko zikloetan bana daiteke:

a.- Desnaturalizazioa: horretarako 94-95 °C-ko pauso bakarra dago, harizpi bien arteko lotura molekularrak apur daitezen.

b.- Hibridazioa: ondoren tenperatura jaitsi egiten da, erabilitako haslearen arabera. Tenperatura honetan DNA-harizpi luzeak ez dira lotzen, baina hasleek eskualde osa-

garriak bila ditzakete eta espezifikoki lotu. Hasle bakoitza anplifikatu beharreko zatiaren muturrean lotu eta kopiatu beharreko eskualdea mugatzen du.

c.- Hedapena: azken fasean tenperatura 72 °C-ra igotzen da. Polimerasa entzimak DNA berria polimerizatzen du, laginaren DNA eredu moduan erabiliz.

Hiru faseko ziklo bakoitzaren bukaeran jatorrizko harizpi bakoitzeko bi kopia lortzen dira. Azkenik, zikloak errepikatuz, 2n kopia lortuko dira, n ziklo-kopurua izanik. Adibidez, 30 zikloren ondoren 1.000 milioi kopia izan beharko genituzke. PCRaren bidez lortutako anplifikatua zenbait teknika analitikotan erabil daiteke, gero ikusiko dugun moduan.

PCR multiplexa diagnostikoan oso emankorra izan daitekeen teknika bat da. PCRaren aldaera honetan azido nukleikoen zenbait zati aldi berean anplifikatzen dira, anplifikazio-erreakzio bakar batean. DNA-zati hauek genomaren zenbait genetan egon daitezke kokatuta edo gene jakin baten eskualde desberdinak izan daitezke.

2.2.2.- Mutazio ezezagunen detekzioa

Metodo asko daude gene ezagun batean mutazioak detektatzeko. Metodo gehienek bi muga dituzte ohiko diagnostikorako:

- Oso nekezak eta garestiak dira diagnostiko-zerbitzuan erabili ahal izateko; honek emaitza azkarrak eta ekonomikoak eskatzen baititu.
- Argitaraturiko sekuentzia normalaren eta gaixoaren sekuentziaren arteko desberdintasunak detektatzen dituzte, baina ez dute bereizten aldaketa patogenikoen eta ausazko aldaketa ez-patogenikoen artean.

Hala ere, urteak joan ahala metodo automatizatu berriak jartzen dira abian eta kostuak gutxitu egingo direla uste da.

Bestalde, geneen funtzioa hobeto ezagutzen den neurrian eta gaixotasunekin erlazionaturiko mutazioen datu-basea handituz doan heinean, sekuentzia batean aldaketa jakin bat patogenikoa den edo ez esatea, gero eta errazagoa izango da.

3. Taula. *Mutazio puntualen detekziorako metodoak.*

METODOA	ABANTAILAK	DESABANTAILAK
– Sekuentziazioa	Aldaketa guztiak detektatzen ditu	Nekeza Gehiegizko infomazioa
– Heteroduplexen analisia	Oso sinplea	Sekuentzia laburretarako (<200 bp) Aldaketaren kokapena, ezezaguna
– SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism) Harizpi bakarreko konformazioaren polimorfismoa	Sinplea	Sekuentzia laburretarako (<200 bp) Aldaketaren kokapena, ezezaguna
– DGGE (Denaturing gradient gel electrophoresis) Gradiente desnaturalizatzaileko gele-elektroforesia	Oso sentikorra	Garestia Aldaketaren kokapena, ezezaguna
– Mistmach cleavage (Parekamendu okerraren ebaketa)	Oso sentikorra Aldaketaren kokapena ezaguna	Konposatu toxikoak Esperimentalki konplexua
– PTT (Protein truncation test) Proteinen apurketarako saioa	Sentikorra katearen bukaerako aldaketekiko Aldaketaren kokapena ezaguna	Garestia Esperimentalki konplexua

2.2.3.- Mutazio ezagunen detekzioa

Hurrengo kasuetan egin daiteke:

– Ustezko homogeneitate alelikoa duten gaixotasunetan, gaixorik dauden indibiduo guztiek populazioan DNA-sekuentziaren aldaketa jakin bat dutelarik.

– Gaixorik dauden indibiduo gehienek mutazio espezifikoen kopuru mugatuetariko bat dutenean.

