

ΘΕΤΙΚΗΣ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ

ΒΙΟΛΟΓΙΑ

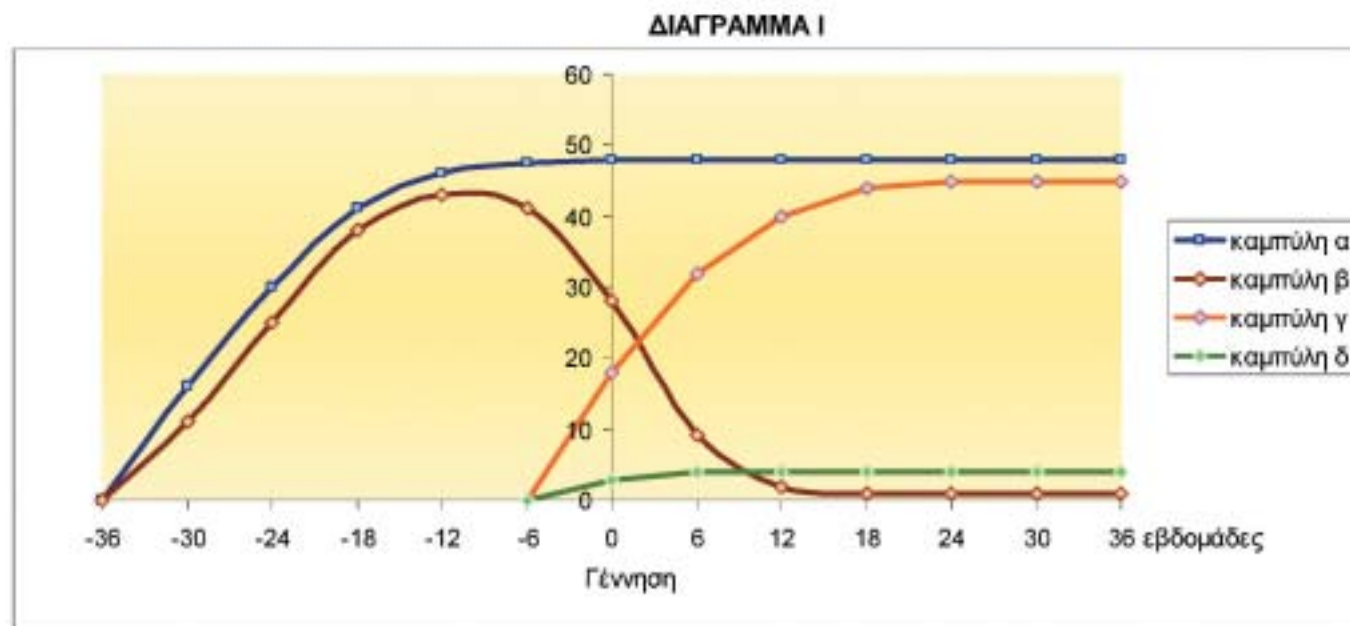
ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ:
ΝΟΤΑ ΛΑΖΑΡΑΚΗ
ΚΩΣΤΑΣ ΤΣΑΠΑΚΙΔΗΣ
ΖΩΗ ΓΑΛΑΤΑ

Σύμφωνα με επίσημες στατιστικές μελέτες, ποσοστό περί το 8-10% του πληθυσμού των Ελλήνων είναι φορείς της β-θαλασσαιμίας.

