

Γενετική των Κυπρίων Μια Ιστορικο-γενετική Προσέγγιση



*Κωνσταντίνος Δέλτας
Καθηγητής Γενετικής
Εργαστήριο Μοριακής & Ιατρικής Γενετικής
Πρόεδρος, Τμήμα Βιολογικών Επιστημών
Πανεπιστήμιο Κύπρου*



Λεμεσός 9 Μαΐου 2009





Γενετικές Ασθένειες Κυπριακή Πραγματικότητα

- Γενετική συγγένεια των Ελληνοκυπρίων
- Ασθένειες που είναι πιο συχνές από ό,τι σε άλλους πληθυσμούς
- Ασθένειες που είναι πολύ πιο σπάνιες από ό,τι σε άλλους πληθυσμούς
- Ο Κυπριακός πληθυσμός δεν είναι ομοιογενής σε ό,τι αφορά τις γενετικές του καταβολές
- Στην Κύπρο υπάρχουν πολλές ιδιαιτερότητες σε ό,τι αφορά στη γεωγραφική, θρησκευτική και κοινοτική κατανομή γενετικών χαρακτηριστικών





Ιδιαιτερότητες Κυπριακής Κοινωνίας

- Η Κύπρος σαν μια κλειστή κοινωνία (;)
- Μικρή ή περιορισμένη γονιδιακή δεξαμενή
- Γάμοι μεταξύ συγγενών
- Περιορισμένος εμπλουτισμός γονιδίων και βιοποικιλότητα
- Περιορισμένη επιλογή γονιδίων
- Δυσκολίες μετακίνησης
- Γάμοι μεταξύ Κυπρίων και ξένων





Γενετικός Χάρτης της Κύπρου 1980 Θαλασσαιμία





Ισορροπία Hardy-Weinberg

Περιέγραψαν και εξήγησαν με απλό μαθηματικό τρόπο, γιατί ορισμένα γενετικά χαρακτηριστικά που επικρατούν επί άλλων δεν γίνονται αιτία να επικρατήσουν διαχρονικά κατά τρόπο που υπολειπόμενες ασθένειες σιγά-σιγά να εξαφανισθούν.

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Για τους σκοπούς αυτής της παρουσίασης είναι αρκετό να αναφέρω σαν παράδειγμα τη Θαλασσαιμία ή Μεσογειακή Αναιμία που γνωρίζουμε όλοι μας στην Κύπρο, μολονότι από γενετικής άποψης δεν είναι το καλύτερο παράδειγμα.



Ισορροπία Hardy-Weinberg

Γιατί εξακολουθούν να υπάρχουν έγκυες γυναίκες που εγκυμονούν έμβρυα με Θαλασσαιμία; Θα ανέμενε κανείς ότι επειδή παλιότερα η Θαλασσαιμία ήταν μια ανίατη νόσος, όπου τις περισσότερες φορές οι ασθενείς πέθαιναν χωρίς να αφήσουν απογόνους, με την πάροδο του χρόνου η ασθένεια έπρεπε να εξαφανισθεί ή να γίνει πολύ σπάνια.

Βέβαια αυτό δεν συνέβη και οφείλεται στην εξήγηση που έδωσαν οι Hardy-Weinberg. Πολύ απλοϊκά να αναφέρω ότι οι συχνότητες των γενετικών χαρακτηριστικών που ευθύνονται για ασθένειες που κληρονομούνται όπως η θαλασσαιμία, παραμένουν σταθερές από γενιά σε γενιά, εφόσον βέβαια τηρούνται κάποιες βασικές προϋποθέσεις για τον πληθυσμό που μελετούμε. **Εξάλλου, το μεγαλύτερο ποσοστό των μεταλλαγμένων γονιδίων β-θαλασσαιμίας, το φέρουν οι υγιείς ετερόζυγοι φορείς.**





Ισορροπία Hardy-Weinberg

- Επηρεάζεται και αναστατώνεται από:
 - Μικρό μέγεθος πληθυσμού
 - Μη τυχαίες συζεύξεις-γάμους
 - Αιμομικτικές σχέσεις
 - Μεταναστεύσεις
 - Γενετική επιλογή, πλεονέκτημα ετεροζυγώτου





Γενετικές Ασθένειες Κυπριακή Πραγματικότητα

- Ας δούμε διαχρονικά κάποια γεγονότα που πολύ πιθανόν επέδρασαν καταλυτικά στη διαμόρφωση της Κυπριακής γονιδιακής δεξαμενής.