– Familia bakarreko diagnostikoan: familian dagoen mutazioen detekziorako, mutazioen detekzio-metodo orokorrak behar izaten dira, baina behin mutazioaren ezaugarriak finkatuta daudenean, familiako beste kideei mutazio jakin baterako testa egin behar zaie.

4. Taula: *Ohi*

ME

* PCR : delezio e
eskualdeetarako

* PCR-RFLP (PC
errestrikzio-ent

* ASO (allele-spe
Anplifikaturiko
oligonukleotido
zein Southern b

* ARMS (PCRa p
OLA (Oligonuc
Oligonukleotido
*Hedatutako en
aztertu

* Ikus adibideak i

Esan ga
Patologia mole

– Zenbai
gorreri

– Locus
globin

– Gaixot
mutazi
aurresa

Hortaz,
ko tradizionala

Afektatu
identifikazioa
tan kontsulta
bat sorrarazten
Genetiko zeha

3.- AURRER

XX. mer
adin goiztiarra
azkeneko bela

4. Taula: *Ohiko analisietan erabiltzen diren mutazio puntualen detekziorako metodoak.*

METODOA	IRUZKINAK
* PCR : delezio edo translokazioaren alboetako eskualdeetarako hasleak erabiliz	Anplifikazio arrakastatsuak berrantolaketa jakin baten presentzia adieraziko luke
* PCR-RFLP (PCRz anplifikaturiko DNAren errestrikzio-entzimen bidezko tratamendua)	Mutazioak errestrikzio-puntu bat sorrarazi edo ezabatzen duenean soilik aplika daiteke
* ASO (allele-specific oligonucleotides) Anplifikaturiko DNA aleloekiko espezifikoak diren oligonukleotidoekin hibridatzea, dot-blot zein slot-blot zein Southern blot metodoen bidez	
* ARMS (PCRa primer alelo espezifikoak erabiliz) OLA (Oligonuclelotide ligation assay) Oligonukleotidoen loturarako saioa *Hedatutako errepika trinukleotidikoaren tamaina aztertu	Trinukleotidoen errepiken gaixotasunetan. Hedapen luzeak Southern blot-aren bidez, laburragoak PCRz (ikus 3. Atala)

* Ikus adibideak irudietan

Esan gabe doa gaixotasunen sailkapen klinikoa eta genetikoa ez daudela lehian. Patologia molekularraren arazoak ondokoak izan daitezke:

- Zenbait locusen mutazioek sindrome kliniko bera sorraraz dezakete: sortzetiko gorreria adibidez.
- Locus bereko mutazioek sindrome kliniko desberdinak sorraraz ditzakete: hemoglobinopatiak kasu.
- Gaixotasun genetikoak batzuetan senitartean ere aldakorrak izan daitezke. Beraz, mutazioa ezagutzeak ez du halabeharrez pazienteak erakutsiko dituen ezaugarriak aurresatea ahalbidetzen: I-motako neurofibromatosia adibidez.

Hortaz, gaixotasun genetikoen DNAn oinarrituriko diagnostikoak deskripzio kliniko tradizionala osatzen du.

Afektaturiko locusaren identifikazioa eta, ahal izanez gero, mutazio jakin baten identifikazioa guztiz garrantzitsua den eremua, Aurresate Genetikoarena da. Kasu honetan kontsulta egiten duten pertsonak fenotipikoki normalak dira. Pazienteak gaixotasun bat sorrarazten duen mutazio heredatu bat daukan edo ez jakitea beharrezkoa da Aurresate Genetiko zehatza egin ahal izateko.

3.- AURRERAPENAREN ARAZOA

XX. mendearen hasieratik ikusi izan da zenbait gaixotasun genetikoren agerpenak adin goiztiarra edo/eta adierazpen larriagoa erakutsi duela zuhaitz genealogiko batzuen azkeneko belaunaldietan. Patroi honi aurretiazko agerpena deritzo. Eztabaida handia egon

da gertaera honen izaerari buruz. Ikertzaile askok behaketa zehatzagoen eta gaur egungo diagnostiko kliniko hobeen ondorio zela uste zuten. Beste batzuen iritziz, ordea, fenomeno biologiko erreala zen, nahiz eta mekanismo sorrarazlea ezezaguna izan.

