

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 7^{ΗΣ} ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2000

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΑΡΤΕΜΙΑΔΟΥ*

ΓΕΝΕΤΙΚΗ. – *Ἡ Γενεαλογία συναντᾷ τὴ Γενετική: The Ohio State Family*, ὑπὸ τοῦ ἀντεπιστέλλοντος μέλους κ. Χαρίσιου Μπουντούλα καὶ τῶν κ. Elizabeth A. Sparks, Harry Graber, Christine Seidman, Charles F. Wooley*.

Εἶναι ἰδιαίτερη τιμὴ γιὰ μένα ποὺ μοῦ δίνεται ἡ εὐκαιρία νὰ παρουσιάσω στὴν Ἀκαδημία Ἀθηνῶν μιὰ μορφή κληρονομικῆς μυοκαρδιοπάθειας ποὺ μελετοῦμε τὰ τελευταῖα 30-35 χρόνια στὸ Νοσοκομεῖο τοῦ Πολιτειακοῦ Πανεπιστημίου τοῦ Ohio, τῶν ΗΠΑ.

Τὰ κληρονομικὰ νοσήματα σήμερα, μὲ τὸν καθορισμὸ τοῦ γενετικοῦ κώδικα ἀποκτοῦν ἰδιαίτερη σημασία. Στὸ προσεχὲς μέλλον θὰ εἶναι δυνατὸν νὰ προσδιορισθοῦν γονιδιακὲς ἀνωμαλίες ὑπεύθυνες γιὰ παθολογικὲς καταστάσεις πρὶν ἀκόμα αὐτὲς ἐκδηλωθοῦν, καὶ ἔτσι θὰ μποροῦν νὰ προληφθοῦν ἢ νὰ ἀντιμετωπισθοῦν πιὸ ἀποτελεσματικά. Ἡ ἔννοια ὅμως τῆς κληρονομικότητος δὲν εἶναι καινούργια ἀλλὰ ἔχει τὶς ρίζες τῆς στὴν ἀρχαιότητα. Ἡδὴ ὁ Ἱπποκράτης εἶχε ἀναφέρει ὅτι τὰ παιδιά συνήθως ἔχουν χαρακτηριστικὰ καὶ ἀπὸ τοὺς δύο γονεῖς τους. «Ἔστι δὲ οὐκ ἀνυστὸν πάντα τῇ μητρὶ εἰκέναι, τῷ δὲ πατρὶ μηδέν, ἢ τὸ ἐναντίον τούτου, οὐδὲ μηδετέρῳ εἰκέναι μηδέν· ἀλλ' ἀμφοτέροισιν ἀνάγκη τις ἐστὶν εἰκέναι τινί, εἴπερ ἄρα ἀπ' ἀμφοτέρων τῶν σωμάτων τὸ σπέρμα χωρεῖ ἐς τὸ τέκνον». Ἐπίσης ἀναφέρει ὅτι ὀρισμένα νοσήματα δυνατὸν νὰ εἶναι κληρονομικά. «Ἀρχεται δὲ ὥσπερ καὶ τᾶλλὰ νοσήματα κατὰ γένος».

* HARISIOS BOUDOULAS, ELIZABETH A. SPARKS, HARRY GRABER, CHRISTINE SEIDMAN AND CHARLES F. WOOLEY, **Genealogy Meets Genetics: The Ohio State Family**.

Οί πρώτοι πρόγονοι τῆς οἰκογένειας, πού μελετῶνται, ἦταν Γερμανικῆς καταγωγῆς καὶ ἤλθαν στὶς ΗΠΑ στὶς ἀρχές τοῦ 19ου αἰώνα. Τὴν ἐποχὴ ἐκείνη τὰ πλοῖα μεταφέρανε ἐμπορεύματα ἀπὸ τὸ λιμάνι τῆς Βαλτιμόρης στὴ Γερμανία καὶ στὴν ἐπιστροφή τους ἀπὸ τὴ Γερμανία μετανάστες στὴν Ἀμερική. Ἀπὸ τὴ Βαλτιμόρη ἡ οἰκογένεια μετακόμισε στὸ Columbus, Ohio ὅπου ὑπῆρχαν πολλοὶ Γερμανοὶ μετανάστες σὲ μιὰ κεντρικὴ περιοχὴ τῆς πόλεως πού ἀκόμα καὶ σήμερα εἶναι γνωστὴ μὲ τὸ ὄνομα Γερμανικὸ χωριό. Σὲ λίγα χρόνια οἱ μετανάστες μετακόμισαν σὲ μιὰ μικρὴ πόλη πού βρίσκεται 50-60 χιλιόμετρα βορειοδυτικὰ ἀπὸ τὸ Columbus, ὅπου κι οἱ περισσότεροι ἀπὸ τοὺς ἀπογόνους τους παραμένουν μέχρι σήμερα.

