

ΘΕΤΙΚΗΣ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣΕΠΙΜΕΛΕΙΑ:
ΝΟΤΑ ΛΑΖΑΡΑΚΗ
ΜΑΡΙΑ ΚΙΤΡΙΛΑΚΗ
ΠΑΝΑΪΛΑ ΚΕΛΙΔΟΥ

Η γονιδιακή θεραπεία αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη μέθοδο με προεκτάσεις στην αντιμετώπιση γενετικών και εκφυλιστικών ασθενειών, κυρίως του αιμοποιητικού συστήματος, του δέρματος και του αμφιβληστροειδούς.

ΒΙΟΛΟΓΙΑ

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ
ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η κληρονομική ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος (Severe Combined Immunodeficiency – SCID) περιλαμβάνει έναν αριθμό σπάνιων, μονογονιδιακών δυσλειτουργιών των οποίων το κοινό χαρακτηριστικό είναι η αναστολή στη διαφοροποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων καθώς και η άμεση ή έμμεση παρεμπόδιση της ανοσίας που παρέχουν τα Β-λεμφοκύτταρα.

Η συνολική συχνότητα της ασθένειας εκτιμάται μεταξύ 1:50.000 και 1:100.000 στις γεννήσεις ζωντανών νεογνών. Μελέτες των προτύπων κληρονομικότητας, ανοσολογικά χαρακτηριστικά και ο προσδιορισμός των γονοτύπων έχουν οδηγήσει στην ταυτοποίηση τουλάχιστον 11 διαφορετικών καταστάσεων κληρονομικής ανεπάρκειας του ανοσοποιητικού συστήματος. Ένας από τους κύριους μηχανισμούς δημιουργίας μερικών εξ αυτών των παθολογικών καταστάσεων είναι ο πρώιμος κυτταρικός θάνατος που οφείλεται στη συσσώρευση μεταβολιτών πουρινών στα κύτταρα του μυελού των οστών, όπως συμβαίνει στην έλλειψη του ενζύμου απαμινάση της αδενοσίνης (Adenosine Deaminase – ADA).

1. Ποιος είναι ο τύπος κληρονομικότητας της συγκεκριμένης ασθένειας και ποια τα χαρακτηριστικά της κλινικής εικόνας των ασθενών;
2. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA, επέτρεψε το σχεδιασμό μίας πρωτοποριακής μεθόδου αντιμετώπισης της ασθένειας. Ποια είναι η μέθοδος αυτή και ποιες είναι οι απαραίτητες προϋποθέσεις για την εφαρμογή της;
3. Περιγράψτε τη διαδικασία που ακολουθείται για την εν λόγω θεραπεία της ασθένειας.
4. Αναφέρατε άλλα παραδείγματα παρόμοιας θεραπείας.
5. Ποιοι περιορισμοί υπάρχουν –μέχρι στιγμής- για την εφαρμογή της;
6. Μία φυσιολογική γυναίκα παντρεύεται ένα άντρα και αποκτούν δύο παιδιά, το Γιώργο και τη Μαρία. Από τους ίδιους γονείς γεννήθηκε επίσης παιδί που πέθανε σε μικρή ηλικία από έλλειψη της ADA. Ο Γιώργος παρουσιάζει οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ενώ η Μαρία δεν εμφανίζει κάποια από τις δύο ασθένειες.

- i) Να γράψετε τους πιθανούς γονοτύπους των γονέων και των παιδιών και να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.
- ii) Να προσδιορίσετε την πιθανότητα επόμενο παιδί αυτών των γονέων να πάσχει από μία εκ των δύο ασθενειών.

ΑΠΑΝΤΗΣΗ

1. Η συγκεκριμένη ασθένεια εμφανίζει αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Οι ασθενείς πάσχουν από χρόνιες μολύνσεις, έχουν προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου σε πολλή μικρή ηλικία και πολλοί πεθαίνουν ύστερα από λίγους μήνες ζωής.

2. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ασθένειας ονομάζεται γονιδιακή θεραπεία και έχει ως στόχο τη διόρθωση της γενετικής βλάβης εισάγοντας στους ασθενείς φυσιολογικά αλληλόμορφα του μεταλλαγμένου γονιδίου.

Απαραίτητες προϋποθέσεις για την εφαρμογή της θεραπείας είναι:

- Η χαρτογράφηση του υπεύθυνου γονιδίου, ο εντοπισμός δηλαδή της θέσης του στα χρωμοσώματα,
- Η κλωνοποίηση του φυσιολογικού αλληλομόρφου,
- Ο προσδιορισμός των κυττάρων που εμφανίζουν τη βλάβη από την ασθένεια,
- Η εύρεση κατάλληλου ιού φορέα.

3. Η διαδικασία που ακολουθείται στη γονιδιακή θεραπεία της εν λόγω ασθένειας περιλαμβάνει τα ακόλουθα διαδοχικά στάδια:

- Λεμφοκύτταρα του ασθενούς παραλαμβάνονται και πολλαπλασιάζονται σε κυτταροκαλλιέργειες.
- Το φυσιολογικό γονίδιο της απαμινάσης της αδενοσίνης ενσωματώνεται σε έναν ιό-φορέα (ο οποίος έχει καταστεί αβλαβής) με τις τεχνικές του ανασυνδυασμένου DNA.
- Ο γενετικά τροποποιημένος ιός εισάγεται στα λεμφοκύτταρα.
- Τα γενετικά τροποποιημένα λεμφοκύτταρα εισάγονται με ενδοφλέβια ένεση στον ασθενή και παράγουν το ένζυμο ADA.

Επειδή όμως τα τροποποιημένα λεμφοκύτταρα δε ζουν για πάντα μέσα στον οργανισμό, είναι απαραίτητη η συνεχής έγχυση τέτοιων κυττάρων.

www.poukamisas.gr



**σεκόμαστε
στο πλευρό
του μαθητή
με τον Υπεύθυνο
Καθηγητή
τμήματος**

Ο Υπεύθυνος Καθηγητής τμήματος παρακολουθεί την πορεία του μαθητή έχοντας καθημερινή συνεργασία με τους υπόλοιπους καθηγητές, ενώ, παράλληλα, σε συνεννόηση με το Διευθυντή Σπουδών, ενημερώνει τους γονείς και προτείνει διορθωτικές ενέργειες που θα συμβάλουν στη βελτιστοποίηση του εκπαιδευτικού αποτελέσματος.

 φροντιστήρια
ΠΟΥΚΑΜΙΣΑΣ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΕΣ

**ΝΤΟΡΟΘΙ ΑΝΤΕΡΣΕΝ
(1901-1963)**



Αμερικανίδα γιατρός και πανεπιστημιακή καθηγήτρια καρδιοχειρουργικής και ενδοκρινολογίας, που έγινε διάσημη το 1935 όταν μελετώντας τους θανάτους βρεφών από φαινομενικά γαστρεντερικές παθήσεις και διατροφικές δηλητηριάσεις ανακάλυψε την αδενική, κυτταρική ασθένεια της κυστικής ίνωσης και τη σχέση της με την κληρονομικότητα. Αφιέρωσε τη ζωή της στις έρευνες γύρω από την ασθένεια αυτή ώστε να μη συγχέεται με πεπτικές ανωμαλίες και κατάφερε όχι μόνο να ανακαλύψει ασφαλείς διαγνωστικές μεθόδους και τους τρόπους που προσβάλλει τους πνεύμονες αλλά και να ανοίξει δρόμους γονιδιακής θεραπείας, έστω κι αν οι δικές της τότε αυτοτελείς προσπάθειες δεν ήταν και τόσο επιτυχημένες. Η Άντερσεν διακρίθηκε ιδιαίτερα στην εικοσαετία 1940-60 και για την προσεκτική μελέτη των συγγενών καρδιακών νοσημάτων. Την περίοδο εκείνη έκανε μαθήματα σε χειρουργούς, που εκπαιδεύονταν στις επεμβάσεις ανοιχτής καρδιάς. Το Columbia και το College of Physicians ήταν οι κύριες έδρες της πανεπιστημιακής της θητείας ενώ για την προσφορά της βραβεύτηκε πολλές φορές με το Mead Johnson Award, κορυφαίο ιατρικό έπαθλο στις ΗΠΑ.