Genetika molekularrak agerian utzi du aurretiazko agerpenak benetan oinarri biologikoa duela. Adibide gisa, distrofia miotonikoaren kasua azter daiteke. Giza gaixotasun autosomiko eta dominanteak, muskuluen endakapen progresiboa dakar. Muskulu eskeletikoen gainean eragina izateaz gain, arritmiak eta kataratak sorrarazten ditu. Hemeretzigarren kromosoman mapeatu den genearen azterketak emaitza harrigarriak plazaratu ditu. Mutazio patogenikoa CTG trinukleotidoaren errepiken hedapen bat da, genearen 3'UTR eskualdean kokatua. Errepika hauen kopurua gaixotasunaren larritasunarekin oso erlazionatuta dago. Indibiduo osasuntsuek 5-30 errepika-kopia dituzte egoera tipikoan. 50-100 kopia dituztenak eragin arina pairatzen dute edo asintomatikoak izan daitezke. Distrofia miotoniko osoa duten pazienteek sekuentzia errepikatuaren 100 eta milaka kopien arteko kopurua izan dezakete. Gainera, errepiken kopurua hurrengo belaunaldietan gehi daiteke: eritasuna modu arinean duen aita batek 1.000 errepika baino gehiago dituzten seme-alabak sor ditzake. Hortaz, ebidentzia sendoak daude errepika trinukleotidikoen hedapena distrofia miotonikoaren aurretiazko agerpenaren kausa dela pentsatzeko. Nola gertatzen da trinukleotidoen hedapena? Zein da produktuaren gainean duen eragina? Inpronta genikoaren fenomenoa gertatzen da? Kontu hauek guztiak ikerketapean daude oraindik.

5. Taula. *Trinukleotidoen errepiken hedapenak sorrarazitako gaixotasunak.*

GAIXOTASUNA	KAUSA*
FRAXA (X hauskorraren sindromea) FRAXE (atzeramendu mentala) FRAXF FRA16A FRA11B (Jacobsen-en sindromea)	CCGren hedapena 5' UTR eskualdean
Distrofia miotonikoa	CTGren hedapena 3' UTR eskualdean
Huntington-en gaixotasuna Atrofia muskular espinala eta bulbarra Ataxia espinozerebelarra Atrofia dentatorubral-palidoluysian Machado-Joseph-en gaixotasuna	CAGren hedapena eskualde kodetzaileetan

* UTR(untraslated region): itzuli gabeko eskualdea

4.- ETORKIZUNARI BEGIRA

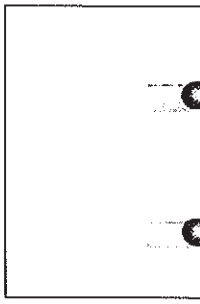
Hurrengo urteetarako erronkarik handienetakoa gaur egun herentzi patroi konplexua duten gaixotasunetan inplikaturiko geneak bilatzea da, hala nola diabetea, asma, minbizia eta gaixotasun mentalak. Kasu hauetan guztietan gene bakar batek ere ez dauka ahalmen

osoa pertsona bate
na batean gaixotas
tsona batek inguru
analisian eragin ha

Giza Genom
zuzen, diagnostik
duena. Geneek ma
sekuentzia nukleot
eta erabilgarriak iz

Giza Genom
Medikuntzaren oi
Medikuntza genor
eta sekuentzien ma
Arazo etikoak ere
terapia klinikoari
zio genetikoak gal
tomak agertu bain
tzaren une berantia
tik egin, osasun-a
gatik izan ezean (

