

Αρχές Ιατρικής Γενετικής

A. Φερτάκης

Το Κεφάλαιο αυτό δεν φιλοδοξεί να εισαγάγει το φοιτητή σε όλα τα θέματα της Γενετικής, τα οποία έχει ήδη διδαχθεί στη Βιολογία και τη Φυσιολογία, αλλά να υπενθυμίσει τα σημεία εκείνα τα οποία βοηθούν στην κατανόηση της παθογένειας διαφόρων παθήσεων, όταν σ' αυτήν υπεισέρχεται κάποιος γενετικός παράγοντας.

Τα διάφορα νοσήματα του ανθρώπου είναι αποτέλεσμα της αλληλεπιδράσεως γενετικών παραγόντων, οι οποίοι κληρονομούνται από τους γονείς προς τους απογόνους και περιβαλλοντικών παραγόντων, οι οποίοι δεν κληρονομούνται. Στα δύο άκρα αυτής της αλληλεπιδράσεως βρίσκονται αφενός μεν οι παθήσεις στις οποίες ο γενετικός (κληρονομικός) πλαράγοντας είναι απολύτως καθοριστικός (κληρονομικές παθήσεις) και το περιβάλλον καμιά ή μικρή επίδραση ασκεί, ενώ στο άλλο άκρο βρίσκονται παθήσεις αμιγώς περιβαλλοντικής αρχής, στις οποίες η κληρονομικότητα δεν ασκεί καμιά ή μικρή μόνο επίδραση, καθορίζει λ.χ.

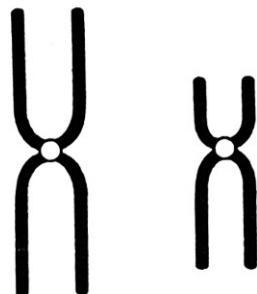
την ευπάθεια του ατόμου στο βλαπτικό παράγοντα ή την άμυνά του σ' αυτόν.

ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ

Το γενετικό υλικό βρίσκεται στον πυρήνα του κυττάρου και μάλιστα στα χρωμοσώματά του που αποτελούνται βασικά από δεσοξυριβοπυρηνικό οξύ (DNA). Το κάθε χρωμόσωμα εμφανίζει σε κάποιο σημείο περίσφιξη, στην οποία εντοπίζεται το κεντρομερίδιο, το οποίο διαιρεί το χρωμόσωμα σε 2 σκέλη ίσου ή άνισου μήκους. Στην τελευταία περίπτωση το ένα σκέλος ονομάζεται βραχύ και το άλλο μακρύ (Σχήμα 1).

Ο αριθμός των χρωμοσωμάτων είναι χαρακτηριστικός για κάθε ζωικό είδος. Στον άνθρωπο υπάρχουν 46 χρωμοσώματα. Ειδικότερα πρόκειται για 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων. Το κάθε ζεύγος αποτελείται από όμοια χρωμοσώματα

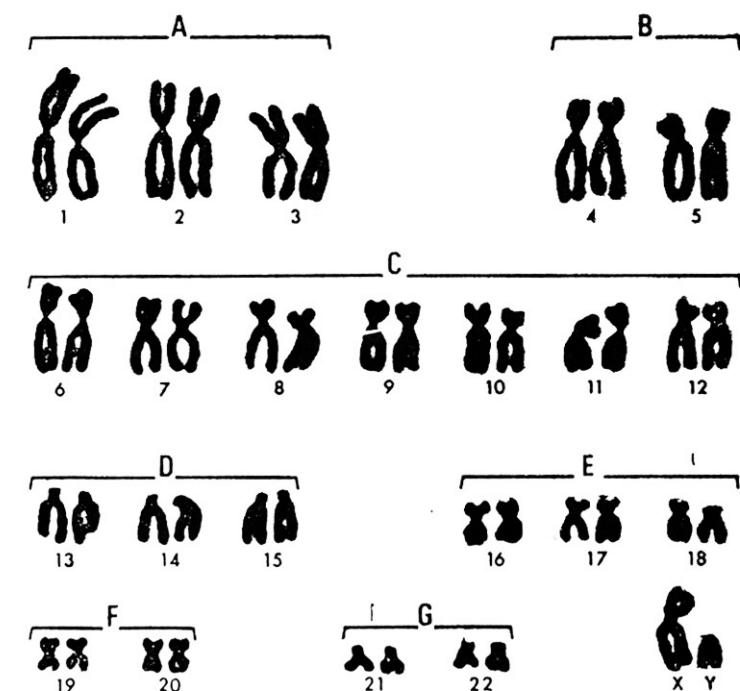


Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση ενός χρωμοσώματος με ίσα (αριστερά) και άνισα σκέλη.

που προέρχονται από τους δύο γονείς. Τα 23 αυτά χρωμοσώματα έχουν ταξινομηθεί σε 7 κατηγορίες (από A-G) και αριθμηθεί από το 1-22 (Εικόνα 1). Αναφέ-

ρονται με το γράμμα της ταξινόμησης αυτής και τον αριθμό τους (λ.χ. χρωμοσώματα C6, G2 κ.ο.κ.). Τα δύο μέλη του κάθε ζεύγους ονομάζονται ομόλογα χρωμοσώματα, επομένως ο πυρήνας του κυττάρου αποτελείται από 23 ζεύγη ομόλογων χρωμοσωμάτων. Από τα ζεύγη αυτά, τα 22 είναι όμοια στον άνδρα και τη γυναίκα και λέγονται σωματικά χρωμοσώματα ή αυτοσώματα, ενώ το 23ο ζεύγος διαφέρει, γιατί αποτελείται από τα λεγόμενα φυλετικά χρωμοσώματα. Τα χρωμοσώματα αυτά είναι όμοια στη γυναίκα (XX), ενώ στον άνδρα είναι ανόμοια (XY).

Στα γεννητικά κύτταρα (ωάρια και σπερματοζωάριο) ο αριθμός των χρωμοσωμάτων δεν είναι 46 αλλά 23, γιατί



Εικόνα 1. Τα 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων φυσιολογικού ατόμου. (Thompson and Thompson).

περιέχουν το ένα μόνο μέλος από τα ομόλογα χρωμοσώματα. Τα κύτταρα αυτά ονομάζονται απλοειδή, γιατί περιέχουν τον «απλό» (μονό) αριθμό χρωμοσωμάτων, ενώ τα σωματικά ονομάζονται διπλοειδή.

Κατά τη διαίρεση του κυττάρου το χρωμόσωμα διαιρείται κατά τον επιμήκη άξονα, οπότε σχηματίζονται τα χρωματίδια, τα οποία θα αποτελέσουν τα νέα χρωμοσώματα των θυγατρικών κυττάρων.