Τὸ πρῶτο ζεῦγος ἀπέκτησε 9 παιδιὰ, οἱ ἀπόγονοι τῶν ὁποίων ἀποτελοῦν τὸ ὕλικο τῆς μελέτης μας. Ὁ πατέρας πέθανε σὲ ἡλικία 52 ἐτῶν πιθανόν ἀπὸ τὴ νόσο, ἐνῶ ἡ μητέρα πέθανε σὲ ἡλικία μεγαλύτερη τῶν 90 ἐτῶν καὶ κατὰ πᾶσα πιθανότητα δὲν εἶχε τὴ νόσο. Πληροφορίες γιὰ τὸ γενεαλογικὸ δένδρο τῶν πρώτων γενεῶν ἔχουμε πάρει ἀπὸ τοὺς μετέπειτα ἀπογόνους καθὼς καὶ ἀπὸ τὰ οἰκογενειακὰ βιβλία στὰ ὁποῖα ὑπάρχουν λεπτομέρειες γιὰ τὴ ζωὴ καὶ τὸν τρόπο θανάτου τῶν μελῶν τῆς οἰκογένειας. Ἡ οἰκογένεια πού εἶναι Χριστιανοί, Λουθηριανοὶ στὸ θρήσκευμα, διατηρεῖ λεπτομερῆ οἰκογενειακὰ βιβλία. Μέχρι σήμερα ἔχομε στοιχεῖα γιὰ τὸ γενεαλογικὸ δένδρο ἀπὸ 904 ἄτομα καὶ ἔχομε μελετήσει συνολικὰ 440 ἄτομα.

Ἐγινε ἓνας ἐξονυχιστικὸς διαγνωστικὸς ἐλεγχος πού περιελάμβανε ἓνα πλήρες ἱστορικὸ καὶ τὴν κλινικὴ ἐξέταση σὲ 440 ἄτομα, ἡλεκτροκαρδιογράφημα σὲ 369 ἄτομα, ἡχοκαρδιογράφημα μὲ Doppler σὲ 307 ἄτομα καὶ εἰκοσιτετράωρη καταγραφή τοῦ καρδιακοῦ ρυθμοῦ σὲ 200 ἄτομα. Ἡλεκτροφυσιολογικὲς μελέτες ἔγιναν σὲ 30, καρδιακὸς καθετηριασμὸς σὲ 26, καὶ βιοψία τοῦ μυοκαρδίου σὲ 9 ἀσθενεῖς. Νεκροτομὴ μὲ ἱστολογικὲς ἐξετάσεις ἔγιναν σὲ 11 ἀπὸ τοὺς ἀσθενεῖς πού ἀπεβίωσαν. Τέλος συλλογὴ αἵματος γιὰ γενετικὴ ἀνάλυση ἔγινε σὲ 280 ἄτομα.

Οἱ πρῶτες κλινικὲς παρατηρήσεις ἔγιναν πρὶν ἀπὸ 30-35 χρόνια ὅταν ἀσθενεῖς τῆς οἰκογένειας νοσηλεύονταν, μὲ κολποκοιλιακὸ ἀποκλεισμό, στὸ Νοσοκομειακὸ Κέντρο τοῦ Πολιτειακοῦ Πανεπιστημίου τοῦ Ohio πού εἶχε τὴ δυνατότητα νὰ τοποθετεῖ βηματοδότες. Ἀπὸ τὴ λεπτομερῆ λήψη τοῦ ἱστορικοῦ εἶχε γίνει ἐμφανὲς ὅτι ἀρκετοὶ ἀσθενεῖς μὲ κολποκοιλιακὸ ἀποκλεισμό πού χρειάζονταν βηματοδότη προέρχονταν ἀπὸ τὸ ἴδιο οἰκογενειακὸ δένδρο. Ἀπὸ τὴν πρώτη, λοιπόν, κλινικὴ παρατήρηση καταλήξαμε στὸ συμπέρασμα ὅτι ἄτομα ἀπὸ τὴν ἴδια οἰκογένεια εἶχαν ἓνα εἶδος κληρονομικοῦ κολποκοιλιακοῦ ἀποκλεισμοῦ.