IRUDIAK



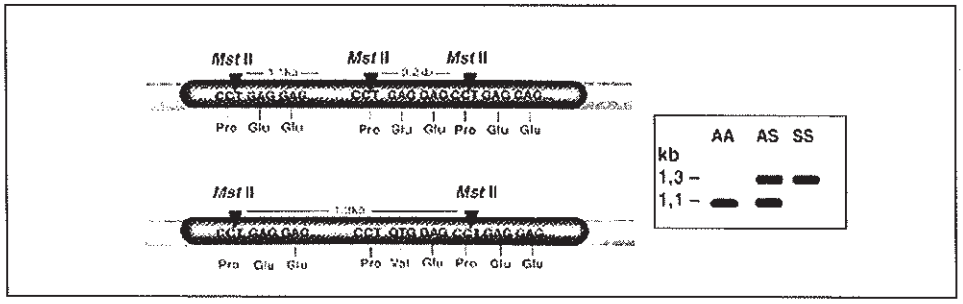
1. Irudia

osoa pertsona batengan gaixotasuna sorrarazteko. Gene askok ekarpen txikia dute pertsona batean gaixotasunekiko sentikortasunean. Gene hauek ere eragina izan dezakete pertsona batek ingurune-faktoreei ematen dien erantzunean. Mota honetako gaixotasunen analisian eragin handia izango du Giza Genoma Proiektuak.

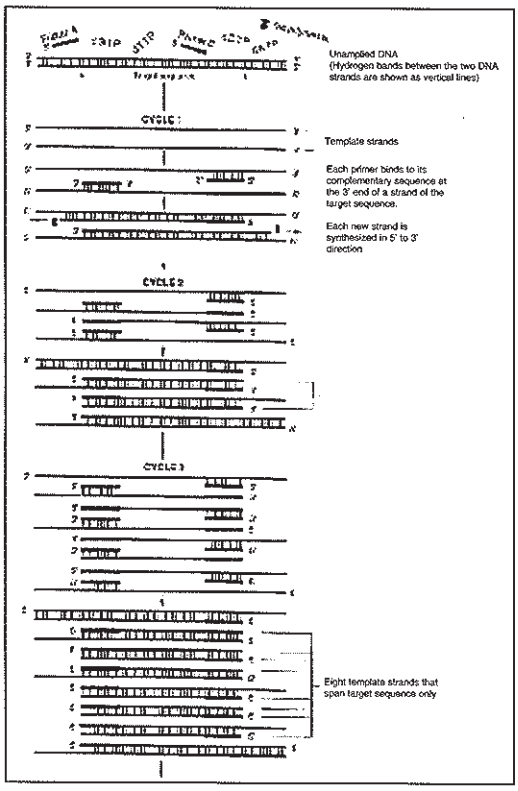
Giza Genoma Proiektuaren helburuen artean bada bat, gene-identifikazioarena hain zuzen, diagnostikorako eta orokorrean giza genetikarako itzelezko garrantzia izango duena. Geneek mapa genetikoetan zein fisikoetan eta, eskuragarri daudeneko kasuetan, sekuentzia nukleotidikoetan duten kokapena ezagutzea beharrezkoa da datuak ulergarriak eta erabilgarriak izan daitezen.

Giza Genoma Proiektuaren bidez ezagutuko den mapa genetikoa etorkizuneko Medikuntzaren oinarri garrantzitsua izango da, egile batzuek Medikuntza prediktiboa edo Medikuntza genomikoa deitu izan dutena. Proiektu honen azken emaitza erreferentzien eta sekuentzien mapa bat izango da, hurrengo mendeetako kontsulta-liburua izango dena. Arazo etikoak ere azalduko dira: berrikuntza sendoak gertatuko dira batez ere diagnosi eta terapia klinikoari dagokionez. Zenbait kasutan analisi molekularretik lortutako informazio genetikoak galdegilearen geroa ezagutzea ahalbidetuko du, gaixotasun jakin baten sintomak agertu baino lehenago. Beraz, terapiarik ez deneko kasuetan, ezin izango da bizitzaren une berantiar baten agertuko den gaixotasun bat pairatzeko joera detektatzeko testik egin, osasun-arrazoiengatik edo osasunarekin erlazionaturiko ikerketa zientifikoarengatik izan ezean (Europar Kontseilua, Avis n1 184, 2/2/1995).