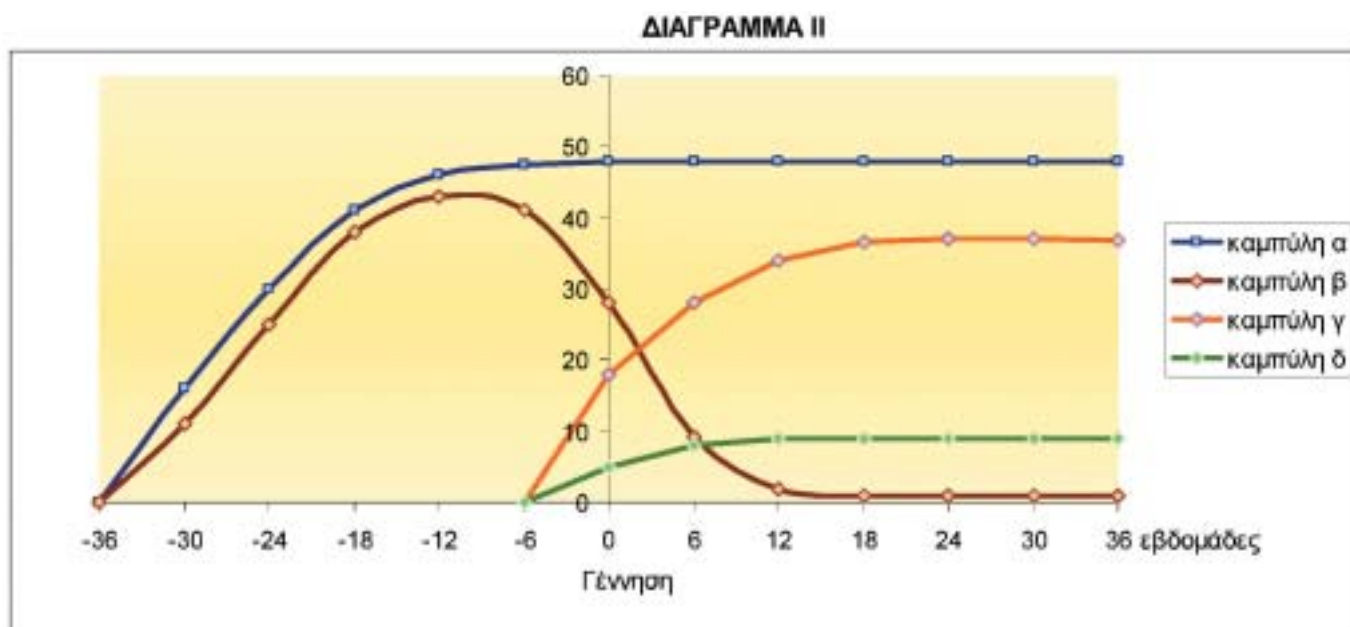
Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

Στο διάγραμμα I απεικονίζεται η μεταβολή της συγκέντρωσης των αλυσίδων των αιμοσφαιρινών (κατακόρυφος άξονας) σε φυσιολογικό άτομο κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής και μετά τη γέννηση (στον οριζόντιο άξονα φαίνονται οι εβδομάδες πριν και μετά τη γέννηση).

- A.** i) Ποια είναι η δομή της ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης;
ii) Ποιο είδος πολυπεπτιδικής αλυσίδας αντιστοιχεί σε κάθε μία από τις καμπύλες α, β, γ, δ και πώς ερμηνεύεται η μεταβολή της συγκέντρωσής τους πριν και μετά τη γέννηση του ατόμου;



B. Ο προγεννητικός έλεγχος που πραγματοποιήθηκε σε έμβρυο φυσιολογικού ζεύγους έδειξε ότι μετά τη γέννησή του θα είναι φορέας της β-θαλασσαιμίας. Στο διάγραμμα II απεικονίζεται η μεταβολή της συγκέντρωσης των αλυσίδων των αιμοσφαιρινών σε φορέα της ασθένειας.