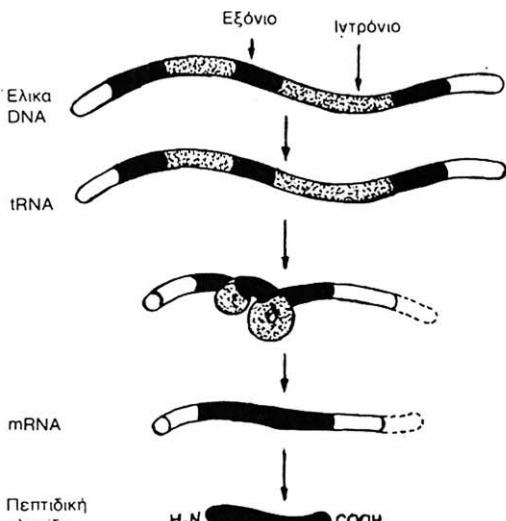
ΓΟΝΙΔΙΑ

Το DNA αποτελείται από δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες, στις οποίες υπάρχει μια διαδοχή βάσεων πουρίνης και πυριμιδίνης, οι οποίες είναι 4 ειδών (αδενίνη, γουανίνη, κυτοσίνη και θυμίνη ή ουρακίλη). Τρεις διαδοχικές τέτοιες βάσεις συνιστούν το κωδικόνιο (codon), το οποίο ρυθμίζει (κωδικοποιεί) την παραγωγή ενός αμινοξέος. Το γονίδιο είναι το τμήμα εκείνο του DNA που κωδικοποιεί την παραγωγή ενός πολυπεπτιδίου, αποτελείται δηλαδή από πολλά κωδικόνια. Ειδικότερα, το γονίδιο ρυθμίζει την παραγωγή ενός τμήματος ριβοπυρηνικού οξέος (RNA), το οποίο στη συνέχεια ρυθμίζει την παραγωγή του αντίστοιχου (για το δεδομένο γονίδιο) πεπτιδίου στα ριβοσώματα (Σχήμα 2).

Το DNA πολλών γονιδίων διαιρείται σε περιοχές που «κωδικοποιούν» την παραγωγή αμινοξέων, είναι δηλαδή λειτουργικές στη μεταγραφή (transcription) του γενετικού μηνύματος του DNA στο RNA και ονομάζονται εξόνια (exons) και σε περιοχές που παρεμβάλ-

λονται και που δεν συμμετέχουν στη μεταγραφή. Οι τελευταίες ονομάζονται ιντρόνια (introns). Στη λειτουργία της πρωτεΐνοσύνθεσης δεν συμμετέχουν τα ιντρόνια, τα οποία αναδιπλώνονται έτσι ώστε να συμπλησίασουν τα εξόνια, οι πρωτεΐνοσυνθετικές δηλαδή περιοχές του γονιδίου (Σχήμα 2).

Το σημείο στο οποίο εδράζεται κάθε γονίδιο στο χρωμόσωμα λέγεται τόπος ή θέση (locus). Όταν υπάρχουν διαφορετικά γονίδια που καταλαμβάνουν τον ίδιο τόπο, αυτά ονομάζονται αλληλόμορφα. Επομένως, κάθε ζεύγος σωματικών χρωμοσωμάτων έχει δύο αλληλόμορφα γονίδια στους αντίστοιχους τόπους των δύο χρωμοσωμάτων του. Αυτό δεν μπορεί να συμβεί στα φυλετι-



Σχήμα 2. Σχηματική απεικόνιση της πρωτεΐνοσύνθεσης. Η έλικα του DNA μεταγράφεται στο RNA, το οποίο υφίσταται επεξεργασία κατά την οποία συμπλησίαζουν τα εξόνια. Ακολουθεί πρωτεΐνοσύνθεση με την παρεμβολή του mRNA. (Από: Goldstein και Brown, τροποποιημένο).

κά χρωμοσώματα του άντρα που είναι ανόμοια (XY). Το ατόμο που έχει δύο όμοια αλληλόμορφα γονίδια ονομάζεται ομόζυγο σε αυτά, ενώ αν έχει ένα μόνο τέτοιο γονίδιο ενώ το άλλο διαφέρει, ονομάζεται ετερόζυγο.

Ένα γονίδιο ονομάζεται επικρατές (dominant) όταν μεταβιβάζει έναν κληρονομικό χαρακτήρα στο φαινότυπο ανεξάρτητα από το άλλο αλληλόμορφο γονίδιο. Επομένως, για τη μεταβίβαση αυτού του χαρακτήρα αρκεί μια γονιδιακή «δόση». Αντίθετα, τα υπολειπόμενα γονίδια (recessive) μεταβιβάζουν το χαρακτήρα μόνο όταν είναι δύο, απαιτούνται δηλαδή δύο «δόσεις» για τη μεταβίβαση αυτή.

Τα γονίδια παραμένουν σταθερά από γενεά σε γενεά, καμιά φορά όμως αλλοιώνονται, οπότε κωδικοποιούν την παραγωγή ενός αλλοιωμένου «προϊόντος». Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται μετάλλαξη (βλ. παρακάτω), η οποία ενδέχεται να προκαλέσει κάποια κληρονομική νόσο, πολλές όμως μεταλλάξεις είναι αθώες και εμπίπτουν στο πλαίσιο της εξέλιξης των ειδών.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΟΙΚΙΛΟΤΗΤΑ

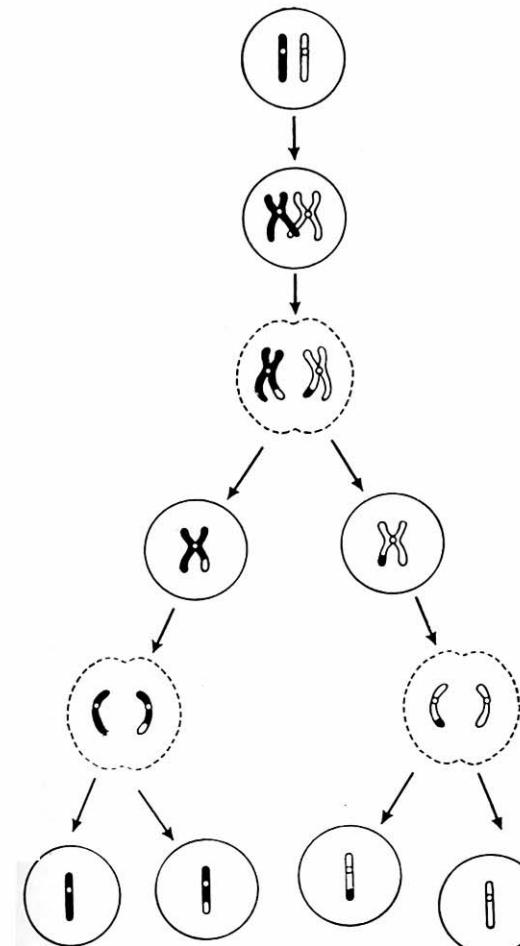
Έχει υπολογιστεί ότι περίπου το 1/5 του συνόλου των πεππιδών ή πρωτεΐνών του ανθρώπου (επομένως και των αντίστοιχων γονιδίων) διαφέρουν από το ένα άτομο στο άλλο και αυτό εξηγεί τις ποικιλίες που παρατηρούνται στα διάφορα άτομα, τα οποία διαφέρουν μεταξύ τους σε ένα μεγάλο αριθμό κληρονομικών χαρακτήρων (ύψος, χρώμα ματιών, χρώμα μαλλιών, βαθμός ευφυΐας κλπ.). Ίδια ποικιλότητα (ή

πολυμορφία ή παραλλακτικότητα) παρατηρείται και στην ικανότητα του ατόμου να αμύνεται έναντι των διαφόρων παθήσεων.