Ἡ μακροχρόνια παρακολούθηση ἔδειξε ὅτι οἱ ἀσθενεῖς αὐτοὶ ἀναπτύσσουν βαθμιαία καρδιακὴ ἀνεπάρκεια ἀπὸ τὴν ὁποία οἱ περισσότεροι πεθαίνουν. Ἀπὸ τὸ ἱστορικὸ, τὴν κλινικὴ ἐξέταση καὶ τὰ οἰκογενειακὰ βιβλία καταλήξαμε στὸ συμπέρασμα ὅτι ἡ νόσος πού ἐμφανίζεται μὲ κολποκοιλιακὸ ἀποκλεισμό καὶ καταλήγει σὲ καρδιακὴ

ανεπάρκεια είναι κληρονομική και μεταφέρεται στους απογόνους κατά τον επικρατούντα χαρακτήρα. Η πληροφορία αυτή είχε ως αποτέλεσμα να επεκτείνουμε τη μελέτη μας σε νεαρά άτομα της οικογένειας πριν ακόμα εμφανίσουν κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Από την έρευνα βρέθηκε ότι οι πρώτες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου ήταν μη ειδικές, όπως π.χ. φλεβοκομβική βραδυκαρδία, μικρού βαθμού διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, και έκτακτες κολπικές συστολές. Οι μη ειδικές, όμως, αυτές εκδηλώσεις όταν παρουσιάζονται σε άτομα της ίδιας οικογένειας και ιδιαίτερα όταν ο ένας από τους γονείς έχει τη νόσο αποκτούν ιδιαίτερη σημασία.

Οι πολλαπλές κλινικές εκδηλώσεις από τα πρώτα μέχρι τα τελικά στάδια της νόσου φαίνονται στο Σχήμα 1. Η νόσος αρχίζει, σε ηλικία 18-25 ετών, με φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κολπικές έκτακτες συστολές και μικρές διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, ένδειξη ότι υπάρχουν υποκείμενη κολπική μυοκαρδιοπάθεια και βλάβη στο κολποκοιλιακό σύστημα αγωγής. Σε ηλικία 40-45 ετών οι διαταραχές αυτές της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας καταλήγουν σε πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό για την αντιμετώπιση του οποίου χρειάζεται πλέον ή τοποθέτηση βηματοδότη. Στο τελικό στάδιο της πορείας της νόσου, σε ηλικία 50-60 ετών, αναπτύσσεται καρδιακή ανεπάρκεια, ένδειξη ότι συνυπάρχει και βλάβη του μυοκαρδίου των κοιλιών. Θάνατος από καρδιακή ανεπάρκεια επέρχεται σε ηλικία 60-65 ετών, ενώ αιφνίδιος θάνατος μπορεί να επέλθει σε οποιοδήποτε στάδιο κατά την πορεία της νόσου, πιο συχνά όμως συμβαίνει στα προχωρημένα στάδια αυτής.

Από τα 440 άτομα της οικογένειας που μελετήσαμε, την νόσον έφεραν 124 ενώ 78 ήταν ελεύθερα από αυτήν. Κατά το χρόνο της εξέτασης σε 238 άτομα δεν ήταν δυνατόν να καθορισθεί αν υπήρχε ή όχι η νόσος.

Στοιχεία απαραίτητα για τη διάγνωση της νόσου θεωρήθηκαν η ύπαρξη αυτής σε έναν από τους γονείς, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανακοπής. Η ύπαρξη της νόσου αποκλείστηκε σε άτομα που είχαν αρνητικό ιστορικό, φυσιολογική κλινική εξέταση, φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, ήχοκαρδιογράφημα και καρδιακό ρυθμό σε 24ωρη καταγραφή αυτού.

Το γενεαλογικό δένδρο της πρώτης και δεύτερης γενεάς φαίνονται στο Σχήμα 2. Ο πατέρας γεννήθηκε το 1803 και η μητέρα το 1805. Οι γονείς αποκτήσανε 9 παιδιά, 8 αγόρια κι ένα κορίτσι.

Μπορέσαμε επίσης, να καθορίσουμε το γενεαλογικό δένδρο για τα 9 αδέρφια. Το γενεαλογικό δένδρο του 5ου αδελφού για τις επόμενες 9 γενεές φαίνεται στο Σχήμα 3.

Ο κληρονομικός χαρακτήρας της νόσου μάς ώθησε στην αναζήτηση του υπεύθυνου γονιδίου. Σε συνεργασία με το τμήμα γενετικής της Ιατρικής Σχολής του Harvard καθορίσαμε ότι το παθολογικό γονίδιο το οποίο είναι υπεύθυνο για τη νόσο

ἐντοπίζεται στο κεντρικό τμήμα του χρωμοσώματος 1 (Σχήμα 4). Ἐλπίζομε ὅτι σύντομα θὰ καθορίσουμε καὶ τὸ γονίδιο ποὺ εἶναι ὑπεύθυνο γιὰ αὐτή.

