

Η ΑΙΜΟΦΙΛΙΑ – Ο ΡΑΣΠΟΥΤΙΝ ΚΑΙ Η ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ



Το 1904 γεννήθηκε ο πρίγκιπας (τσάρεβιτς) Αλέξιος. Ήταν ο πρώτος διάδοχος που γεννήθηκε επί ηγεμονίας Τσάρου της Ρωσίας από τον δέκατο έβδομο αιώνα πράγμα που θεωρήθηκε καλός οίωνος. Ο Τσάρος Νικόλαος Ρομανώφ ο ΙΙ και η αυτοκράτειρα Αλεξάνδρα, εγγονή της βασίλισσας Βικτωρίας, είχαν προηγουμένως αποκτήσει τέσσερις υγιείς θυγατέρες. Στις 12 Αυγούστου του 1904, ο Τσάρος Νικόλαος ΙΙ έγραφε στο ημερολόγιό του: « *Μια μεγάλη, αξέχαστη μέρα ήρθε όταν η ευλογία του Θεού μας επισκέφθηκε τόσο ζεκάθαρα*». Ήταν η μέρα που είχε γεννηθεί ο πρίγκιπας Αλέξιος, πρώτος γιος μετά από 4 γέννες κοριτσιών και κληρονόμος του Ρωσικού θρόνου.

Αμέσως μετά τη γέννηση ο Αλέξιος ήταν ένα μεγάλο και εύρωστο μωρό με ξανθές μπούκλες και γαλάζια μάτια. Έξι εβδομάδες μετά από την γέννηση του Αλέξιου άλλαξε η διάθεση, όπως περιγράφεται στο ημερολόγιο του πατέρα του: «*Σήμερα το πρωί, χωρίς την παραμικρή αιτία, ο μικρός μας Αλέξης άρχισε να αιμορραγεί από τον αφαλό. Αυτό διήρκεσε, με μικρές διακοπές μέχρι το βράδυ*».

Η αιμορραγία διήρκεσε αρκετές μέρες και προκάλεσε αναστάτωση στη βασιλική οικογένεια. Οι προοπτικές έγιναν ακόμα πιο άσχημες καθώς ο Αλέξης άρχισε να μπουσουλάει, γιατί αυτό προξένησε μεγάλα μπλε πρηξίματα στα χέρια του και τα πόδια του. Καθώς μεγάλωνε και άρχισε να περπατά, ο Alexei συχνά σκόνταφτε και έπεφτε, όπως όλα τα παιδιά. Ακόμα και οι μικρές γρατζουνιές

αιμορραγούσαν έντονα, και οι μώλωπες προκαλούσαν σημαντική εσωτερική αιμορραγία. Σύντομα έγινε σαφές ότι ο πρίγκιπας Αλέξιος είχε αιμοφιλία.

Κατά τη διάρκεια της παιδικής του ηλικίας, ο Αλέξιος παρουσίασε έναν αριθμό από σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια. Οι γιατροί της βασιλικής οικογένειας δεν μπορούσαν να κάνουν πολλά πράγματα - ήταν συχνά αβοήθητοι κατά τη διάρκεια αυτών των κρίσεων. Δεν διέθεταν κάποια θεραπεία που θα σταματούσε την αιμορραγία.

Η αυτοκράτειρα που αγωνιούσε αποτάνθηκε στον Ρασπούτιν, ο οποίος είχε τη φήμη του θαυματουργού. Δεν υπήρχε άνθρωπος περισσότερο αδαής από αυτόν σχετικά με τις μοριακές ασθένειες, αλλά και κανείς δεν προσπορίστηκε περισσότερα κέρδη απ' αυτή τη «γνώση». Ο Ρασπούτιν κατείχε για πολλά χρόνια μια πολύ ισχυρή θέση στο Ρωσικό παλάτι γιατί η αυτοκράτειρα είχε μεγάλη πίστη στις θεραπευτικές του ικανότητες.