- i) Πώς δικαιολογούνται οι διαφορές της συγκέντρωσης των αλυσίδων στην περίπτωση των φορέων;
ii) Για τη διάγνωση της κατάστασης του συγκεκριμένου εμβρύου απομονώθηκαν εμβρυικά κύτταρα χοριακών λαχνών. Τι γνωρίζετε για την εν λόγω μέθοδο προγεννητικού ελέγχου και ποια διαδικασία πραγματοποιήθηκε στη συνέχεια για την εξακρίβωση της γονιδιακής σύστασης του εμβρύου;
iii) Εάν επρόκειτο για ενήλικο άτομο πώς ήταν δυνατό να εξακριβωθεί η γονιδιακή σύστασή του;
iv) Δεδομένου ότι ο άνδρας του ζεύγους είναι Ρώσος και η γυναίκα Ελληνίδα, ποιος είναι περισσότερο πιθανόν να κληροδότησε το γονίδιο στο παιδί τους και γιατί;

Γ. Ένα έμβρυο προσβεβλημένο από α-θαλασσαιμία αναπτύσσει σημαντική αναιμία με ενδομήτριες επιπλοκές. Αντίθετα, η αναιμία της β-θαλασσαιμίας δεν είναι κατά κανόνα κλινικά εμφανής μέχρι το πέρας κάποιων μηνών μετά τη γέννηση. Ποιο είδος μετάλλαξης προκαλεί την α-θαλασσαιμία και γιατί είναι διαφορετικές οι ηλικίες έναρξης αυτών των δυο κατά τα άλλα σχετιζόμενων διαταραχών;

φροντιστήρια
ΠΟΥΚΑΜΙΣΑΣ

ΚΕΝΤΡΙΚΑ ΓΡΑΦΕΙΑ FRANCHISE

ΠΕΙΡΑΙΑΣ

Σωτήρος & Αθικειάδου 132
Τηλ.: 210 4112507
e-mail: info@poukamisas.gr

ΑΙΓΑΛΕΩ: Θηβών 425 & Αδριανουπόλεως 10, Τηλ.: 210 5319805, **ΑΜΦΙΑΛΗ:** Κεφαλληνίας 8, Τηλ.: 210 4004200, **ΓΑΛΑΤΣΙ:** Εθ. Βενιζέλου 16, Τηλ.: 210 2224000, **ΓΛΥΦΑΔΑ:** Γούναρη 44 & Πόντου 87, Τηλ.: 210 9647806, **ΔΡΑΠΕ- ΤΣΩΝΑ:** Εθ. Βενιζέλου 72, Τηλ.: 210 4622920, **ΚΑΛΛΙΘΕΑ:** Εθ. Βενιζέλου 188, Τηλ.: 210 9588891, **ΚΟΡΥΔΑΛΛΟΣ:** Δημητρακοπούλου & Σπεσιών 38, Τηλ.: 210 4978027, **ΛΑΡΙ- ΣΑ:** Ραύσβετη & Καποδιστριαύ 1, Τηλ.: 2410 612660, **ΜΟΣΧΑΤΟ:** Χρυσοστόμου Σμύρνης 124, Τηλ.: 210 9401137, **ΝΕΑ ΣΜΥΡΝΗ:** Εθ. Βενιζέλου 233 & Μάρκου Μπότσαρη 30, Τηλ.: 210 9883771, **ΝΙΚΑΙΑ:** Απολλείας 214 & Διαμαντίδη 71, Τηλ.: 210 4975777, **ΠΕΙΡΑΙΑΣ:** Σωτήρος & Αθικειάδου 132, Τηλ.: 210 4112506, **ΠΕΡΑΜΑ:** Λ. Ειρήνης 177, Τηλ.: 210 4416454

Απάντηση:

A. i) Τα ερυθρά αιμοσφαίρια του ανθρώπου περιέχουν σε υψηλή συγκέντρωση μία πρωτεΐνη που ονομάζεται αιμοσφαιρίνη. Το μόριο της αιμοσφαιρίνης έχει σφαιρικό σχήμα στο χώρο και αποτελείται από 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες, ανά δύο όμοιες και κάθε μια τους συνδέεται με μία ομάδα αίμης. Η αίμη αποτελεί μη πρωτεϊνικό, οργανικό μόριο, το οποίο συνδέεται με το σίδηρο.