Γιὰ νὰ γίνει καλύτερα ἀντιληπτὴ ἡ φυσικὴ ἐξέλιξη τῆς νόσου, παρουσιάζονται μερικὰ ἀντιπροσωπευτικὰ παραδείγματα ἀσθενῶν τῆς οἰκογένειας αὐτῆς. Τμῆμα τοῦ γενεαλογικοῦ δένδρου τοῦ πέμπτου ἀδελφοῦ φαίνεται στὸ πάνω μέρος τοῦ Σχήματος 5, ἐνῶ ἡ πορεία τῆς νόσου σὲ γυναίκα τῆς VI γενεᾶς μὲ τὰ ἀρχικὰ ΒΚ φαίνεται στὸ κάτω μέρος τοῦ σχήματος. Οἱ πρῶτες κλινικὲς ἐκδηλώσεις ἦταν μικρὲς διαταραχὲς τῆς κολποκοιλιακῆς ἀγωγιμότητας καὶ ἔκτακτες κολπικὲς συστολές, ποὺ ἐμφανίστηκαν σὲ ἡλικία 40 ἐτῶν. Ἀκολούθησαν πλήρης κολποκοιλιακὸς ἀποκλεισμός σὲ ἡλικία 45 ἐτῶν γιὰ τὴν ἀντιμετώπιση τοῦ ὁποίου χρειάσθηκε ἡ τοποθέτηση βηματοδότου, καὶ κοιλιακὴ ταχυκαρδία μὲ καρδιακὴ ἀνακοπὴ σὲ ἡλικία 55 ἐτῶν, γιὰ τὴν ἀντιμετώπιση τῶν ὁποίων ἔγινε τοποθέτηση αὐτόματου ἀπινιδωτῆ. Σὲ ἡλικία 60 ἐτῶν ἡ ἀσθενὴς ἀνέπτυξε καρδιακὴ ἀνεπάρκεια.

Ἡ φυσικὴ ἐξέλιξη τῆς νόσου σὲ δύο ἀπὸ τὰ παιδιά της, ἐνὸς κοριτσιοῦ (ἀριστερά) καὶ ἐνὸς ἀγοριοῦ (δεξιὰ) φαίνονται στὸ Σχήμα 6. Ἡ κόρη ἀνέπτυξε διαταραχὲς τῆς κολποκοιλιακῆς ἀγωγιμότητας σὲ ἡλικία 34 ἐτῶν, κολπικὴ ταχυκαρδία σὲ ἡλικία 39 ἐτῶν καὶ κοιλιακὴ ταχυκαρδία γιὰ τὴν ἀντιμετώπιση τῆς ὁποίας ἔγινε τοποθέτηση αὐτόματου ἀπινιδωτῆ σὲ ἡλικία 42 ἐτῶν. Ὁμοία κλινικὴ πορεία εἶχε καὶ τὸ ἀγόρι τὸ ὁποῖο ἀνάπτυξε κολπικὲς ἔκτακτες συστολές σὲ ἡλικία 23 ἐτῶν, κολπικὴ μαρμαρυγὴ σὲ ἡλικία 34 ἐτῶν, καὶ καρδιακὴ ἀνακοπὴ, γιὰ τὴν ἀντιμετώπιση τῆς ὁποίας ἔγινε τοποθέτηση αὐτόματου ἀπινιδωτῆ, σὲ ἡλικία 38 ἐτῶν.

Ἀπὸ τίς νεκροτομικὲς μελέτες καὶ τὴν ἱστολογικὴ ἐξέταση τοῦ μυοκαρδίου βρέθηκε ὅτι ὑπάρχει καταστροφὴ τῶν μυοκαρδιακῶν κυττάρων καὶ ἀνάπτυξη ἰνώδους συνδετικοῦ ἱστοῦ. Ἡ ἀνάπτυξη τοῦ ἱστοῦ αὐτοῦ στοὺς κόλπους εἶναι πολὺ μεγαλύτερη ἀπὸ αὐτὴ ποὺ ὑπάρχει στὶς κοιλίες (Εἰκόνα 1). Ἡ ἐκτεταμένη ἰνώση τοῦ κολποκοιλιακοῦ κόμβου εἶναι, προφανῶς, ὑπεύθυνη γιὰ τίς διαταραχὲς τῆς κολποκοιλιακῆς ἀγωγιμότητας.

Ἡ ἔρευνα, ὅπως προανέφερα, ἄρχισε πρὶν ἀπὸ 30-35 χρόνια ἀπὸ μία ἀπλὴ κλινικὴ παρατήρηση. Σήμερα ἔχουμε φθάσει στὸ σημεῖο νὰ μπορούμε νὰ καθορίσουμε τὴ γονιδιακὴ ἀνωμαλία ποὺ θεωρεῖται ὑπεύθυνη γιὰ τίς κλινικὲς ἐκδηλώσεις τῆς νόσου. Ὁ καθορισμὸς τῆς σχέσης φαινοτύπου-γονοτύπου ὑπῆρξε καὶ συνεχίζει νὰ εἶναι μία διαδικασία ἐπίπονη καὶ μακροχρόνια. Γιὰ τὸν καθορισμὸ αὐτῆς τῆς σχέσης χρειάστηκε καὶ ἐξακολουθεῖ νὰ χρειάζεται στενὴ, συντονισμένη καὶ ἁρμονικὴ συνεργασία μὲ τὸ ζεῦγος Seidman ἀπὸ τὸ τμῆμα γενετικῆς τῆς Ἰατρικῆς Σχολῆς τοῦ Harvard.