ΕΠΙΣΚΕΠΤΕΣ-ΚΑΤΑΚΤΗΤΕΣ

- Πρωτο-Κύπριοι, Σύριοι, Παλαιστίνιοι
- Μυκηναίοι (1400-1300 π.Χ.), Αχαιοί (1230-1190 και 1150-1050 π.Χ.)
- Φοίνικες, 950-850 π.Χ.
- Ασσύριοι, 709-669 π.Χ.
- Αιγύπτιοι, 565-546 π.Χ.
- Πέρσες, 546-332 π.Χ.
 - Ονήσιλος, Ευαγόρας, Εμπλοκή Αθηναίων και νίκη Περσών



ΕΠΙΣΚΕΠΤΕΣ-ΚΑΤΑΚΤΗΤΕΣ

- Μέγας Αλέξανδρος-εκδίωξη Περσών, 332-323 π.Χ.
- Πτολεμαίοι Αιγύπτου, διάδοχοι Μεγάλου Αλεξάνδρου
- Ρωμαϊκή Αυτοκρατορία, 58 π.Χ.
- Βυζαντινή Αυτοκρατορία, 330 μ.Χ.
- Αραβικές επιδρομές, 647-965 μ.Χ. (**Μετοικεσία Αρτάκης, 690 μ.Χ.**)
- Σταυροφόροι, Ριχ. Λεοντόκαρδος & Ναίτες, 1191-1192 μ.Χ.
- Λουζινιανοί Γάλλοι, 1192-1474 μ.Χ.
- Ενετοί, 1474-1571 μ.Χ.
- Οθωμανική Αυτοκρατορία, 1571 μ.Χ.-1878 μ.Χ.
- Βρετανική Αποικιοκρατία, 1878 μΧ-1960 μ.Χ.
- 1974-2006, Μετανάστευση, Κύμα Ξένων Εργατών





ASIA

Iceland Norwegian Sea

Norway

Finland

Russia

United Kingdom

Denmark

Estonia

Sweden

Latvia

Lithuania

Ireland

North Sea

Russ.

Belarus

North Sea

Germany

Poland

Ukraine

Belgium

Czech Rep.

Slovakia

Caucasus Mts.

Caspian Sea

40° N

Bay of Biscay

Switz.

Austria

Hungary

Moldova

Black Sea

Romania

Iran

Lesser Armenia

Andorra

Monaco

Italy

Bulgaria

Turkey

Iran

Spain

Vatican City

Herzegovina

Macedonia

Greece

Syria

Iraq

AFRICA

Malta

CYPRUS

Ασθένειες Παραδείγματα

- Θαλασσαιμία
- Νόσος του Sandhoff
- Κυστική Ίνωση
- Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός
- Κυστινουρία
- Αταξία του Friedreich
- Πολυκυστική Νόσος των Νεφρών
- Κυστική Μυελική Νόσος των Νεφρών
- Οικογενής Αιματουρία (Μεταλλάξεις Κολλαγόνου IV)
- Καρκίνος Θυρεοειδούς, Πολλαπλή Ενδοκρινική Νεοπλασία
- Καρκίνος του στήθους (BRCA2)





Η Αξία της Έρευνας

- Δύο Κλασσικά Παραδείγματα
 - Κυστική Ίνωση
 - Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός
 - *Εθεωρούντο σπανιότατες, σχεδόν ανύπαρκτες*