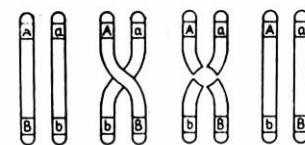
Οι λόγοι αυτής της ποικιλότητας είναι πολλοί. Είναι καταρχήν γνωστό, ότι όταν γίνεται η μειωτική διαίρεση τα δύο μέλη του κάθε ζεύγους ομολόγων χρωμοσωμάτων αποχωρίζονται και το καθένα μεταφέρεται στα γεννητικά κύτταρα, δηλαδή στους γαμέτες. Ο διαχωρισμός των χρωμοσωμάτων είναι **τυχαίος**, στους γαμέτες δηλαδή μεταφέρονται κατά τυχαίο τρόπο είτε το πατρικό χρωμόσωμα είτε το μητρικό από το κάθε ζεύγος. Επομένως, ο κάθε γαμέτης έχει ένα διαφορετικό συνδυασμό πατρικών και μητρικών χρωμοσωμάτων. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ανεξάρτητη συναρμολόγηση (independent assortment). Οι συνδυασμοί για κάθε γαμέτη είναι άρα 2²³.

Άλλη αιτία της γενετικής ποικιλότητας είναι ο ανασυνδυασμός (recombination), το φαινόμενο δηλαδή κατά το οποίο κατά τη μειωτική διαίρεση μεταξύ δύο ομολόγων χρωμοσωμάτων σχηματίζονται γέφυρες (χιάσματα), στα οποία γίνεται ανταλλαγή γενετικής ουσίας, οπότε τμήμα ενός ομολόγου χρωμοσώματος μεταφέρεται στο άλλο μέλος του ζεύγους (χιασματυπία, crossing over) (Σχήμα 3). Παράδειγμα μιας τέτοιας χιασματυπίας είναι η αιμοσφαιρίνη Lebere.

Όσο περισσότερο απέχουν μεταξύ τους δύο γονίδια που βρίσκονται στο ίδιο χρωμόσωμα τόσο μεγαλύτερες οι πιθανότητες να διαχωριστούν, επειδή είναι περισσότερες οι πιθανότητες να γίνει χίασμα μεταξύ τους (παράδειγμα, τα γονίδια A και B του Σχήματος 4).



Σχήμα 3. Μειωτική διαίρεση και το φαινόμενο της χιασματυπίας. Παριστάνεται ένα μόνο ζεύγος ομολόγων χρωμοσωμάτων. (Από: Carter).



Σχήμα 4. Το φαινόμενο του ανασυνδυασμού. Τα δύο γονίδια A και B πριν από τη χιασματυπία ήταν στο ίδιο χρωμόσωμα και μετά από αυτή σε αντίθετο. (Από: Roberts).

Αντίθετα, όσο πιο κοντά βρίσκονται μεταξύ τους, τόσο μεγαλύτερες οι πιθανότητες να μεταφερθούν μαζί στο απέναντι χρωμόσωμα, οπότε ο απόγονος θα πάρει και τους δύο κληρονομικούς χαρακτήρες από το ίδιο χρωμόσωμα, άρα από τον ίδιο γονέα. Τα τελευταία αυτά γονίδια λέγονται συνδεμένα και το φαινόμενο ονομάζεται σύνδεση (linkage). Επομένως, στη μεν πρώτη περίπτωση οι δύο κληρονομικοί χαρακτήρες διαχωρίζονται ασυνήθιστα συχνά στους απογόνους, ενώ στα συνδεμένα γονίδια οι δύο χαρακτήρες συνυπάρχουν ασυνήθιστα συχνά στους απογόνους.

Ποικιλότητα όμως υπάρχει και στη δράση των γονιδίων. Τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για μια κληρονομική νόσο δεν προκαλούν στο κάθε άτομο που τα φέρει νόσο της ίδιας βαρύτητας. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται εκφραστικότητα ή εκδηλωτικότητα (expressivity) του γονιδίου. Μερικές πάλι φορές, το γονίδιο, παρά το ότι υπάρχει, δεν προκαλεί στο φορέα του — εμφανή τουλάχιστο — νόσο. Το γονίδιο λέγεται μη διεισδυτικό, ενώ όταν προκαλεί τη νόσο διεισδυτικό (penetrant). Επομένως, η διεισδυτικότητα (penetrance) έχει σχέση με την εκδήλωση ή όχι μιας κληρονομικής νόσου στους φορείς, άρα με τη συχνότητα εμφάνισής της σε αυτούς, ενώ η εκφραστικότητα με τη βαρύτητα των κλινικών της εκδηλώσεων. Η διεισδυτικότητα επομένως ακολουθεί, κατά κάποιο τρόπο, το νόμο του «όλου ή ουδέν».

ΤΟ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟ DNA

Η τεχνική του ανασυνδυασμένου

DNA (recombinant DNA) άνοιξε ευρείς ορίζοντες στη Βιολογία και φυσικά και στην Ιατρική τα τελευταία χρόνια και πλούτισε εντυπωσιακά τις γνώσεις μας γύρω από τη λειτουργία των γονιδίων σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Με την τεχνική αυτή κατορθώθηκε η απομόνωση πολλών γονιδίων και η παραγωγή του «προϊόντος» τους, της πρωτεΐνης, δηλαδή, που παράγουν, εξακριβώθηκαν η θέση τους σε ένα χρωμόσωμα και οι τρόποι με τους οποίους υφίστανται μετάλλαξη. Η εξέλιξη είναι τέτοια, ώστε σήμερα είναι δυνατή η επέμβαση του ανθρώπου στο γενετικό το οποίο χειρίζεται διασπώντας το και ανασυνθέτοντάς το κατά τρόπο μηχανικό, εξού και ο νέος κλάδος της Γενετικής, η Μηχανική Γενετική (Genetic Engineering).

Συνοπτικά, στην τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA ακολούθειται η παρακάτω διαδικασία:

a. Διασπάται ένα τμήμα του DNA με τη βοήθεια των λεγόμενων περιοριστικών ενζύμων (restriction enzymes). Τα ένζυμα αυτά διασπούν το DNA μόνο σε μια ορισμένη αλληλουχία βάσεων: ένα λ.χ. ένζυμο αναγνωρίζει την αλληλουχία GGATCC την οποία διασπά στο σημείο μεταξύ των δύο G. Η επίδραση του ενζύμου σε δύο όμοιες αλληλουχίες προκαλεί απόσπαση ενός τμήματός του το οποίο περιέχει το επιθυμητό — για κάθε περίπτωση — γονίδιο.