Συμπερασματικά Σχόλια

Έχουμε, κατά συνέπεια, καθορίσει τὸ γενεαλογικὸ δένδρο σὲ 9 γενεές μιᾶς οἰκογένειας Γερμανικῆς καταγωγῆς μὲ κληρονομικὴ νόσο ποὺ προσβάλλει τὸ σύστημα κολποκοιλιακῆς ἀγωγῆς καὶ τὸ μυοκάρδιο. Τὸ ἀνώμαλο γονίδιο, ὑπεύθυνο γιὰ τὴ νόσο, ἐντοπίζεται στὸ κεντρικὸ μέρος τοῦ χρωμοσώματος 1.

Ἀπὸ τὴ μακροχρόνια μελέτη τῆς εἰδικῆς αὐτῆς μορφῆς μυοκαρδιοπάθειας μπορούμε νὰ καταλήξουμε στὰ ἑξῆς συμπεράσματα:

- Κληρονομικὰ νοσήματα μπορεῖ νὰ ἐκδηλωθοῦν πολὺ ἄργα στὴ ζωή.
- Καλὴ ἱατρικὴ περίθαλψη καὶ προπαντὸς φροντίδα γιὰ τὸ κάθε ἀσθενὴ εἶναι ἀπαραίτητα γιὰ τὴ μελέτη κληρονομικῶν νόσων.
- Ὁ καθορισμὸς τῶν κλινικῶν ἐκδηλώσεων, δηλαδὴ τοῦ φαινοτύπου, κυρίως ὅταν αὐτὲς εἶναι πολλαπλές, ἀπαιτεῖ μακροχρόνια, ἐπισταμένη καὶ συστηματικὴ κλινικὴ παρατήρηση.
- Στενὴ, συντονισμένη καὶ ἁρμονικὴ συνεργασία μεταξὺ βασικῆς καὶ κλινικῆς ἔρευνας εἶναι στοιχεῖα ἀπαραίτητα γιὰ τὸν καθορισμὸ τῆς σχέσης φαινοτύπου-γονοτύπου.

Τέλος, The Ohio State family ἀποτελεῖ ἓνα πρότυπο γιὰ τίς μελέτες κληρονομικῶν νοσημάτων.

Θεωροῦμε ὅτι στὸ προσεχὲς μέλλον θὰ εἶναι δυνατόν νὰ προκαθορισθεῖ ἡ φυσικὴ ἐξέλιξη κάθε ἀτόμου τῆς οἰκογένειας μὲ στοιχεῖα ἀπὸ τὸ γενεαλογικὸ δένδρο καὶ μὲ γενετικὴ ἀνάλυση, πρὶν ἀκόμη ἐκδηλωθεῖ ἡ νόσος.

«Time present and time past. Are both perhaps present in time future. And time future contained in time past. T.S. Eliot». «Παρὸν καὶ παρελθὸν πιθανὸν καὶ τὰ δύο βρίσκονται στὸ μέλλον. Μέλλον ὅμως ἐμπεριέχεται στὸ παρελθόν». Ἀφοῦ προκαθορίσουμε τὴ φυσικὴ ἐξέλιξη τῆς νόσου γιὰ κάθε ἄτομο, βασικὸς σκοπὸς θὰ εἶναι πλέον νὰ ἀλλάξουμε τὴν πορεία αὐτῆς μὲ ἔγκαιρη τοποθέτηση βηματοδότη, αὐτόματου ἀπινιδωτῆ καὶ φαρμακευτικὴ ἀγωγή. Μετὰ τὸν καθορισμὸ τοῦ γονιδίου, ἡ ἀνάπτυξη διαγονιδιακῶν ζωϊκῶν προτύπων, ποὺ θὰ βοηθήσει στὴν καλύτερη κατανόηση τῆς σχέσης φαινοτύπου-γονοτύπου, θὰ εἶναι τὸ ἐπόμενο λογικὸ βῆμα. Τέλος, ἡ πρόληψη τῆς νόσου μὲ μεταβολὴ τοῦ γονιδίου πιθανὸν θὰ εἶναι δυνατὴ στὸ ἀπώτερο μέλλον.