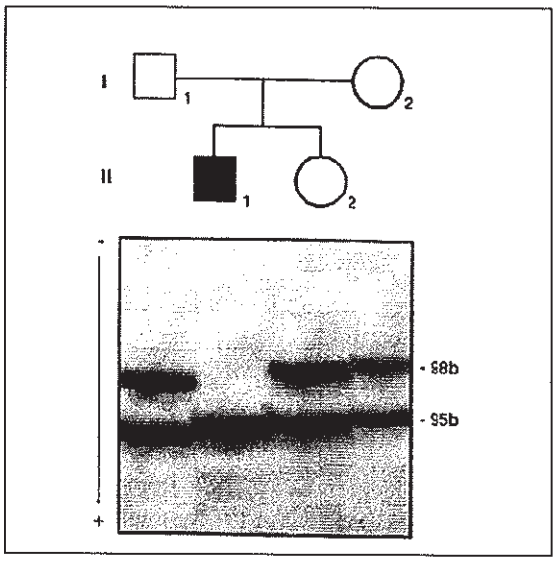
IRUDIAK



1. Irudia. *RFLPen bidezko igitai itxurako zelulen anemiaren analisia.*



2. Irudia. *Polimerasaren erreakzio kateatuaren (PCR) prozesua.*

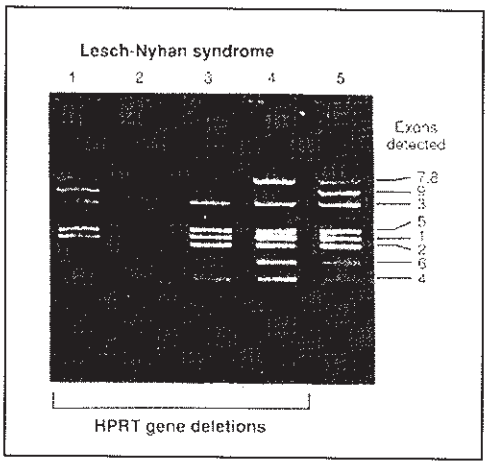


3. Irudia. *PCRaren bidezko fibrosi kistikoaren diagnostikoa.*

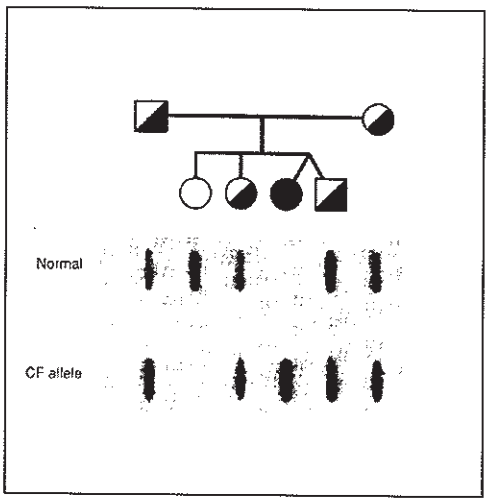
4. Irudia. *PCR*

5. Irudi

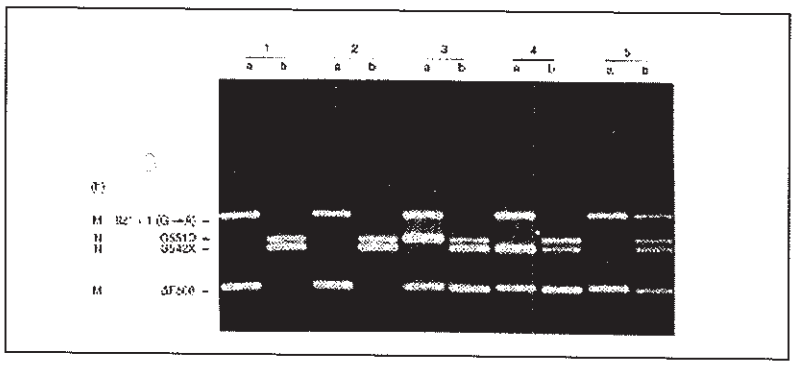
6. Irudia. *A*



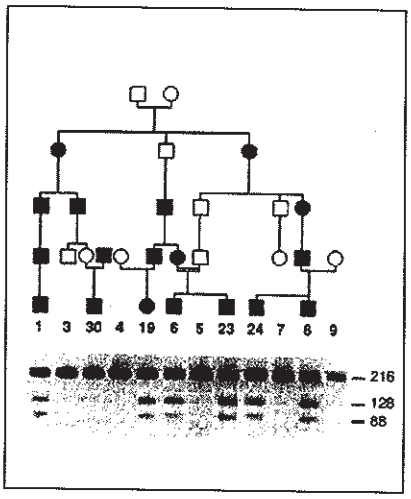
4. Irudia. *PCR multiplearen bidezko Lesch-Nyhan sindromearen diagnostikoa.*