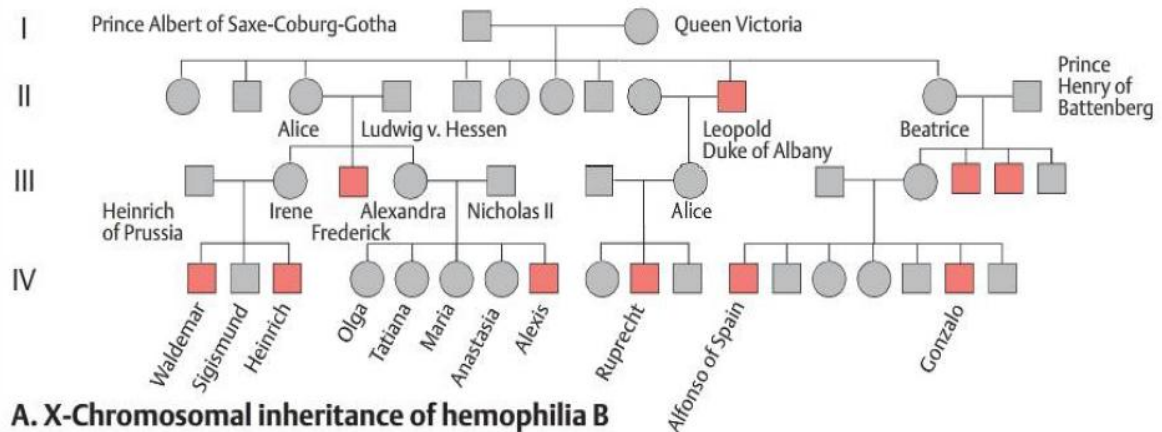


Γιατί λοιπόν παντρεύτηκαν ο Νικόλαος και η Αλεξάνδρα, όταν ήταν ήδη γνωστό ότι ο αδελφός της, τα ανίψια της και ο θείος της είχαν αιμοφιλία; Το 1873 ένας Γάλλος γιατρός, ο Grandidier, συνέστησε ότι «σε όλα τα μέλη των οικογενειών που αιμορραγούν πρέπει να αποτρέπονται οι μεταξύ τους γάμοι». Πράγματι, η κληρονομική φύση της ασθένειας είχε κατανοηθεί πλήρως το 1803 από το John Otto ο οποίος ανέφερε: *«Περίπου εβδομήντα ή ογδόντα χρόνια πριν, μια γυναίκα με το όνομα Smith εγκαταστάθηκε στη γειτονιά του Plymouth στο New Hampshire, και μεταβίβασε την ακόλουθη ιδιοσυγκρασία στους απογόνους της... Είναι μια περίπτωση που προκαλεί έκπληξη αφού μόνο τα αρσενικά υπόκεινται σε αυτή την ασθένεια και ότι κανένα απ' αυτά δεν είναι υπεύθυνο για αυτή... Αν και τα θηλυκά εξαιρούνται, είναι ικανά να μεταβιβάσουν την ασθένεια στα αρσενικά παιδιά τους»*. Ο J.B.S Haldane επίσης είχε πει ότι «οι βασιλιάδες προστατεύονται επιμελώς από τις δυσάρεστες πραγματικότητες... Η αιμοφιλία του τσάρεβιτς ήταν ένα σύμπτωμα του διαζυγίου μεταξύ της βασιλικότητας και της πραγματικότητας».

Η αιμοφιλία, η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή πήκτικότητα του αίματος και αυξημένη αιμορραγία, προκαλείται από μια μετάλλαξη σε ένα από τα πολλά γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που μετέχουν στη διαδικασία πήξης του αίματος. Στα αιμοφιλικά άτομα ακόμα και μικρά τραύματα μπορούν να προκαλέσουν απώλειες αίματος απειλητικές για τη ζωή τους. Η αυθόρμητη

αιμορραγία στις αρθρώσεις, διαβρώνει τα οστά δημιουργώντας καταστάσεις αναπηρίας.