Ὁ καθορισμὸς τῶν πολλαπλῶν καὶ πολύπλοκων μηχανισμῶν ποὺ ρυθμίζουν τὴ σχέση γονοτύπου-φαινοτύπου ἐκτὸς ἀπὸ τὴν ἐπισταμένη ἔρευνα ἀπαιτεῖ καὶ διορατικότητα ἀπὸ τὸν κλινικὸ καὶ τὸν βασικὸ ἐρευνητῆ. Στὸ ἔργο τοῦ René Magritte, La Clairvoyance, (Εἰκόνα 2) ὁ καλλιτέχνης παρατηρεῖ ἓνα αὐγὸ ἀλλὰ ζωγραφίζει ἓνα πουλί. Ὅπως ὁ καλλιτέχνης εἶχε τὴ διορατικότητά νὰ συλλάβει ὅτι ἡ βιολογικὴ

ἐξέλιξη τοῦ αὐτοῦ ὁδηγεῖ στοὺς πουλί, ἔτσι κι ὁ ἐρευνητής, κλινικὸς ἢ βασικός, εἶναι ἀπαραίτητο νὰ κατανοεῖ καὶ νὰ προβλέπει τὴν ἀλληλοεξάρτηση ποὺ ὑπάρχει μεταξὺ γονιδιακῆς ἀνωμαλίας καὶ κλινικῶν φαινομένων. Ἐπὶ πλεόν, ὁ κλινικὸς ἐρευνητής πρέπει νὰ εἶναι σὲ θέση νὰ ὁδηγεῖ τὸ βασικὸ ἐρευνητὴ στὴ σωστὴ κατεύθυνση γιὰ τὴν ἐρμηνεία κλινικῶν φαινομένων, γιατί μόνο αὐτὸς ἔχει τὴν ἀπόλυτη γνώση τῆς κλινικῆς εἰκόνας καὶ τῶν προβλημάτων τῆς ἀσθενείας. Μόνο μὲ αὐτὸ τὸν τρόπο ὁ ἐρευνητής, κλινικὸς καὶ βασικός, θὰ εἶναι σὲ θέση νὰ καθορίσει πῶς ἀκριβῶς λειτουργοῦν τὰ 30.000 περίπου γονίδια ποὺ ὑπάρχουν στοὺς γονιδιακοὺς κώδικες καὶ καθορίζουν ὅλες τὶς λειτουργίες τοῦ ὁργανισμοῦ. Ἔτσι μόνο θὰ μπορέσουν νὰ δώσουν ἀπάντηση γιὰ πρώτη φορὰ σὲ βασικά ἐρωτήματα τῆς βιολογίας ὅπως π.χ. πῶς ἀπὸ τὸ ὠάριο ἀναπτύσσεται ὁ ἄνθρωπος, πῶς λειτουργεῖ ὁ ἀνθρώπινος ἐγκέφαλος, γιατί τὸ ἓνα ἄτομο διαφέρει ἀπὸ τὸ ἄλλο κ.ο.κ.

Κύριε Πρόεδρε, εἶναι ἐμφανές πῶς σήμερα ἡ γενεαλογία ἔχει συναντήσει τὴ γενετική. Πιστεύω πῶς μὲ ἐπισταμένη ἔρευνα, διορατικότητα, καὶ πρὸ παντὸς στενὴ συνεργασία μεταξὺ βασικοῦ καὶ κλινικοῦ ἐρευνητῆ, ἡ γενετικὴ σύντομα θὰ εἶναι σὲ θέση νὰ ἀλλάξει τὴ γενεαλογία.

SUMMARY

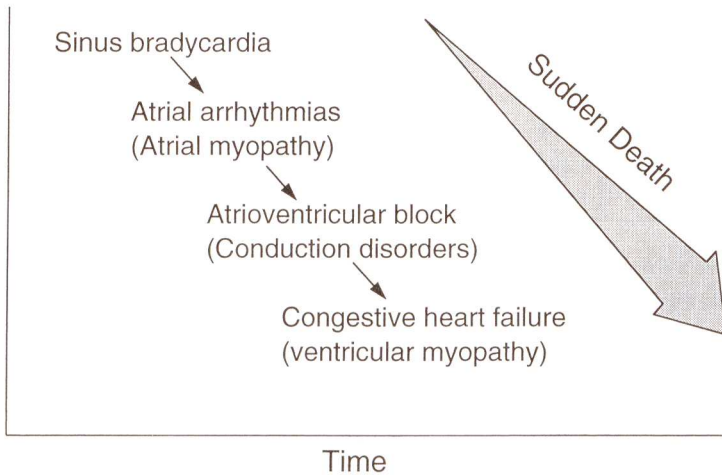
Genealogy Meets Genetics: The Ohio State Family

We have established a pedigree from 9 generations of an Ohio family of German origin with autosomal dominant heritable cardiac conduction and myocardial disease with gene defect that maps to chromosome 1p1-1q1.

Clinical manifestations at different stages included sinus bradycardia, atrial arrhythmias, atrioventricular block requiring pacemaker, and later congestive heart failure; ventricular arrhythmias requiring defibrillator, and sudden death also occurred.