β. Το αποσπώμενο γονίδιο ενώνεται με ένα «φορέα» ο οποίος θα έχει τη δυνατότητα να «αντιγραφεί» σε ένα RNA. Σαν τέτοιος φορέας χρησιμοποιείται ένα πλασμίδιο, ένα δηλαδή κυκλικό DNA που βρίσκεται σε διάφο-

ρα βακτηρίδια. Το πλασμίδιο αυτό διασπάται με το ίδιο περιοριστικό ένζυμο το δε επιλεγμένο από πριν γονίδιο ενσωματώνεται σ' αυτό με τη βοήθεια ενός ενζύμου (λιγκάσης). Το νέο αυτό μόριο του DNA ονομάζεται ανασυνδυασμένο DNA και έχει νέες ιδιότητες που του δόθηκαν με το επιλεγμένο DNA που προέρχεται από τον άλλο οργανισμό.

γ. Το πλασμίδιο με το ανασυνδυασμένο DNA «ενοφθαλμίζεται» συνήθως σε ένα βακτηρίδιο. Τα πλασμίδια έχουν την ιδιότητα να αναπαράγονται αυτόνομα με αντιγραφή μέσα στα βακτηρίδια. Με τον πολλαπλασιασμό του βακτηριδίου σχηματίζεται μια νέα γενιά κυττάρων, μια νέα αποικία ή κλώνος (clone), ο οποίος είναι σε θέση να παράγει όχι μόνο τις δικές του πρωτεΐνες, αλλά και μια ακόμα, η οποία έχει επιλεγεί. Το φαινόμενο αυτό έχει ονομασθεί κλωνοποίηση (cloning).

Εκτός από τα μικρόβια άλλοι τέτοιοι «δέκτες» (vectors) του ανασυνδυασμένου DNA είναι ιοί, μύκητες και διάφορα κύτταρα θηλαστικών, ανάλογα με τον επιδιωκόμενο σκοπό.

Εκτός όμως από την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA, σήμερα είναι δυνατή να γίνει και αντιστροφή της μεταγραφής των πυρηνικών οξέων. Αντί δηλαδή να γίνει μεταγραφή του DNA στο RNA γίνεται το αντίστροφο με τη βοήθεια του ενζύμου της αντίστροφης μεταγραφής (reverse transcriptase). Η αποκάλυψη του μηχανισμού αυτού οχι μόνο οδήγησε στην κατανόηση του μηχανισμού της δράσης πολλών RNA-ιών αλλά έδωσε τη δυνατότητα παραγωγής νέων, τεχνητών γονιδίων. Με την τεχνική αυτή γίνεται

κλωνοποίηση του DNA με την εξής διαδικασία: από έναν ιστό που παράγει μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη ή πεπτίδιο απομονώνεται το σχετικό mRNA το οποίο «αντιγράφεται» στο DNA με τη βοήθεια του παραπάνω ενζύμου. Είναι αυτονότες οι σημαντικές προοπτικές αυτών των τεχνικών. Μια πολύ ενδιαφέρουσα τέτοια εφαρμογή είναι η ανίχνευση των φορέων ή των πασχόντων εμβρύων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (προγενητική διάγνωση) με τη λήψη και εξέταση του DNA του εμβρύου από το αμνιακό υγρό. Ειδικό κλωνοποιημένο DNA-αντιχνευτής (probe) «ανιχνεύει» την τυχόν παρουσία ενός ανώμαλου γονιδίου.

(Μενδέλεια ή απλή κληρονομικότητα).

Παρά τις τεράστιες προόδους που έχουν γίνει στον τομέα της μοριακής γενετικής παραμένει συχνά δύσκολη η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο ένα γονίδιο προκαλεί μια νόσο, η οποία εμφανίζει τόσο ποικίλες κλινικές και βιοχημικές μεταβολές. Ο λόγος είναι ότι εκείνο το οποίο γνωρίζουμε επί μοριακού επιπέδου για το γονίδιο είναι το ότι αυτό ρυθμίζει τη σύνθεση μιας πεπτιδικής αλυσίδας και δεν γνωρίζουμε ποια είναι τα γεγονότα, και ποιά η αλληλουχία τους μέχρις ότου εκδηλώθει η νόσος.

Το κάθε γονίδιο για να προκαλέσει νόσο θα πρέπει να υποστεί τη λεγόμενη μετάλλαξη (mutation), φαινόμενο που στη Γενετική έχει την έννοια κάθε μόνιμης και μεταβιβάσιμης αλλαγής στο DNA, εξαιτίας της δράσης γνωστών ή αγνώστων παραγόντων (ακτινοβολία, ιοί, χημικές ουσίες κλπ.). Με την ευρεία έννοια η μετάλλαξη περιλαμβάνει και τις ορατές μεταβολές του αριθμού ή της δομής των χρωμοσωμάτων για τις οποίες θα γίνει λόγος στη συνέχεια. Στην περίπτωση των γονιδίων η μετάλλαξη συνίσταται συνήθως στην αντικατάσταση μιας βάσεως από άλλη, οπότε δίνεται λανθασμένο μήνυμα (κώδικας) και παραγωγή «λάθους» αμινοξέος. Τέτοια είναι π.χ. η περίπτωση της παραγωγής της αιμοσφαιρίνης S αντί της A. Οι μεταλλάξεις αυτές λέγονται και σημειακές (point mutations) ή παρερμηνεύσιμες (missense mutations). Σε άλλες περιπτώσεις η αλλαγή της βάσης έχει σαν συνέπεια το σχηματισμό ενός κωδικού που δεν είναι από τη φύση του προορισμένο να κωδικοποιεί τη σύνθεση ενός αμινοξέους αλλά να δίνει

ΕΙΔΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

Οι κληρονομικές παθήσεις διαιρούνται σε τρεις κατηγορίες: α) σε εκείνες που οφείλονται στη μεταβίβαση ενός (παθολογικού εννοείται) γονιδίου, β) σε εκείνες που οφείλονται στη μεταβίβαση πολλών γονιδίων, και γ) σε εκείνες που οφείλονται σε ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων.

ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ή ΜΕΝΔΕΛΕΙΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ — Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ

Σ' αυτή την ομάδα η νόσος φαίνεται να οφείλεται στη δράση ενός γονιδίου, η δε μεταβίβασή της γίνεται με τους γνωστούς νόμους του Mendel

«σήμα» για τον τερματισμό της πεπτιδικής αλυσίδας στα ριβοσώματα. Μία τέτοια λοιπόν μετάλλαξη θα δώσει σήμα για πρόωρη διακοπή της συνθέσεως του πεπτιδίου (μη ερμηνεύσιμες μεταλλάξεις, *non-sense mutations*). Σε μερικές, τέλος, σπάνιες περιπτώσεις δύο ή περισσότερες διαφορετικές μεταλλάξεις προκαλούν την ίδια νόσο, ένα φαινόμενο που είναι γνωστό σαν γενετική ετερογένεια.