Ο τύπος αυτός της γονιδιακής θεραπείας ονομάζεται *ex vivo* γιατί τα κύτταρα τροποποιούνται έξω από τον οργανισμό και εισάγονται πάλι σε αυτόν.

4. Άλλα παραδείγματα εφαρμογής γονιδιακής θεραπείας αφορούν μονογονιδιακές ασθένειες όπως η κυστική ίνωση, η αιμορροφιλία Β, η μυϊκή δυστροφία, η δρεπανοκυτταρική αναιμία και κληρονομικές ασθένειες του αμφιβληστροειδούς.

Η κυστική ίνωση οφείλεται σε μεταλλάξεις ενός γονιδίου, υπεύθυνου για τη σύνθεση μίας πρωτεΐνης απαραίτητης για τη σωστή λειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων των πνευμόνων. Η ασθένεια παρουσιάζει υπολειπόμενη αυτοσωμική κληρονομικότητα και επηρεάζει πρωτίστως τη λειτουργία των πνευμόνων. Το φυσιολογικό γονίδιο ενσωματώνεται αρχικά σε ένα αδενοϊό. Ο ανασυνδυασμένος ιός εισέρχεται στον οργανισμό με ψεκασμό με τη βοήθεια βρογχοσκοπίου (για το λόγο αυτό, η μέθοδος γονιδιακής θεραπείας ονομάζεται *in vivo*) και μολύνει τα κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος. Μετά την εισαγωγή του στα κύτταρα, το φυσιολογικό γονίδιο ενσωματώνεται στο γονιδίωμά τους και παράγει το φυσιολογικό προϊόν.

5. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι περιορισμοί αφορούν τους ιούς-φορείς που χρησιμοποιούνται που αν και καθίστανται αβλαβείς, έχουν πιθανότητα να προκαλέσουν παρενέργειες και καρκίνο.

Επίσης άλλο σοβαρό πρόβλημα θεωρείται η ίδια η φύση της γονιδιακής θεραπείας της οποίας η διάρκεια είναι σύντομη. Πριν να μπορέσει η γονιδιακή θεραπεία να αποτελέσει μόνιμη θεραπεία για οποιαδήποτε παθολογική κατάσταση, θα πρέπει το ξένο «θεραπευτικό» DNA που ενσωματώνεται στα κύτταρα στόχους να παραμένει λειτουργικό και τα κύτταρα που περιέχουν αυτό το DNA να είναι σταθερά και να χαρακτηρίζονται από μεγάλη διάρκεια ζωής. Προβλήματα στην ενσωμάτωση του «θεραπευτικού» DNA και η γρήγορη διαίρεση πολλών κυτταρικών τύπων παρεμποδίζουν τη γονιδιακή θεραπεία να αποκτήσει μακροχρόνια πλεονεκτήματα. Οι ασθενείς δηλαδή πρέπει να υπόκεινται σε συνεχείς εφαρμογές της μεθόδου.

Παθολογικές καταστάσεις ή δυσλειτουργίες που προκύπτουν από μεταλλάξεις σε ένα μόνο γονίδιο έχουν δυναμική αντιμετώπισης από τις σύγχρονες μεθόδους γονιδιακής θεραπείας. Δυστυχώς όμως, πολλές από τις συχνά εμφανιζόμενες ασθένειες όπως καρδιακά προβλήματα, υψηλή πίεση αίματος, νόσος Alzheimer, αρθρίτιδα και διαβήτης, οφείλονται σε συνδυασμένο αποτέλεσμα αλλαγών σε πολλά γονίδια.

6. Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία κληρονομείται ως αυτοσωμικός επικρατής χαρακτήρας ενώ η ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω έλλειψης ADA κληρονομείται ως αυτοσωμικός υπολειπόμενος χαρακτήρας. Ένας πιθανός συμβολισμός των γονιδίων είναι:

Υ: αλληλόμορφο υπεύθυνο για την οικογενή υπερχοληστερολαιμία, **υ:** φυσιολογικό αλληλόμορφο.

Α: φυσιολογικό αλληλόμορφο, **α:** αλληλόμορφο υπεύθυνο για την ανεπάρκεια.

i) Κάθε γονέας κληροδοτεί στον απόγονο του ένα αλληλόμορφο για κάθε αυτοσωμικό γονίδιο, συνεπώς η Μαρία και η μητέρα της είναι ομόζυγες (υυ) ως προς το υπολειπόμενο γονίδιο, διότι δεν πάσχουν από οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η Μαρία έχει κληρονομήσει ένα υπολειπόμενο αλληλόμορφο από κάθε γονέα της, άρα ο πατέρας της έχει ένα τουλάχιστον υπολειπόμενο αλληλόμορφο υ. Ο Γιώργος εξάλλου πάσχει από οικογενή υπερχοληστερολαιμία, συνεπώς έχει γονότυπο Υυ και κληρονόμησε το φυσιολογικό αλληλόμορφο από την μητέρα του και το επικρατές Υ από τον πατέρα του. Συνεπώς ο πατέρας των παιδιών πάσχει από την ασθένεια και έχει γονότυπο Υυ. Δεδομένου ότι οι γονείς του Γιώργου και της Μαρίας απέκτησαν παιδί με ανεπάρκεια του ανοσοβιολογικού, δηλαδή άτομο με γονότυπο αα, αμφότεροι είναι φορείς της ασθένειας και έχουν γονότυπο Αα. Από τους γονείς αυτούς είναι δυνατό να γεννηθούν υγιή άτομα ομόζυγα για το φυσιολογικό αλληλόμορφο (ΑΑ) και άτομα φορείς (Αα). Συνεπώς οι γονότυποι του Γιώργου και της Μαρίας για την ασθένεια είναι ΑΑ ή Αα.

ii) Η πιθανότητα επόμενο παιδί να πάσχει από μία ασθένεια προσδιορίζεται από τη διασταύρωση:

P:	♂ YuAa	♀ uuAa		
Γαμ:	YA	Ya	uA	ua
υA	YuAA	YuAa	uuAA	uuAa
υa	YuAa	Yuaa	uuAa	uuaa

Άτομα που πάσχουν από μία εκ των δύο ασθενειών έχουν πιθανούς γονότυπους: ΥΥΑΑ, ΥΥΑα, ΥυΑΑ, ΥυΑα, υυαα. Από τη διασταύρωση φαίνεται ότι η πιθανότητα να γεννηθεί ένα τέτοιο άτομο είναι 4/8, δηλαδή 1/2.

www.poukamisas.gr

ειδικά μαθήματα

Για τους μαθητές εκείνους που προσανατολίζονται σε σπουδές οι οποίες απαιτούν την εξέταση ειδικών μαθημάτων, στα Φροντιστήρια Πουκαμισάς λειτουργούν τμήματα Σχεδίου και Ξένων Γλωσσών, ενώ εξασφαλίζεται και πρόγραμμα γυμναστικής αγωγής.

Το πρόγραμμα όλων των ειδικών μαθημάτων καταρτίζεται κατά τέτοιον τρόπο και μέθοδο, ώστε να παραμένει απρόσκοπτη η διδασκαλία των υπολοίπων μαθημάτων.

**φροντιστήρια
ΠΟΥΚΑΜΙΣΑΣ**