Κυστική Ίνωση

- Συμπτώματα
 - Παγκρεατική ανεπάρκεια
 - Συχνές αναπνευστικές λοιμώξεις
 - Βρογχεκτασία
 - Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αφυδάτωση
 - Καθυστέρηση φυσικής ανάπτυξης



Κυστική Ίνωση

- Η πιο συχνή υπολειπόμενη ασθένεια στον παγκόσμιο λευκό πληθυσμό
- Συχνότητα φορέων στην Ευρώπη, 1:25 ως 1:30
- Συχνότητα φορέων στην Κύπρο, 1:44
- Μετάλλαξη ΔF508, 50-90% των περιστατικών, ανάλογα με τη χώρα ή εθνική ομάδα
- **Χωριό της Κύπρου: ΔF508, Φορέας 1:14**
 - Αρχή Ιδρυτού, Κλειστή Κοινωνία
- Περίπου 35 ασθενείς σε όλη την Κύπρο
 - Μερικές μεγάλες οικογένειες

Boteva...Deltas 1994. *Human Genetics* 93:529-532

Deltas et al 1998. *Newsletter* July, Vol. 3 (8) 2-5. Eur Com Concerted action for CF

Yiallourous et al 2007. *Clinical Genetics*



Κυστική Ύνωση

- Μετάλλαξη L346P
 - Κυπριακή μετάλλαξη, 6 ασθενείς
 - Το σημαντικό είναι ότι έχει εντοπισθεί μόνο στην Κύπρο
- Μετάλλαξη 1677delTA, Μαύρη Θάλασσα
 - Αρχή: Ίσως Γεωργία πρώην Σοβιετικής Ένωσης

Angelicheva...Deltas et al 1994. *Human Mut* 3:353-357



Κυστική Ένωση



- Μετάλλαξη 1677 delTA, Μαύρη Θάλασσα
- Αρχή: Ίσως Γεωργία πρώην Σοβιετικής Ένωσης