ii) Οι αιμοσφαιρίνες που ανιχνεύονται στο αίμα του φυσιολογικού ανθρώπου είναι:

- **HbF** ή εμβρυική αιμοσφαιρίνη: Αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες α και δύο γ (σύσταση $\alpha_2\gamma_2$). Η αιμοσφαιρίνη αυτή αποτελεί την κύρια αιμοσφαιρίνη των εμβρύων ενώ στο αίμα των ενηλίκων ανιχνεύεται σε ελάχιστη ποσότητα, λιγότερο από 1%.
- **HbA**: Αποτελεί την κύρια αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων και η σύστασή της είναι $\alpha_2\beta_2$, δηλαδή αποτελείται από δύο αλυσίδες α και δύο αλυσίδες β.
- **HbA₂**: Ανιχνεύεται σε μικρές ποσότητες στο αίμα των ενηλίκων, αποτελείται από δύο αλυσίδες α και δύο δ, (σύσταση $\alpha_2\delta_2$).

Συνεπώς στο πρώτο διάγραμμα η καμπύλη α αντιστοιχεί στη συγκέντρωση της αλυσίδας α της αιμοσφαιρίνης που παράγεται ήδη από την εμβρυική ζωή και παραμένει σταθερή και μετά τη γέννηση, ως μέρος όλων των αιμοσφαιρινών του ατόμου. Η καμπύλη β απεικονίζει τη μεταβολή της συγκέντρωσης της αλυσίδας γ, η οποία παράγεται στην εμβρυική ζωή και κατά τη γέννηση του ατόμου σταδιακά μειώνεται για να αντικατασταθεί από την αλυσίδα β, η συγκέντρωση της οποίας φαίνεται στην καμπύλη γ. Η καμπύλη δ απεικονίζει τη συγκέντρωση της αλυσίδας δ, που μετά τη γέννηση και καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του φυσιολογικού ατόμου συντίθεται σε μικρό ποσοστό.

B. i) Στην περίπτωση που το άτομο είναι φορέας της β-θαλασσαιμίας, δηλαδή είναι ετερόζυγο για αλληλόμορφο που προκαλεί την ασθένεια, παρουσιάζεται αυξημένη σύνθεση της HbA₂ και συνεπώς της αλυσίδας δ, γεγονός που απεικονίζεται στο δεύτερο διάγραμμα. Παράλληλα παρατηρείται μείωση της αλυσίδας β και συνεπώς της HbA, που προκαλεί στα άτομα αυτά ήπια αναιμία. Αντίθετα δεν παρατηρείται διαταραχή στη συγκέντρωση των αλυσίδων α και γ.

ii) Η λήψη χοριακών λαχνών αποτελεί μέθοδο προγεννητικού ελέγχου που χρησιμοποιείται εναλλακτικά της αμνιοπαρακέντησης και πραγματοποιείται αρκετά έγκαιρα, κατά την 9^η-12^η εβδομάδα της κύησης. Περιλαμβάνει τη λήψη εμβρυικών κυττάρων από τις προεκβολές (λάχνες) του χορίου, μίας μεμβράνης που συμμετέχει στο σχηματισμό του πλακούντα. Τα κύτταρα από τις λάχνες χρησιμοποιούνται στη συνέχεια για έλεγχο χρωμοσωμάτων (καρυότυπος), για βιοχημικές αναλύσεις και ανάλυση DNA.

Για την εξακρίβωση της γονιδιακής σύστασης του εμβρύου ως προς τη β-θαλασσαιμία είναι απαραίτητο μετά την απομόνωση των εμβρυικών κυττάρων να πραγματοποιηθεί μοριακή διάγνωση, δηλαδή ανάλυση του DNA του εμβρύου. (Πρόκειται για μέθοδο απομόνωσης συγκεκριμένου τμήματος του DNA και αντιγραφής του με την τεχνική PCR με σκοπό την εύρεση της αλληλουχίας των αζωτούχων βάσεων του γονιδίου της β αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης). Στην περίπτωση που το άτομο είναι ετερόζυγο -όπως το εν λόγω έμβρυο-, η ανάλυση θα αποδείξει ότι στο γονιδίωμά του υπάρχει ένα φυσιολογικό αλληλόμορφο και ένα μεταλλαγμένο.

