



Παγκόσμια Ημέρα Σπανίων Νοσημάτων



Άρθρο του Δρ Κωνσταντίνου Δέλτα, Καθηγητή Ιατρικής και Μοριακής Γενετικής, Διευθυντή biobank.cy

Με αφορμή την Παγκόσμια Ημέρα Σπανίων Νοσημάτων, επέλεξα να σας μεταφέρω λίγη ιστορία και λίγη γενετική που αφορά στις έρευνες πολλών ανθρώπων στην Κύπρο για ένα σπάνιο νόσημα που ονομάζεται σύνδρομο Άλπορτ.

Σας μεταφέρω παράγραφο από το Κεφάλαιο 7 του βιβλίου μου που εξέδωσα πριν από μια δεκαετία με τίτλο: Η γενετική κληρονομιά των Κυπρίων (Εκδόσεις ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, 2014, 2015)

«Φαινόμενο ιδρυτή, ανισορροπία σύνδεσης και χρονολόγηση της μετάλλαξης p.G1334E

Από αυτή την εργασία φάνηκε ότι άτομα από διαφορετικές οικογένειες τα οποία δεν γνωρίζουν να έχουν κάποια κοντινή ή μακρινή συγγένεια, έχουν την ίδια μετάλλαξη p.G1334E ή p.G871C, οι οποίες είναι ενδημικές ανάμεσα στον ελληνοκυπριακό πληθυσμό. Το εύρημα αυτό μας δημιούργησε την εύλογη υποψία ότι οι οικογένειες αυτές σχετίζονται μέσω ενός κοινού μακρινού προγόνου κατά έναν τρόπο που παραμένει άγνωστος, ενώ δυστυχώς δεν υπάρχουν έγγραφα αρχεία τα οποία να μας βοηθήσουν να εντοπίσουμε αυτή τη σχέση. Αυτό το αποδείξαμε με τη χρήση και ανάλυση μεγάλου αριθμού πολυμορφικών δεικτών εκατέρωθεν του γονιδίου COL4A3 και με την κατασκευή εκτεταμένων γενετικών απλοτύπων. Η ύπαρξη και συντήρηση κοινού εκτεταμένου απλοτύπου αποτελεί ένδειξη παρουσίας ανισορροπίας σύνδεσης. Με τη χρήση δεδομένων που αφορούν στη συχνότητα των διαφόρων πολυμορφισμών στον γενικό πληθυσμό και στον συσχετισμό γενετικής απόστασης και πιθανότητας ανασυνδυασμού χρωμοσωμάτων, υπολογίσαμε την τιμή της ανισορροπίας σύνδεσης (linkage disequilibrium), δ) μεταξύ της μετάλλαξης p.G1334E, η οποία υπήρχε σε οκτώ οικογένειες, και των εκατέρωθεν δεικτών. Με τη χρήση ειδικής εξίσωσης υπολογίσαμε ότι η μετάλλαξη p.G1334E στις οικογένειες που μελετήσαμε, έχει ηλικία, δηλαδή πρωτοπαρουσιάστηκε, περίπου 5–10 γενιές πριν, μεταξύ των ετών 1693–1818 μ.Χ. κατά τη διάρκεια της Τουρκοκρατίας. Ο πρώτος ασθενής ίσως ήταν ο

άτυχος φορέας της νέας σποραδικής μετάλλαξης p.G1334E, ή ίσως πρωτοπαρουσιάστηκε στην περιοχή του Καϊμακλίου προερχόμενος από άλλη γεωγραφική τοποθεσία, ως μέτοικος.

Μέχρι τη στιγμή που γράφονται αυτές οι γραμμές (2014), έχουμε εντοπίσει 15 ελληνοκυπριακές οικογένειες με 169 ασθενείς οι οποίοι φέρουν την κοινή μετάλλαξη, p.G1334E».

Η παραλλαγή p.G1334E (γονίδιο COL4A3), εξακολουθεί να είναι η πιο συχνή στο DNA των Κυπρίων και έχει βρεθεί συνολικά σε 22 οικογένειες με καταγωγή από διάφορες περιοχές της Κύπρου. Πρόκειται δηλαδή για μια ιδρυτική παθογόνο παραλλαγή, την οποία εισήγαγε στη Κυπριακή γονιδιακή δεξαμενή κάποιος Ιδρυτής-Γενάρχης στον οποίο συνέβηκε εκ τύχης για πρώτη φορά περίπου πριν 5-10 γενιές, γύρω στο 1693–1818 μ.Χ. Είναι ενδιαφέρον ότι οι περισσότεροι ασθενείς προέρχονται από οικογένειες που κατάγονται από πολλά χωριά της Μεσαορίας.