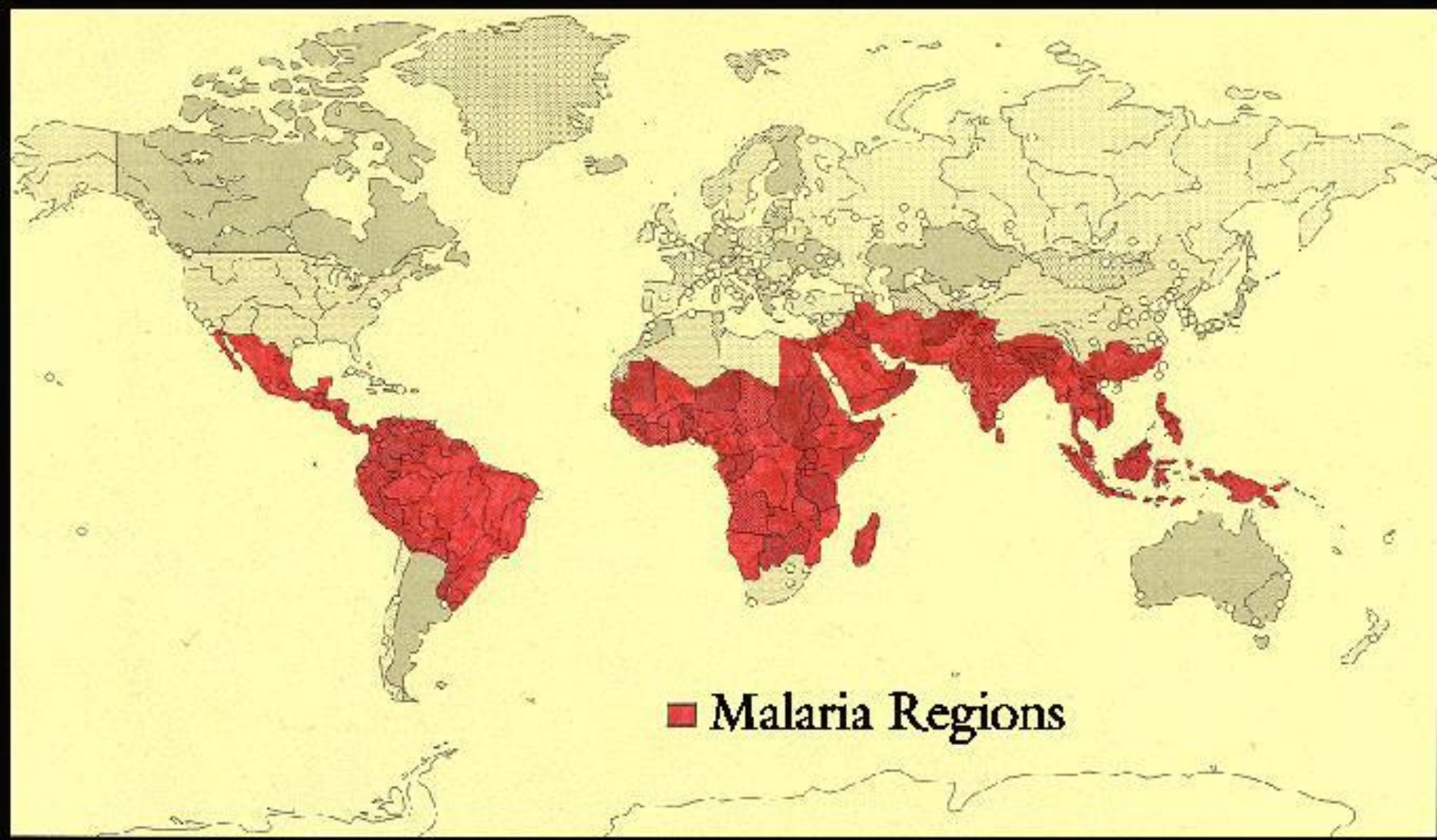
β-Θαλασσαιμία

- Υπολειπόμενη κληρονομηση
- Γνωστή και ως Μεσογειακή Αναιμία
- Πολύ συχνή ανάμεσα στους Μεσογειακούς λαούς αλλά όχι μόνον
- Συχνότητα φορέων 1:8
- α-Θαλασσαιμία - Κοκκινοχώρια
- ***Γιατί η Θαλασσαιμία έφτασε σε τόσο ψηλή συχνότητα;***
- ***Πλεονέκτημα ετεροζυγώτου, Ελονοσία***

Κλεάνθους και συν. 2003. Προσωπική αναφορά



Κύπρος και Ελονοσία



β-thal Ιδρυτικές Μεταλλάξεις και Γενετική Μαρτυρία για Εξισλαμισμό Ελληνοκυπρίων

Frequency of various β-thal mutations among 937 β-thal Cypriot chromosomes

Type	% Greek (705)	Turkish (232)
IVS-I 110 (G->A)	79.8	74.1
IVS-I- 6 (T->C)	5.5	7.8
IVS-I-1 (G->A)	5.2	7.3
IVS-II-745 (C->G)	5.1	6.5
Codon 39 (C->T)	2.8	0.9
Codon 8 (-AA)	0.3	0
Codon 6 (-A)	0.1	0
Others	0.9	0
Unknown	0.4	3.4

Baysal et al, 1992. The β-thalassaemia mutations in the population of Cyprus. British journal of Haematology 81:607-609.



Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

- Συμπτώματα
 - Επαναλαμβανόμενα Επεισόδια με:
 - Πυρετό
 - Κοιλιακό Άλγος
 - Αρθραλγίες και Αρθρίτιδες
 - Πλευρίτιδα
 - Άσηπτη Περιτονίτιδα
 - Άσηπτη Περικαρδίτιδα
 - Αμυλοίδωση, Καταστροφή Νεφρών
- **Συχνότητα φορέων 1:8**
- Παγκύπρια παρουσία, **Λεμεσός:::**



Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός Συχνότητες Επιλεγμένων Μεταλλάξεων

Ethnic group	E148Q	F479L	M680I	M694V	V726A
Sephardic Jews	7%			91%	2%
Armenians	5%	<2%	30%	28%	23%
Arabs	4%		4%	35%	
Turks	14%		11%	58.5%	16.5%
Greek- Cypriots*	6.2%	20.5%		18.7%	26.6%

*Data generated in the author's laboratory. All others are extracted from the work of Dode et al. Notice the high frequency of F479L alleles among 64 mutant Greek-Cypriot chromosomes.





Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

- Αρμένιοι και F479L
 - Μικρή Αρμενία, Νοτιο-ανατολική Τουρκία





ASIA

Iceland Norwegian Sea

Norway

Finland

Russia

United Kingdom

Denmark

Estonia

Sweden

Latvia

Lith.

land

North Sea

Russ.

Belarus

North Sea

Germany

Poland

Ukraine

Belgium

Lux. Rep.

Czech

Slovakia

Moldova

Caucasus Mts.

Caspian Sea

40° N

Bay of Biscay

France

Liech. Alp

Hungary

Black Sea

Slovenia

Croatia

Romania

Lesser Armenia

Iran

Andorra

Monaco

Italy

Bulgaria

Turkey

Spain

Vatican City

Herzegovina

Macedonia

Syria

Iraq

AFRICA

Malta

CYPRUS



Αταξία του Friedreich

- Νόσος των Σταυροφόρων
- Υπολειπόμενη Κληρονόμηση
- Κληρονομική νευρολογική πάθηση που επηρεάζει κυρίως τον εγκέφαλο, νωτιαίο μυελό και περιφερικά νεύρα. Προκαλεί έλλειψη συντονισμού κινήσεων, δυσαρθρία, σκελετικά προβλήματα κ.α.
- Υψηλή συχνότητα σε συγκεκριμένη περιοχή της Πάφου (1:6 φορές).

Κυπρούλα Χριστοδούλου και Συν. 2003. Προσωπική αναφορά



Νόσος του Sandhoff

- Γονίδιο HEXB, β-υπομονάδα της β-εξοσαμινιδάσης. Εμπλοκή στον καταβολισμό του γαγγλιοσίδη GM2.
- Ασθένεια Μαρονιτών (εποικισμός 8ον-13ον αιώνα)
- Μετάλλαξη 76delA
- Συχνότητα φορέων 1:7
- Φαινόμενο Ιδρυτού, Γενετική Παρέκκλιση
- Υπάρχουν και άλλα παραδείγματα περιορισμένης υψηλής συχνότητας (Ισπανόφωνοι Μεξικού κ.α.)

Drousiotou et al 2000. *Hum Genet* 107:12-17





Πολυκυστική Νόσος των Νεφρών Τύπου 2

- Αυξημένη συχνότητα σε ορισμένες περιοχές, Μετάλλαξη R742X
- Μεγάλες οικογένειες με πολλούς ασθενείς
- Αρχή ιδρυτού
- Δεν έχει σημασία ο γάμος μεταξύ συγγενών ή χωριανών

Mochizuki...Deltas et al. 1996. *Science* 272:1339-1342

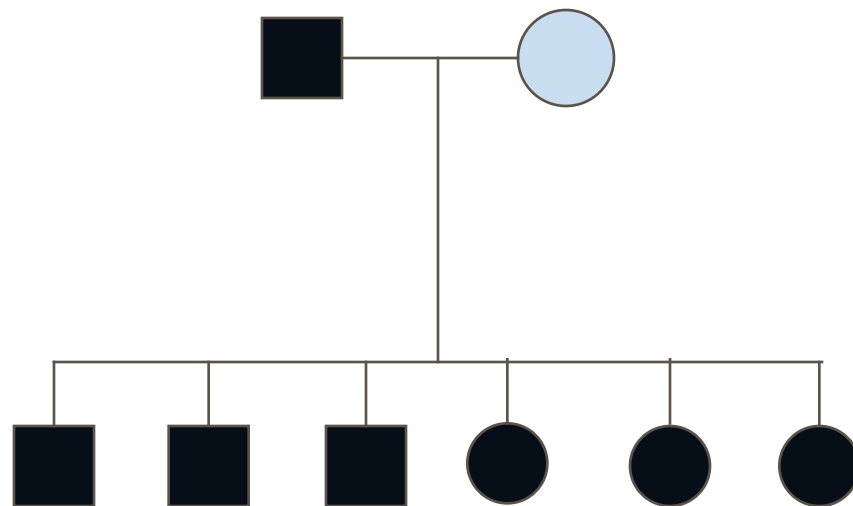
Deltas et al. 1995. *Hum. Genet.* 95:416-423