Ο Αλέξιος υπέφερε από κλασσική αιμοφιλία, η οποία είναι μια φυλοσύνδετη γενετική διαταραχή εντοπισμένη στο X-χρωμόσωμα. Κληρονόμησε το ελαττωματικό γονίδιο της αιμοφιλίας από τη μητέρα του Αλεξάνδρα η οποία ήταν φορέας της νόσου.



Ο γενεαλογικός πίνακας της αιμοφιλίας στις βασιλικές οικογένειες της Ευρώπης. Στο διάγραμμα παρουσιάζονται όλα τα παιδιά της βασίλισσας Βικτωρίας αλλά όχι και όλα τα άτομα στις επόμενες γενιές. Τα θηλυκά συμβολίζονται από κύκλους, τα φυσιολογικά αρσενικά με άσπρα τετράγωνα, και τα αιμοφιλικά αρσενικά από κόκκινα τετράγωνα.

Η κλασσική αιμοφιλία, είναι η καλύτερα χαρακτηρισμένη διαταραχή της πήξης του αίματος, μεταβιβάζεται γενετικά ως φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτηριστικό. Τα ετερόζυγα θηλυκά άτομα είναι ασυμπτωματικοί φορείς. Η βασίλισσα Βικτωρία ήταν διάσημη φορέας της ασθένειας την οποία μεταβίβασε στις βασιλικές οικογένειες της Πρωσίας της Ισπανίας και της Ρωσίας. Όπως φαίνεται από το γενεαλογικό δένδρο, δέκα από τους αρσενικούς απογόνους της βασίλισσας Βικτωρίας έπασχαν από αιμοφιλία. Έξι θηλυκοί απόγονοι, μεταξύ αυτών και η εγγονή της βασίλισσας Βικτωρίας Αλεξάνδρα (μητέρα του Αλέξιου) ήσαν φορείς της νόσου.

Η αιμοφιλία A, είναι σοβαρή αιμορραγική διαταραχή, που προκύπτει από ανεπαρκή λειτουργία του παράγοντα VII, οφειλόμενη σε διαφορετικές μεταλλάξεις στο X-χρωμόσωμα (OMIM 306700) - **O**nline **M**endelian **I**nheritance in **M**an. Μια συγγενής ανωμαλία είναι η αιμοφιλία B (OMIM 306900) που προκύπτει από X-χρωμοσωμική ανεπάρκεια του παράγοντα IX (F9). Οι παράγοντες VII και IX εμπλέκονται στον καταρράκτη πήξης του αίματος. Ο παράγοντας VII λειτουργεί ως συμπαράγοντας στην ενεργοποίηση του παράγοντα X προς X_a ($X \rightarrow X_a$). Η αιμοφιλία ήταν η πρώτη αναγνωρισθείσα διαταραχή που φαινόταν να έχει γενετική βάση. Ο Talmud αναφέρεται στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στα αρσενικά σε ορισμένες οικογένειες. Ο όρος αιμοφιλία οφείλεται στον F. Hopff (Wurzburg, Germany) σε μία ιατρική διατριβή το έτος 1928. Η αιμοφιλία A απαντάται με συχνότητα 1/10000

αρσενικά. Περίπου 30% των περιπτώσεων προκύπτουν από νέες μεταλλάξεις. Η «βασιλική αιμοφιλία» που περιγράφηκε πριν φαίνεται να είναι αιμοφιλία Β (Rogaev et al 2009).