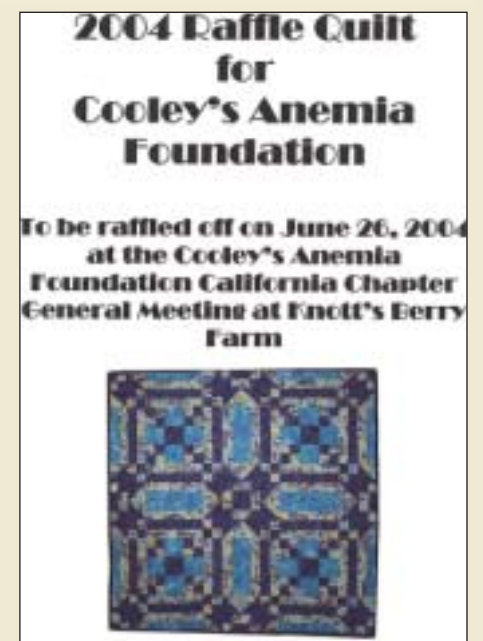
iii) Η εξακρίβωση της γονιδιακής σύστασης ενός ενήλικου ατόμου θα ήταν επίσης δυνατή με μοριακή διάγνωση. Ωστόσο είναι εφικτή και βιοχημική ανάλυση των πρωτεϊνών του ατόμου, δεδομένου ότι στους φορείς παρουσιάζεται αυξημένη η συγκέντρωση της HbA₂, ο προσδιορισμός της οποίας αποτελεί διαγνωστικό δείκτη.

iv) Η Ελληνίδα μητέρα του νέου ατόμου είναι πιθανότερο να κληροδότησε το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο για τη β-θαλασσαιμία στο παιδί της. Αυτό συμβαίνει διότι η συχνότητα των ετερόζυγων ατόμων με β-θαλασσαιμία αλλά και δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι αυξημένη σε περιοχές όπου εμφανιζόταν ή εμφανίζεται ακόμη συχνά η ελονοσία, όπως είναι οι χώρες της Μεσογείου, της Ανατολικής και Δυτικής Αφρικής και της Ν. Α. Ασίας. Η αυξημένη συχνότητα οφείλεται στην ανθεκτικότητα των φορέων στην προσβολή από το πρωτόζωο που προκαλεί την ελονοσία, το πλασμώδιο, και μεταδίδεται από τα κουνούπια. Στα ερυθροκύτταρα των φορέων των ασθενειών αυτών δεν ευνοείται ο πολλαπλασιασμός του πλασμωδίου, γεγονός που προσδίδει στα άτομα αυξημένες δυνατότητες επιβίωσης και αναπαραγωγής. Το εξελικτικό αυτό πλεονέκτημα των φορέων της β-θαλασσαιμίας απέτέλεσε στο παρελθόν την αιτία για την αύξηση της συχνότητας του γονιδίου στους πληθυσμούς της Μεσογείου, που συχνά πλήττονταν από ελονοσία.

Γ. Τα γονίδια που κωδικοποιούν την α αλυσίδα είναι διπλά, δηλαδή υπάρχουν δύο γονίδια σε κάθε ομόλογο χρωμόσωμα. Η α-θαλασσαιμία οφείλεται σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις σε έλλειψη ολόκληρου του γονιδίου που κωδικοποιεί την πολυπεπτιδική αλυσίδα α της αιμοσφαιρίνης.

Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να δημιουργηθούν ελλείψεις σε ένα, δύο, τρία ή και τέσσερα από αυτά τα γονίδια. Κατά συνέπεια όσο περισσότερα γονίδια λείπουν από το γονιδίωμα του ατόμου, τόσο βαρύτερα είναι τα συμπτώματα της ασθένειας. Επιπλέον, όπως είναι αναμενόμενο, η έλλειψη των γονιδίων α επηρεάζει όλες τις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου, καθώς η αλυσίδα α αποτελεί κοινό συστατικό όλων αυτών.

Δεδομένου ότι η αλυσίδα α αποτελεί συστατικό και της HbF, η ελλιπής σύνθεση της ήδη από την ενδομήτριο ζωή επιφέρει επιπλοκές από αυτή τη φάση της ανάπτυξης του ατόμου. Αντίθετα η αλυσίδα β και συνεπώς η HbA παράγεται μετά τη γέννηση, οπότε και εκδηλώνονται οι δυσλειτουργίες του οργανισμού εξαιτίας της ελλιπούς σύνθεσής της.

**ΤΟΜΑΣ ΜΠΕΝΤΟΝ ΚΟΥΛΕΪ (1871-1945)**

Αμερικανός παιδίατρος στον οποίο αποδίδεται η πρώτη ακριβής περιγραφή της μεσογειακής αναιμίας. Ο Κούλεϊ, πράγματι, το 1925 και ενώ ήταν επικεφαλής του Νοσοκομείου Παιδών του Μίσιγκαν στο Ντιτρόιτ κατάφερε να περιγράψει επαρκώς και με ακρίβεια ποσοστών την αρρώστια και τις πιθανότητες να γεννηθούν ομόζυγα, ετερόζυγα αλλά και υγιή παιδιά από γονείς-φορείς του παθολογικού γονιδίου της β-θαλασσαιμίας.

Ήταν το επιστέγασμα μελετών επάνω σε νεογέννητα μεταναστών από την Ιταλία την Ελλάδα, τη Συρία, την Τουρκία, που είχαν ακριβώς τα ίδια συμπτώματα. Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταξύ των μέχρι τότε γνωστών αντίστοιχων ερευνών ήταν και του Έλληνα Ι. Καμινόπετρου, που είχε εντοπίσει ότι οι ανωμαλίες στο αίμα των παιδιών ήταν κληρονομικές από ασθενείς γονείς με χαμηλή αιμοσφαιρίνη. Οι ανακαλύψεις του Κούλεϊ ήταν καρπός συλλογικής δουλειάς ομάδας εργασίας που είχε συστήσει από τις αρχές του 20ου αιώνα οπότε εγκαταστάθηκε στο Ντιτρόιτ έχοντας ολοκληρώσει τις σπουδές του στη Βοστώνη. Η ομάδα αυτή έγινε σύλλογος για τη μελέτη και πρόληψη της βρεφικής θνησιμότητας και σταδιακά σημείωνε επιτυχίες στη μείωσή της ειδικά της οφειλόμενης σε διαρροϊκές ασθένειες. Για την αποτελεσματική ερευνητική του δραστηριότητα αλλά και για τις υπηρεσίες του στη Γαλλία κατά τον Α' Παγκόσμιο Πόλεμο από πόστο του Αμερικανικού Ερυθρού Σταυρού ο Τόμας Μπέντον Κούλεϊ τιμήθηκε από την γαλλική κυβέρνηση με τον Λεγεώνα της Τιμής. Στην πατρίδα του πήρε τιμή ένεκεν την έδρα παιδιατρικής με ειδικότητα φυσικά στην αιματολογία του Πανεπιστημίου Wayne (1936-1941).

Στη φωτογραφία αφίσα από δραστηριότητα της Cooley's Anemia Foundation, που έχει ιδρυθεί προς τιμήν του.



φροντιστήρια
ΠΟΥΚΑΜΙΣΑΣ