Επανερχόμενοι στο αρχικό ερώτημα θα πρέπει να υποθέσουμε ότι η μετάλλαξη του γονιδίου έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή ανώμαλων δομικών πρωτεΐνων ή ενζύμων ή «ρυθμιστικών» πρωτεΐνων, οι οποίες ρυθμίζουν πόση δομική πρωτεΐνη ή ένζυμο θα παραχθεί. Στη συνέχεια, από παθοφυσιολογική άποψη, είναι άλλοτε μεν εύκολο να παρακολουθήσει κανείς τη διαδοχή των φαινομένων που οδηγούν στη νόσο (όπως αυτό θα γίνει αντιληπτό σε πολλά νοσήματα που θα περιγραφούν), άλλοτε όμως παρεμβαίνουν και μηχανισμοί που δεν είναι τελείως γνωστοί.

Στη μονογονιδιακή κληρονομικότητα η κληρονομική μεταβίβαση γίνεται με τους γνωστούς τρεις βασικούς τύπους: α) το σωματικό επικρατή στον οποίο το γονίδιο είναι επικρατές και βρίσκεται σε σωματικό χρωμόσωμα, β) το σωματικό υπολειπόμενο, ο οποίος διαφέρει του προηγούμενου κατά το ότι το γονίδιο είναι υπολειπόμενο, και γ) τον φυλοσύνδετο κατά τον οποίο το γονίδιο (επικρατές ή υπολειπόμενο) φέρεται στο φυλετικό χρωμόσωμα X. Οι ιδιαιτερότητες του κάθε τρόπου κληρονομικής μεταβίβασης δεν θα αναλυθούν γιατί θεωρούνται γνωστοί.

ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Πιστεύεται ότι ορισμένοι κληρονομικοί χαρακτήρες (όπως λ.χ. το ανάστημα), αλλά και ορισμένα νοσήματα (όπως λ.χ. η ιδιοπαθής υπέρταση, η ουρική αρθρίτιδα κλπ.) δεν οφείλονται στη δράση ενός γονιδίου αλλά πολλών. Για τα τελευταία αυτά ήταν πάντοτε γνωστό ότι υπήρχε στην αιτιολογία τους κάποια «οικογενής προδιάθεση» αλλά στη μεταβίβασή τους δεν ακολουθούσαν τους νόμους του Mendel. Πιστεύεται σήμερα ότι και πολλές άλλες παθήσεις οφείλονται στη δράση πολλών γονιδίων, η δε κληρονομικότητα αυτή ονομάσθηκε πολυγονιδιακή ή πολυπαραγοντική (*polygenic, multifactorial*). Στις περιπτώσεις αυτές δεν ισχύει ο νόμος του «όλου ή ουδέν» της μονογονιδιακής κληρονομικότητας.

Στην πολυγονιδιακή κληρονομικότητα πιστεύεται ότι τα γονίδια δρουν, κατά κάποιο τρόπο, αθροιστικά: όταν ο αριθμός τους φθάσει σε μια κρίσιμη τιμή, υπερβεί δηλαδή ένα ουδό, εμφανίζεται η νόσος με ή χωρίς τη συμβολή ενός περιβαλλοντικού παράγοντα. Η πολυγονιδιακή κληρονομικότητα είναι αποτέλεσμα της μεγάλης γενετικής ποικιλότητας που αναφέρθηκε προηγουμένως. Έχει λ.χ. υπολογισθεί πως στο 1/3 των τόπων (*loci*) των χρωμοσωμάτων βρίσκονται γονίδια που έχουν πολλές παραλλαγές (αλληλόμορφα). Τα τελευταία χρόνια από αυτά τα «πολυμορφικά» γονίδια μεγάλη σημασία αποδόθηκε στα γονίδια που συνιστούν το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας (σύστημα HLA), πολλά από τα οποία

πιστεύεται ότι προδιαθέτουν στην εμφάνιση διαφόρων παθήσεων (βλ. παρακάτω).

Ο βαθμός συμμετοχής του γενετικού «πολυγονιδιακού» παράγοντα και του περιβαλλοντικού στη δημιουργία μας από τις πολυπαραγοντικής αιτιολογίας νόσους ποικίλει τόσο από νόσου σε νόσο, όσο και από ατόμου σε άτομο.

Ο κίνδυνος της πολυγονιδιακής νόσου μειώνεται στους απογόνους όσο απομακρύνεται ο βαθμός συγγένειας, προφανώς διότι μειώνεται και ο αριθμός των «αθροιστικών» γονιδίων.

ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ

Οι ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων που μπορεί να θεωρηθούν υπεύθυνες εμφανίσεως νόσου μπορεί να αφορούν είτε στον αριθμό, είτε στη δομή τους, είτε και στα δύο. Αφορούν τόσο στα σωματικά όσο και στα φυλετικά χρωμόσωματα.

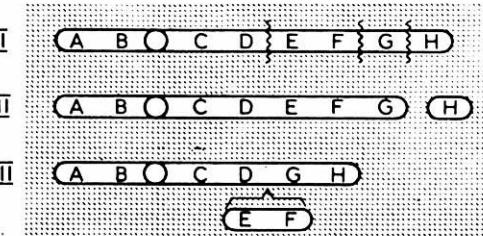
Ανωμαλίες του αριθμού

Ο κάθε γαμέτης φέρει 23 χρωμοσώματα ο δε αριθμός αυτός ονομάζεται, όπως αναφέρθηκε, απλοειδής. Το σωματικό κύτταρο φέρει διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων (46). Οι κυριότερες ανωμαλίες του αριθμού των χρωμοσωμάτων είναι: α) ο ανευπλοειδισμός, κατά τον οποίο το κύτταρο έχει είτε μεγαλύτερο αριθμό χρωμοσωμάτων από το διπλοειδή αριθμό (υπερδιπλοειδές) είτε μικρότερο (υποδιπλοειδές), β) η μονοσωμία. Σ' αυτήν λείπει ένα χρωμόσωμα από κάποιο ζεύγος, γ) η

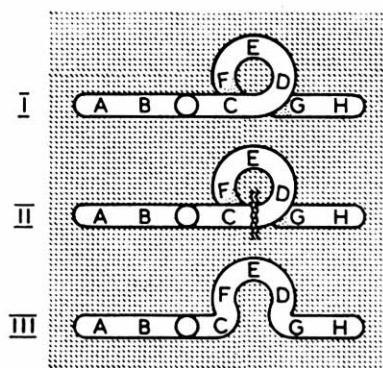
τρισωμία. Σ' αυτήν σε ένα ζεύγος χρωμοσωμάτων υπάρχουν τρία χρωμοσώματα αντί των δύο, και δ) η πολυσωμία. Σ' αυτήν το χρωμόσωμα κάποιου ζεύγους υπάρχει τέσσερις ή και περισσότερες φορές.