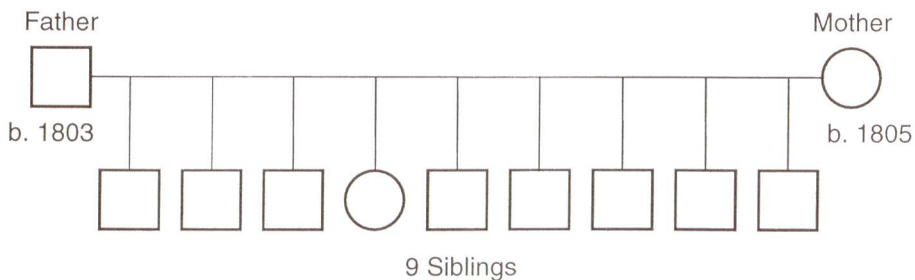
Autopsy demonstrated that interstitial fibrosis and myocyte degeneration were more severe in the atria than in the ventricles.

The Ohio State Family Multiple Phenotypic Expressions

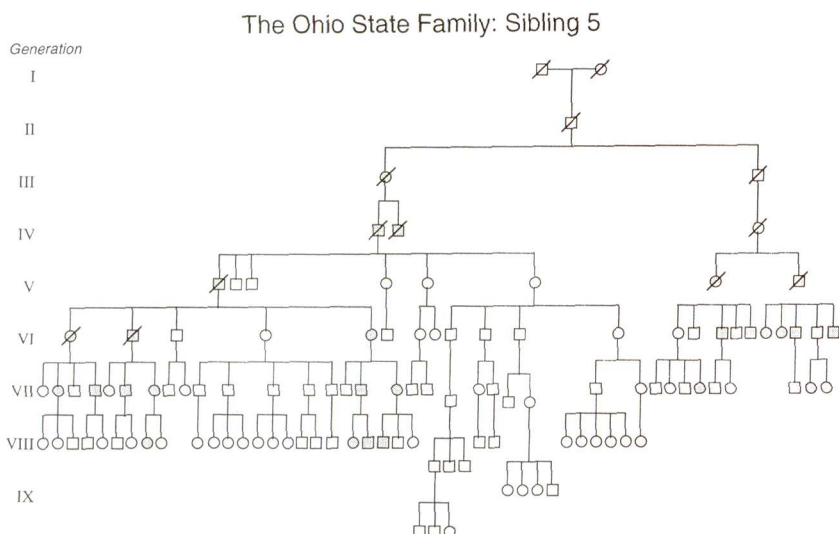


Σχήμα 1. The Ohio State Family. Πολλαπλές εκδηλώσεις της νόσου. Η νόσος αρχίζει με κοιλιακή βραδυκαρδία και μικρού βαθμού διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, με την πάροδο του χρόνου όμως καταλήγει σε καρδιακή ανεπάρκεια. Αιφνίδιος θάνατος μπορεί να επέλθει σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου, πιο συχνά συμβαίνει όμως στις πιο βαριές μορφές αυτής.

The Ohio State Family



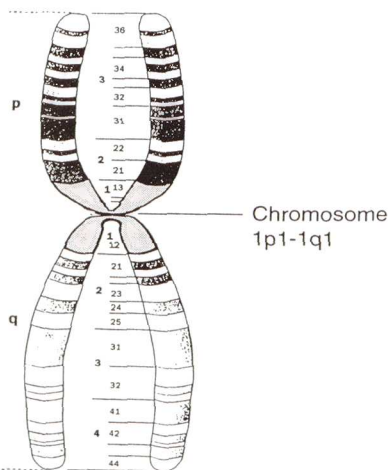
Σχήμα 2. The Ohio State Family. Γενεαλογικό δένδρο των δύο πρώτων γενεών. Άρρεν φύλο δείχνεται σχηματικά με τετράγωνο, θήλυ φύλον δείχνεται με κύκλο. Ο πατέρας της πρώτης γενεάς γεννήθηκε το 1803 και η μητέρα το 1805.



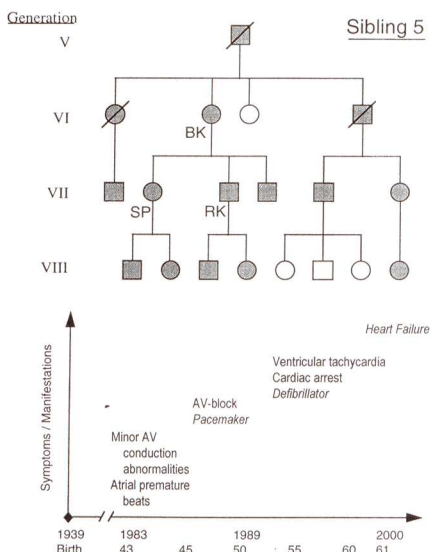
Σχήμα 3. Γενεαλογικό δένδρο του πέμπτου αδελφού. Ἐννέα γενεές (Generation). Τετράγωνα δείχνουν ἄρρεν καὶ κύκλοι θήλυ φύλον. Σκιαγραφημένα σύμβολα δείχνουν ἄτομα πού ἔχουν τή νόσο, ἐνῶ κενά σύμβολα ἄτομα πού δέν ἔχουν τή νόσο. Σύμβολα πού διασταυρώνονται μέ μία γραμμή δείχνουν ἄτομα πού ἔχουν ἀποβιώσει.