Όταν η παραλλαγή αυτή κληρονομείται από τον ένα γονέα σε συνδυασμό με κάποια δεύτερη παραλλαγή στο άλλο αντίγραφο του ίδιου γονιδίου από τον άλλο γονέα, το άτομο εκδηλώνει τη σοβαρή μορφή του συνδρόμου Άλπορτ. Το σύνδρομο πρωτο-εμφανίζεται σε παιδική ηλικία με λίγο αίμα στα ούρα (αιματοουρία) που εξελικτικά οδηγεί σε πρωτεϊνουρία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Γύρω στα 30 έως και 40 χρόνια το άτομο θα καταλήξει στην αιμοκάθαρση ή θα χρειαστεί μεταμόσχευση νεφρού. Η έγκαιρη διάγνωση και τεκμηρίωση με γενετική ανάλυση επιτρέπει στον/στην νεφρολόγο να χορηγήσει ειδική φαρμακευτική αγωγή (π.χ. αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης) η οποία παρόλο που δεν αποτελεί ριζική θεραπεία μπορεί και παρατείνει για αρκετά χρόνια τη νεφρική λειτουργία οπότε προσθέτει στην ποιότητα ζωής των ασθενών, τους διατηρεί στο δυναμικό εργασίας και μειώνει κάπως την ανάγκη για νεφρικά μοσχεύματα, τα οποία ποτέ δεν είναι αρκετά. Ταυτόχρονα, η παράταση της νεφρικής λειτουργίας εξοικονομεί τεράστια χρηματικά ποσά στο Υπουργείο Υγείας. Η γενετική διάγνωση θεωρείται σήμερα η μέθοδος πρώτης επιλογής για την τεκμηρίωση της νόσου ώστε να αποφεύγονται λανθασμένες διαγνώσεις και θεραπείες. διαγνώσεις και λάθος θεραπείες.

Μολονότι μια ηπιότερη μορφή της νόσου εμφανίζεται αρκετά πιο συχνά στο γενικό πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένης και της Κύπρου, εντούτοις το σοβαρό σύνδρομο Άλπορτ εξακολουθεί να συγκαταλέγεται ανάμεσα στα σπάνια νοσήματα και δύναται έτσι να λάβει χρηματοδότηση από ανάλογους οργανισμούς στην Ευρώπη και αλλού. Η ηπιότερη μορφή (Νεφροπάθεια της Λεπτής Βασικής Μεμβράνης) εκδηλώνεται όταν το άτομο κληρονομεί όχι δύο αλλά μία δόση του μεταλλαγμένου γονιδίου. Στους ασθενείς αυτούς μια ειδική μεμβράνη στους νεφρούς, η οποία ονομάζεται πειραματική βασική μεμβράνη, είναι πιο λεπτή από το φυσιολογικό, οπότε σχεδόν πάντοτε παρουσιάζουν μικροσκοπική αιματοουρία, δηλαδή φεύγει λίγο αίμα στα ούρα που δεν γίνεται αντιληπτό με γυμνό μάτι, και ίσως λίγη ποσότητα πρωτεΐνης. Για πρώτη φορά δείξαμε σε μεγάλο αριθμό Κύπριων ασθενών το 2007 ότι ενώ οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς πράγματι δεν θα παρουσιάσουν κάτι χειρότερο, όπως αναφερόταν στη διεθνή βιβλιογραφία μέχρι τότε, ένα σημαντικό ποσοστό που κυμαίνεται από 10-20% θα προχωρήσουν σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, δηλαδή θα χρειαστούν αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού. Ευτυχώς η αρνητική αυτή εξέλιξη έρχεται σε πιο προχωρημένη ηλικία, με μέσο όρο τα 55 έτη.

Η παρατήρηση αυτή από την ομάδα μας (ιατρός Δρ Α. Πιερίδης και Δρ Κ. Βοσκαρίδης και άλλοι συνεργάτες), αποτέλεσε ορόσημο και άλλαξε την προσέγγιση της παγκόσμιας νεφρολογικής κοινότητας με το παρήγορο αποτέλεσμα ότι αυτά τα άτομα πλέον, όταν διαγνωσθούν ορθά και έγκαιρα με γενετική εξέταση, να τυγχάνουν καλύτερης προσοχής και συστηματικής παρακολούθησης, ώστε να ξεκινήσουν άμεσα θεραπεία όταν παρουσιάσουν πρωτεϊνουρία και έτσι να παρατείνουν τη νεφρική λειτουργία για περισσότερα χρόνια.

Το αρνητικό δεδομένο είναι ότι αυτά τα άτομα με μια δόση του μεταλλαγμένου γονιδίου αποτελούν ίσως το 1% του γενικού πληθυσμού, ίσως και περισσότερο.

Ας κρατήσουμε ως μήνυμα ότι η έρευνα σώζει ζωές και η Βιοτράπεζα του Πανεπιστημίου Κύπρου αρχειοθετεί ένα θησαυρό δεδομένων και βιολογικού υλικού διαθέσιμο για μελέτες από όποιον ενδιαφέρεται, με μοναδικό σκοπό την προώθηση της υγείας του Κύπριου πολίτη.

Επενδύουμε στη Βιοτράπεζα, επενδύουμε σε μια πιο υγιή Κύπρο

Περισσότερες πληροφορίες:

www.biobank.cy

Έφη Κυρινοπούλου, Communication Officer

T. 96595414, [M. kyrinopoulou.fffrosyni@ucy.ac.cy](mailto:M.kyrinopoulou.fffrosyni@ucy.ac.cy)



[Facebook](#) | [Twitter](#) | [LinkedIn](#) | [YouTube](#)