Ανωμαλίες της δομής

Σ' αυτές περιλαμβάνονται: α) η απώλεια (deletion). Σ' αυτή υπάρχει απώλεια ενός τμήματος του χρωμοσώματος (Σχήμα 5), β) ο διπλασιασμός. Πρόκειται για διπλασιασμό ενός τμήματος κάποιου χρωμοσώματος (άρα και των γονιδίων που το αποτελούν), γ) η αντιστροφή. Σ' αυτή γίνεται τεμαχισμός ενός τμήματος του χρωμοσώματος και ανασυγκρότησή του αλλά με αντιστροφή ενός τμήματός του (Σχήμα 6), δ) το ισοχρωμόσωμα. Ένα ισοχρωμόσωμα αποτελείται από τους δύο βραχίονες που βρίσκονται από την ίδια μεριά του κεντρομερίδιου (Σχήμα 7). Επομένως, το ισοχρωμόσωμα έχει τα γονίδια του ενός βραχίονα δύο φορές, ενώ έχει χάσει τα γονίδια του άλλου βραχίονα,



Σχήμα 5. Χρωμοσωμιακή απώλεια σε ένα χρωμόσωμα με 8 υποθετικά γονίδια. Η ρήγη του χρωμοσώματος σε 3 υποθετικά σημεία δίνει γένεση στα χρωμοσώματα II ή III που έχουν απώλεια. (Από: Thompson and Thompson).



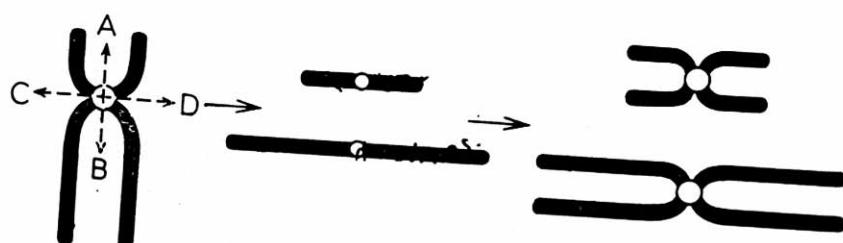
Σχήμα 6. Χρωμοσωμιακή αντιστροφή. Διπλή ρήξη μεταξύ C-D και F-G και συνένωση των κολοβωμάτων οδηγεί στο σχηματισμό χρωμοσώματος με αντιστροφή. (Από: Thompson and Thompson).

ε) μετάθεση (translocation). Σ' αυτήν υπάρχει μεταφορά ενός τμήματος κάποιου χρωμοσώματος σε άλλο μη ομόλογο (Σχήμα 8), στ) ο μωσαϊκισμός. Στην ανωμαλία αυτή σε ένα και το αυτό άτομο υπάρχουν κυτταρικές σειρές με διαφορετική χρωμοσωμιακή σύνθεση, φαινόμενο το οποίο οφείλεται σε ατελή διάζευξη (non disjunction) (βλ. παρακάτω) των χρωμοσωμάτων κατά

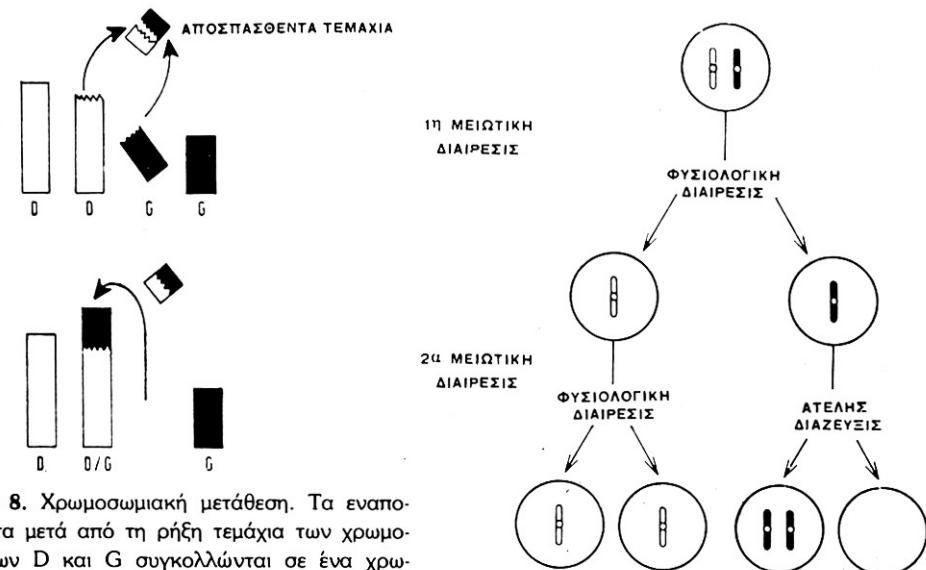
την πρώτη μιτωτική διαίρεση μετά τη γονιμοποίηση, μετά δηλαδή τόσο σχηματισμό του ζυγώτη. Έστω ότι αυτός έχει χρωμοσωμιακή σύνθεση XX. Εδώ θα υπάρχουν 4 χρωματίδια, δύο από κάθε χρωμόσωμα, δηλαδή XXXX. Εάν κατά την πρώτη μιτωτική διαίρεση γίνει ατελής διαχωρισμός το ένα θυγατρικό κύτταρο θα πάρει 3 χρωματίδια (XXX) και το άλλο ένα (XO)*. Προκύπτει άρα μωσαϊκό XXX/XO.

Οι ανωμαλίες του αριθμού ή της δομής των χρωμοσωμάτων παράγονται με διαφόρους μηχανισμούς, όπως είναι η δημιουργία ρήξεων ή θραυσμάτων (breaks) στα χρωμοσώματα ή η ατελής διάζευξη, κατά την οποία υπάρχει διαταραχή στην ομαλή μεταβίβαση των δύο μελών ενός ζεύγους ομολόγων χρωμοσωμάτων στα θυγατρικά κύτταρα (Σχήμα 9). Παράγοντες που προδιαθέτουν σ' αυτές τις ανωμαλίες είναι η μεγάλη ηλικία, η ακτινοβολία, διάφοροι ιοί, χημικές ουσίες κλπ.

* Το O σημαίνει έλλειψη του δεύτερου X χρωμοσώματος.



Σχήμα 7. Σχηματισμός ισοχρωμοσώματος. Το χρωμόσωμα κατά τη διαίρεση του πυρήνα αντί να διαιρεθεί κατά τον άξονα A-B διαιρείται κατά τον άξονα C-D, οπότε σχηματίζονται 2 ισοχρωμοσώματα, το ένα με τα βραχέα σκέλη και το άλλο με τα μακρά. (Από: Thompson and Thompson).



Σχήμα 8. Χρωμοσωμιακή μετάθεση. Τα εναπομένα μετά από τη ρήξη τερμάτια των χρωμοσωμάτων D και G συγκολλώνται σε ένα χρωμόσωμα με μετάθεση. (Από: Emery).