“The Ohio State Family”

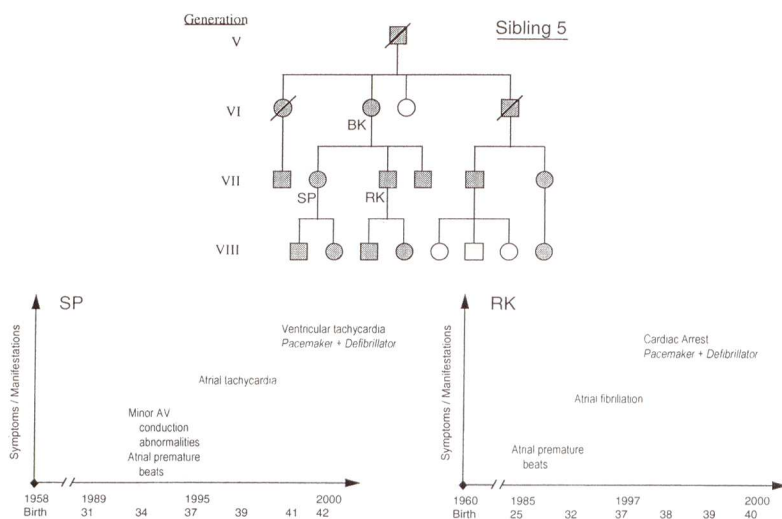
The Ohio State Family
Cardiac Conduction
System and Myocardial
Disease



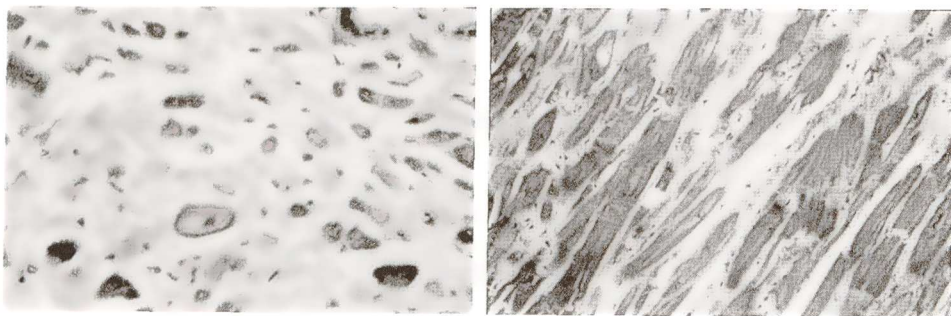
Σχήμα 4. The Ohio State Family. Τò γονίδιο ὑπεύθυνο γιά τή νόσο ἐντοπίζεται στό κεντρικό μέρος τοῦ χρωμοσώματος 1(1p1-1q1).



Σχήμα 5. Πάνω μέρος. Τμήμα του γενεαλογικού δέντρου του πέμπτου αδελφού. Η πορεία της ασθενούς με τα αρχικά BK φαίνεται στο κάτω μέρος του σχήματος. Με την πάροδο της ηλικίας (οριζόντιος άξων) ή βαρύτητα των συμπτωμάτων αυξάνει (κάθετος άξων).



Σχήμα 6. Πάνω μέρος. Τμήμα του γενεαλογικού δέντρου του πέμπτου αδελφού. Η πορεία της ασθενούς SP (κόρη της ασθενούς BK) και του ασθενούς με τα αρχικά RK (γιός της ασθενούς BK) φαίνονται στο κάτω μέρος του σχήματος. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας.



Εἰκόνα 1. Ἱστολογικὴ ἐξέταση ἀριστεροῦ κόλπου (ἀριστερά) καὶ ἀριστερᾶς κοιλίας (δεξιὰ) ἀπὸ ἀσθενή μετὰ τὴ νόσο πού ἀπεβίωσε. Ἡ διάμεσος ἵνωση στὸν ἀριστερὸ κόλπο εἶναι πιὸ ἐμφανὴς ἀπὸ ὅ,τι στὴν κοιλία.



Εἰκόνα 2. René Magritte, 1936. *La Clairvoyance* 1977 C. Herscovici, Brussels / Artists Rights (ARS), New York.