Το 1917 ξέσπασε η Ρωσική Οκτωβριανή Επανάσταση. Οι μπολσεβίκοι συνέλαβαν τη βασιλική οικογένεια και την κρατούσαν αιχμάλωτη στο Γιεκατερινμπούργκ. Τη νύχτα της 16^{ης} Ιουλίου 1918 ένα εκτελεστικό απόσπασμα εκτέλεσε τη βασιλική οικογένεια και τους ακολούθους της. Μεταξύ αυτών ο Αλέξιος και οι 4 αδελφές του. Για πολλά χρόνια, οι σωροί της τσαρικής οικογένειας είχαν χαθεί, αλλά οι σκελετοί τελικά ανακαλύφθηκαν σε δύο τάφους έξω από το Γιεκατερινμπούργκ. Συγκρίσεις του μιτοχονδριακού και πυρηνικού DNA από τα οστά και από απογόνους των συγγενών της οικογένειας, επαλήθευσε ότι τα οστά ήταν πράγματι της βασιλικής οικογένειας. Αν και η ανάλυση του DNA πιστοποίησε την προέλευση των οστών, η μοριακή βάση της αιμορροφιλίας παρέμεινε για καιρό άγνωστη.

Το 2009 γενετιστές ανέλυσαν το DNA από τα οστά της τσαρικής οικογένειας, προσπαθώντας να προσδιορίσουν τη γενετική φύση της αιμορροφιλίας στις βασιλικές οικογένειες της Ευρώπης. Σε ανθρώπους με αιμορροφιλία συνδεδεμένη με το χρωμόσωμα X (X-linked), μια κοινή μετάλλαξη υφίσταται σε ένα από τα δύο γονίδια στο X-χρωμόσωμα, είτε στο γονίδιο για τον παράγοντα πήξης VIII, είτε στο γονίδιο για τον παράγοντα πήξης IX.

Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, τα γονίδια είναι ασυνεχή και συχνά διακόπτονται από μη κωδικοποιούσες αλληλουχίες. Τα τμήματα του γονιδίου που κωδικοποιούν αμινοξέα μιας πρωτεΐνης, ονομάζονται εξόνια, ενώ οι μη κωδικοποιούσες αλληλουχίες ονομάζονται εσόνια. Αρχικά, και τα εξόνια και τα εσόνια μεταγράφονται στο πρόδρομο mRNA (pre-mRNA), όμως στη συνέχεια τα εσόνια αποκόπτονται και τα εξόνια ενώνονται (συρράπτονται) μεταξύ τους, μια διεργασία που είναι γνωστή ως μάτισμα (ωρίμανση) του pre-mRNA. Η ανάλυση των αλληλουχιών του DNA στα γονίδια των δύο παραγόντων πήξης (VIII και IX) της Αλεξάνδρας δεν αποκάλυψε μεταλλάξεις σε αλληλουχίες που κωδικοποιούν αμινοξέα, αλλά υπήρχαν μεταλλάξεις σε ένα από τα εσόνια του γονιδίου της Αλεξάνδρας για τον παράγοντα IX. Η μετάλλαξη αυτή, άλλαξε τη συρραφή των εξονίων προκαλώντας αλλαγή του πλαισίου ανάγνωσης και δημιουργώντας ένα νέο σήμα stop-τερματισμού της μετάφρασης σε μια κωδικοποιούσα περιοχή του mRNA. Το αποτέλεσμα ήταν να προκύψει μια ελλειμματική πρωτεΐνη (παράγοντας IX). Αμφότερα τα αλληλόμορφα γονίδια ελέγχθηκαν στο DNA της Αλεξάνδρας, καθόσον επρόκειτο για ετερόζυγη φορέα της ασθένειας. Στο DNA από τον Alexei ανιχνεύτηκε μόνο το ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο που προκαλούσε την αιμορροφιλία.

Η. Γαβρίλης

- Hemophilia

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869071/>

- Hemophilia B
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301668/>
- When Life Played Dice with Royal Blood - Anindita Bhadra
<https://www.ias.ac.in/article/fulltext/reso/020/09/0769-0787>
- Genotype analysis identifies the cause of the "royal disease"
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19815722/>
- Genomics of the royal disease, Queen Victoria's hemophilia
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20188053/>
- The execution of the Romanov family at Yekaterinburg
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32072440/>
- Identification of the remains of the Romanov family by DNA analysis
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8162066/>
- Mitochondrial DNA sequence heteroplasmy in the Grand Duke of Russia Georgij Romanov establishes the authenticity of the remains of Tsar Nicholas II
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8630496/>