Παθήσεις που οφείλονται σε χρωμοσωμιακές διαταραχές

Οι παθήσεις που οφείλονται σε χρωμοσωμιακές διαταραχές είναι πολλές και ποικίλουσας βαρύτητας. Οι σοβαρές συνέπειες που συχνά έχει μια χρωμοσωμιακή ανωμαλία στο φαινότυπο του ατόμου δεν είναι περίεργες αν σκεφθεί κανείς την πληθύ των γονιδίων που υπάρχει στο καθένα από αυτά.

Οι ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων του φύλου είναι συμβατές με τη ζωή και χαρακτηρίζονται από διανοητική καθυστέρηση, στείρωση, ανωμαλίες στους χαρακτήρες του φύλου και ανωμαλίες του σκελετού. Η σχετικά μικρή επίδραση των ανωμαλιών των χρωμοσωμάτων του φύλου στην επιβίωση και γενικά στο φαινότυπο ενός ατόμου (ιδιαίτερα των υπεράριθμων χρωμοσωμάτων X)

εξηγείται με τη λεγόμενη «υπόθεση της Lyon». Η γιατρός Mary Lyon διαπέπαση την υπόθεση ότι από τα δύο (ή τα περισσότερα των δύο) X χρωμοσώματα το ένα μόνο παραμένει δραστικό κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου, ενώ τα υπόλοιπα αδρανοποιούνται με άγνωστο μηχανισμό κατά το σχηματισμό του εμβρύου. Η θεωρία αυτή εξηγεί την ποικίλουσα βαρύτητα των κλινικών και εργαστηριακών ειδηλώσεων διαφόρων φυλοσύνδετων νόσων (π.χ. της αιμορροφιλίας, της ανεπάρκειας σε αφυδρογόναση της φωσφορικής-6-γλυκό-

ζης) στις επερόζυγες γυναίκες. Αυτό γίνεται γιατί υπάρχουν δύο πληθυσμοί κυττάρων, από τους οποίους ο ένας φέρει το X χρωμόσωμα και ο άλλος όχι. Το ποσοστό έλλειψης του προϊόντος του γονιδίου X χρωμοσώματος (π.χ. της αντιαιμορροφιλικής σφαιρίνης) εξαρτάται από την επιμέρους αναλογία των δύο πληθυσμών, που δεν θα είναι ίση.

Οι ανωμαλίες των σωματικών χρωμοσωμάτων χαρακτηρίζονται από διανοητική καθυστέρηση και διάφορες συγγενείς διαμαρτίες της διάπλασης, άλλοτε άλλης βαρύτητας. Από τα κλινικά σύνδρομα που έχουν περιγραφεί το πιο γνωστό και το πιο συχνό είναι η μογγολοειδής ιδιωτεία ή σύνδρομο Down, που οφείλεται σε τρισωμία του χρωμοσωματικού ζεύγους 21.

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι σε πολλές περιπτώσεις καρκίνου ανεύρισκονται, σε μικρή όμως αναλογία, χρωμοσωματικές ανωμαλίες, οι οποίες αφορούν συνήθως σε ορισμένο χρωμόσωμα για κάθε είδος καρκίνου, πράγμα που σημαίνει πως ίσως στο χρωμόσωμα αυτό (ή τα χρωμοσώματα) εδράζεται γενετικό υλικό που προδιαθέτει στον καρκίνο. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι και το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας (βλ. Λευχαιμίες).

ΜΕΙΖΟΝΑ ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ (ΣΥΣΤΗΜΑ HLA)

Είναι γνωστό ότι στα ερυθρά αιμοσφαίρια του ανθρώπου υπάρχουν αντιγόνα, τα οποία διαφέρουν από ατόμου σε άτομο, και δημιουργούν προ-

βλήματα σε περιπτώσεις μετάγγισης αίματος μεταξύ ατόμων που διαφέρουν στα αντιγόνα αυτά. Πρόκειται για τα αντιγόνων των ομάδων αίματος, τα κυριότερα των οποίων ανήκουν στο σύστημα ABO και Rhesus. Αντίθετα, τα αντιγόνα των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων δεν ανήκουν στο σύστημα των ομάδων αίματος, αλλά σε ένα άλλο σύστημα το οποίο διαδραματίζει αποφασιστικό ρόλο κατά τη μεταμόσχευση ιστών ή οργάνων και το οποίο έχει ονομαστεί σύστημα HLA (από τα αρχικά των λέξεων Human Leucocytes Antigens, αντιγόνων των λευκών αιμοσφαιρίων) ή μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex). Τα αντιγόνα αυτά βρίσκονται σε όλα τα εμπύρηνα κύτταρα του ανθρώπου, όπου αποτελούν το 1% των πρωτεΐνων της κυτταρικής μεμβράνας.

Η επιτυχία μιας μεταμόσχευσεως εξαρτάται από την αντιγονική συγγένεια μεταξύ δότη και δέκτη. Όσο μεγαλύτερη είναι η συγγένεια, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα αποδοχής του μοσχεύματος και αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο μοσχεύματα προερχόμενα από στενούς συγγενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχίας.

ΑΝΤΙΓΟΝΑ HLA

Το σύστημα HLA είναι ένα σύστημα στενά συνδεμένων γονιδίων, τα οποία βρίσκονται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. Πρόκειται ειδικότερα για 7 στενά συνδεμένους τόπους (loci), οι

οποίοι έχουν ονομασθεί A, B, C, DR, DQ και DP. Κάθε τόπος αποτελείται από πολλά αλληλόμορφα γονίδια (20 περίπου για τον τόπο A, 50 για τον τόπο B, 10 για τον C κλπ.). Τα προϊόντα αυτών των γονιδίων είναι γλυκοπρωτεΐνες, που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων και οι οποίες δρουν, σε ανόμοια άτομα, σαν αντιγόνα. Είναι αυτονόητο ότι όποια ποικιλότητα υπάρχει στα γονίδια του συστήματος, ίδια θα υπάρχει και στα «προϊόντα» τους, δηλαδή τα αντιγόνα τους.

Τα αντιγόνα του συστήματος HLA παίρνουν την ονομασία τους από τον τόπο του γονιδίου (A, B κλπ.), από έναν αύξοντα αριθμό που τους δίνεται με διεθνή συμφωνία, ενώ πολλές φορές παρεμβάλλεται το σύμβολο w που σημαίνει αντιγόνο που δεν έχει τεκμηριωθεί και έχει πάρει προσωρινή ονομασία. Έτσι έχουμε λ.χ. τα αντιγόνα B8, Bw35 κ.ο.κ.

Τα αντιγόνα των θέσεων A, B και C (ή αντιγόνα I τάξης) είναι τα «κλασικά» αντιγόνα του συστήματος. Ανευρίσκονται σε όλα τα εμπύρηνα κύτταρα. Ανιχνεύονται με τη βοήθεια αντισωμάτων από πολύτοκες γυναίκες ή πολυμεταγιγίζομενα άτομα, τα οποία έχουν αναπτύξει τέτοια αντισώματα λόγω ευαισθητοποίησης στα αντιγόνα αυτά ή με μονοκλωνικά αντισώματα του εμπορίου. Φαίνεται ότι η κύρια λειτουργία τους είναι η αναγνώριση του «δίον» (self) από το «μη ίδιον» (non self), έτσι που τα αντιγόνα αυτά αποτελούν και τον κύριο «στόχο» των κυτταροτοιχικών λεμφοκυττάρων του λήπτη ενός μοσχεύματος.