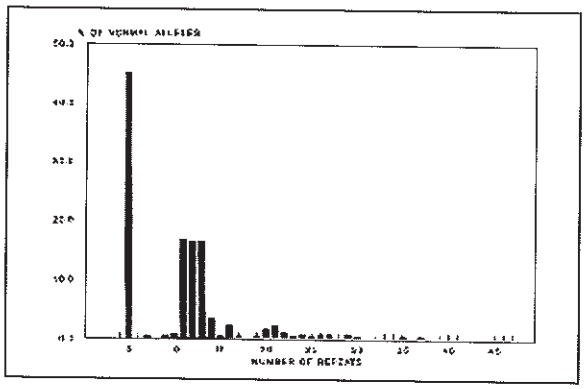
5. Irudia. *Slot blot-aren bidezko fibrosi kistikoaren diagnostikoa*



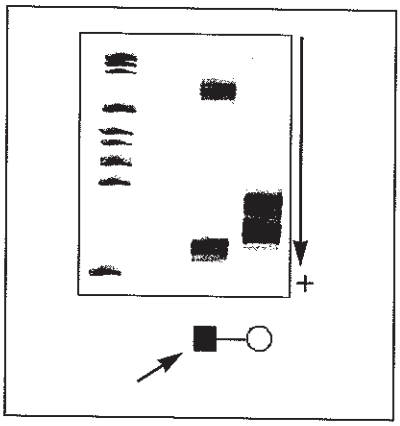
6. Irudia. *ARMS metodoa fibrosi kistikoaren 4 mutazioen detekziorako.*



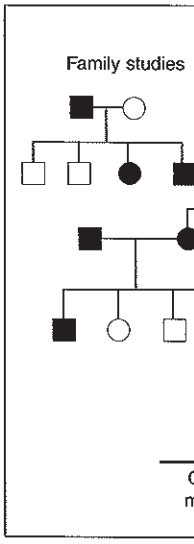
7. Irudia. *PCR-RFLParen bidezko alfa-sinukleinaren genearen mutazioen detekzioa. PCRaren produktuak Tsp45 I endonukleasaz digeritu dira.*



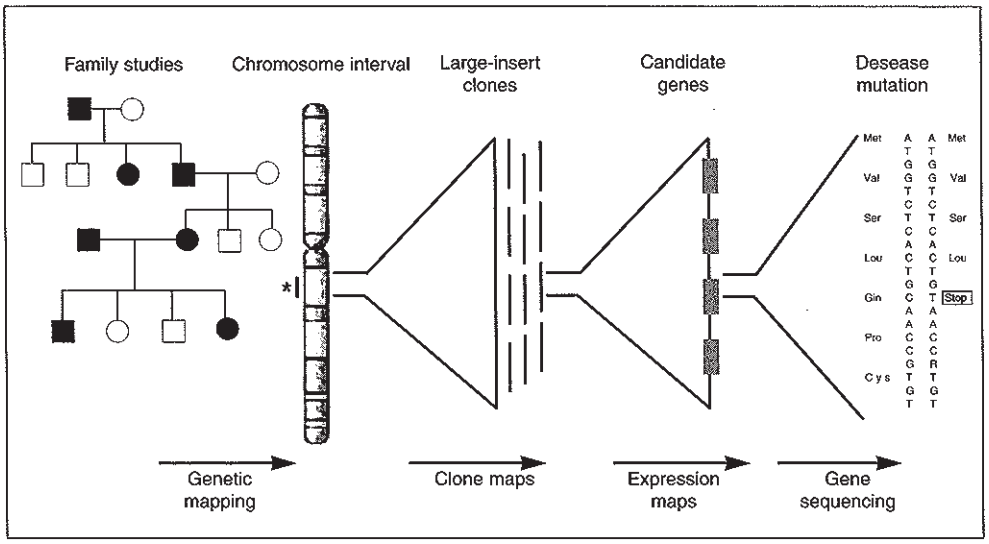
8. Irudia. *Markatzaile mikrosateliteen polimorfismoa kontrol-populazio batean.*



9. Irudia. *CAG errepiken detekzioa Huntington gaixotasuna sorrarazten duen genean.*



10. Irudia. Mapa



10. Irudia. Mapa-mota desberdinek geneen identifikazio azkarra ahalbidetuko dute.