Τα αντιγόνα των θέσεων DR, DQ

και DP (ή αντιγόνα II τάξεως) βρίσκονται μόνο σε κύτταρα που μετέχουν στην ανοσιακή απάντηση (κυρίως λεμφοκυττάρα και μακροφάγα). Τα αντιγόνα αυτά δεν ανιχνεύονται με αντισώματα αλλά με αντιδράσεις λεμφοτοξικότητας, οι οποίες διενεργούνται με την καλλιέργεια των λεμφοκυττάρων δύο ατόμων (λ.χ. του δότη και του δέκτη ενός μοσχεύματος) οπότε σε ασυμβατότητα διεγίρεται ο πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων. Η διέγερση αυτή δεν προκαλείται από τα αντιγόνα των τόπων A, B, C, γιατί παρατηρείται και σε άτομα που είναι συμβατά ως προς αυτά. Η κύρια λειτουργία των γονιδίων των τόπων αυτών, είναι ο έλεγχος της ανοσιακής απάντησης. Ειδικότερα, τα αντιγόνα αυτά εξαφανίζονται στην επιφάνεια των φαγοκυττάρων μαζί με το αντιγόνο που έχει φαγοκυτταρωθεί, πράγμα που διευκολύνει τη συνέχιση της ανοσιακής απάντησης κυρίως από τα T λεμφοκυττάρα.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΗ

Ο άνθρωπος έχει δύο χρωμοσώματα 6 στα σωματικά του κύτταρα, ένα από τον κάθε γονέα. Επομένως, θα έχει συνολικά 14 τόπους του συστήματος HLA. Το σύνολο των γονιδίων του συστήματος στο καθένα χρωμόσωμα ονομάζεται απλότυπος. Ο απλότυπος μεταβιβάζεται στους απογόνους συνήθως σαν ένα σύνολο (“en bloc”), αφού τα γονίδια που το αποτελούν είναι στενά συνδεμένα. Ο απλότυπος μεταβιβάζεται σαν απλός Μενδέλειος χαρακτήρας και αναμένεται, σύμφωνα με τους νόμους της κληρονομικότητας, ότι

το 25% των απογόνων θα έχουν μεταξύ τους όμοιους 2 απλοτύπους, το 50% θα έχουν κοινό έναν απλότυπο και το 25% θα έχουν διαφορετικούς απλοτύπους. Το φαινόμενο αυτό έχει μεγάλη σημασία στις μεταμοσχεύσεις οργάνων, γιατί αν ο δότης έχει όμοιους απλοτύπους με το δέκτη η πιθανότητα επιτυχίας ενός νεφρικού λ.χ. μοσχεύματος είναι περίπου 85-90%. Είναι αυτονότο ότι τέτοια απόλυτη ομοιότητα δεν μπορεί να υπάρχει μεταξύ γονέα και τέκνου αλλά μόνο μεταξύ αδελφών.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΟΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ HLA

Ο πρώτος ρόλος που αναγνωρίστηκε στα αντιγόνα HLA ήταν η σημασία τους στις μεταμοσχεύσεις οργάνων. Σήμερα, η σημασία του συστήματος έχει επεκταθεί και στα παρακάτω σημεία:

1. Φυσική επιλογή: Από το φαινόμενο ότι ορισμένα γονίδια του συστήματος εμφανίζονται μαζί σε ορισμένα έθνη ή φυλές πολύ συχνότερα απ' ό,τι θα ανέμενε κανείς από το τυχαίο συμβάν, εκφράζεται η άποψη ότι πιθανώς ορισμένοι συνδυασμοί προσφέρουν κάποιο πλεονέκτημα στη φυσική επιλογή των ειδών. Το φαινόμενο αυτό έχει ονομαστεί ανισορροπία συνδέσεως (*linkage disequilibrium*).

2. Το σύστημα HLA καθορίζει την ανοσιακή απάντηση του ατόμου σε διάφορους βλαπτικούς παράγοντες του

περιβάλλοντος, όπως αντιγόνα, ιούς, μικρόβια κλπ.

3. Η μεγάλη πολυμορφία (ποικιλότητα) του συστήματος, το καθιστά πολύτιμο σε περιπτώσεις **αποκλεισμού πατρότητας, στις οποίες το ποσοστό επιτυχίας έχει ανέλθει στο 97-100%.**

4. Στην Ανθρωπολογία αποτελεί, για τους ίδιους λόγους, πολύτιμο σύστημα πληθυσμιακών μελετών.

5. Στην Ιατρική αποδείχθηκε η σημασία του στην **προδιάθεση, την οποία παρουσιάζουν ορισμένοι φαινότυποι του συστήματος στην ανάπτυξη μιας συγκεκριμένης νόσου. Το φαινόμενο ονομάζεται συνδυασμός (association) και τέτοιο παράδειγμα είναι ο συνδυασμός αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας και αντιγόνου B27. Κατ' επέκταση, η μελέτη του συστήματος προσφέρει και διαγνωστική και προγνωστική ακόμη βοήθεια σε πολλές παθήσεις στις οποίες παρατηρούνται τέτοιες συσχετίσεις. Ο μηχανισμός με τον οποίο ένας ορισμένος γονότυπος προδιαθέτει σε μια νόσο δεν είναι γνωστός, θα πρέπει όμως ασφαλώς να σχετίζεται με τη συμβολή του συστήματος HLA στην ανοσιακή απάντηση. Ίσως δεν είναι τυχαίο το γεγονός ότι στο ίδιο σκέλος του χρωμοσώματος 6 και πολύ κοντά στους τόπους του συστήματος HLA βρίσκονται και τα γονίδια που ρυθμίζουν τη σύνθεση διαφόρων παραγόντων του συμπληρώματος.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ELSAS LJ and PRIEST JH: Medical genetics: In: Sodeman and Sodeman: Pathologic Physiology, Saunders, 1985.
- GOLDENSTEIN JL and BROWN MS: Genetic aspects of disease. In: Harrison's: Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, 1987.
- ROBERTS JAF: An Introduction to Medical Genetics. Oxford, Un. Press, 1970.
- THOMPSON JS and THOMPSON MW: Genetics in Medicine. Saunders, 1966.
- ΦΕΡΤΑΚΗΣ Α: Εισαγωγή εις την Ιατρική Γενετικήν. Παρισιάνος, 1972.
- WEATHERALL DJ: The new genetics and clinical practice. Oxford Univ. Press, 1985.
- W.H.O.: Nomenclature for factors of the HLA system, 1984. Bull. of WHO, 62: 399, 1985.