Koptides and Deltas 2000. *Hum. Genet.* 107:115-126.



Πολυκυστική Νόσος των Νεφρών Τύπου 2

Οικογένεια 1605/1606



Έντονος τοπικός πατριωτισμός και περιορισμένες μετακινήσεις πληθυσμών οδήγησαν στην δραματικά αυξημένη συχνότητα κάποιων γονιδίων σε μικρές γεωγραφικές περιοχές



Κυστική Μυελική Νόσος των Νεφρών / 1

- Αυτοσωματική επικρατούσα
- Χρόνια διαμεσο-σωληναριακή νεφροπάθεια
- Πιθανή παρουσία κύστεων
- Πιθανή παρουσία υπέρτασης που εξελικτικά μπορεί να αντικατασταθεί από υπόταση λόγω απώλειας νατρίου
- Ουρική αρθρίτιδα





Κυστική Μυελική Νόσος των Νεφρών / 2

- Αυξημένη συχνότητα σε ορισμένα χωριά της Πάφου
- Μεγάλες οικογένειες με πολλούς ασθενείς
- Αρχή ιδρυτού
- Δεν έχει σημασία ο γάμος μεταξύ συγγενών ή χωριανών

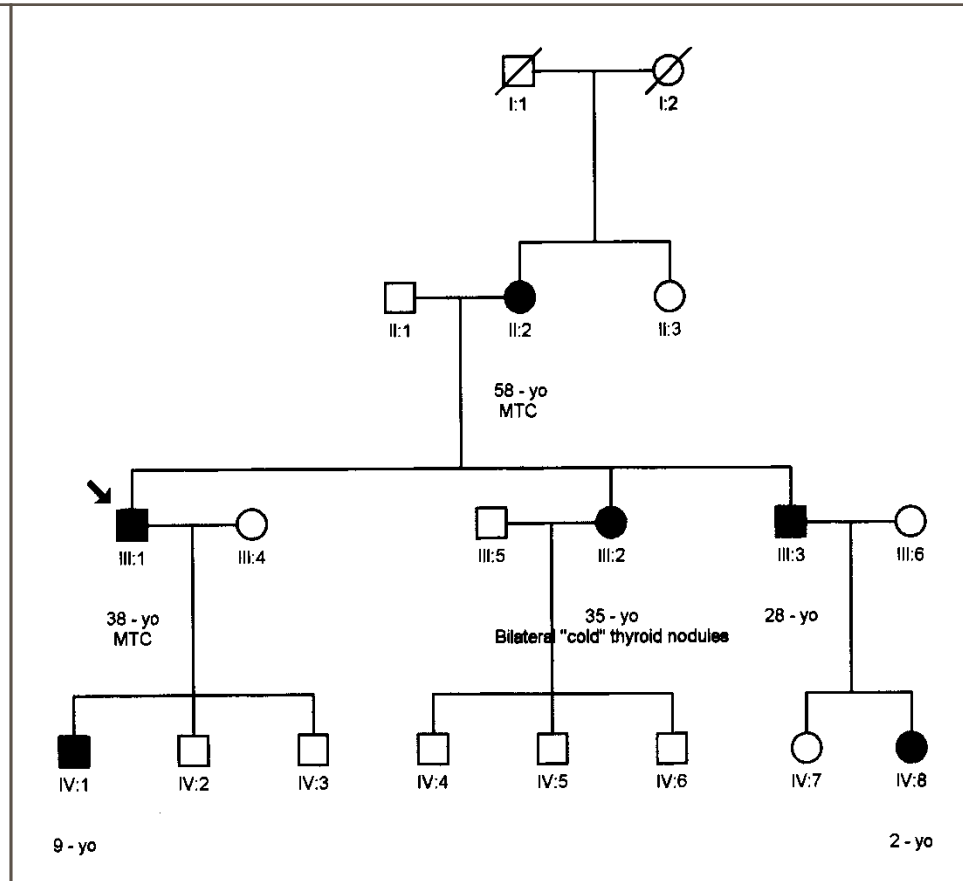
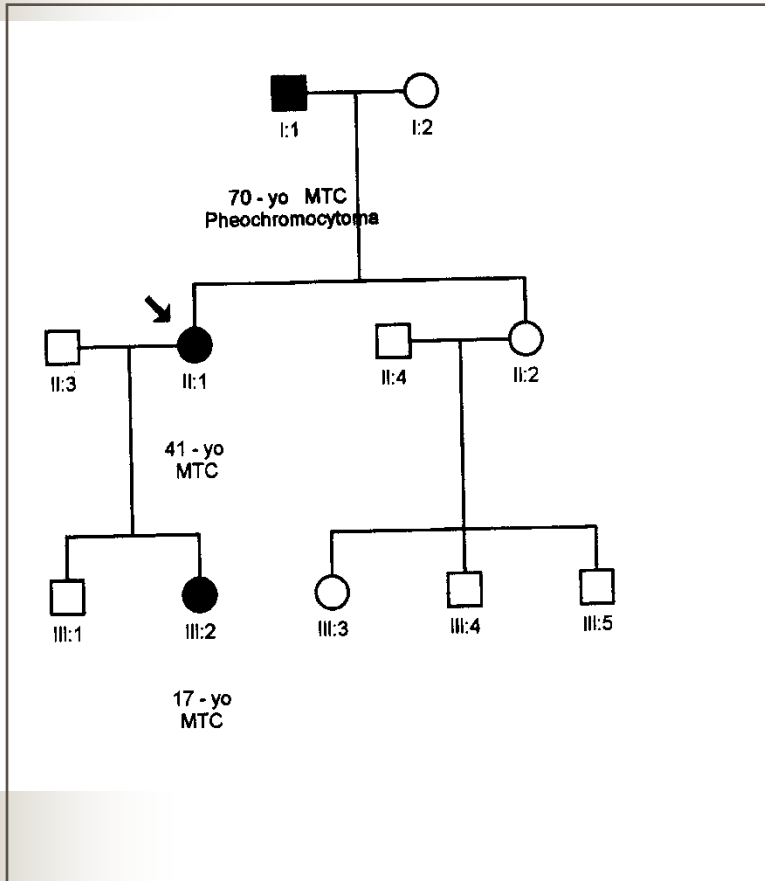
- Stavrou, ...Constantinou Deltas, C. (1998) *Am. J. Med. Genet.* 77:149-154.
- Christodoulou, ... Constantinou Deltas, C. (1998) *Hum. Mol. Genet.* 7(5):905-911.
- Stavrou, ...Constantinou Deltas, C. (2002). *Kidney Int.* 62(4):1385-1394.



Πολλαπλή Ενδοκρινική Νεοπλασία 2Α

Καρκίνος Θυρεοειδούς

C618R, TGC → CGC



Κωνσταντίνου Δέλτας και συν. 2004.





Μεταλλάξεις Κολλαγόνου IV COL4A3 / COL4A4

- Οικογενής Αιματουρία
- Νεφροπάθεια Λεπτών Βασικών Μembrανών
- Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση
- Αυτοσωματικό Επικρατούν Σύνδρομο Alport
- Αυτοσωματικό Υπολειπόμενο Σύνδρομο Alport



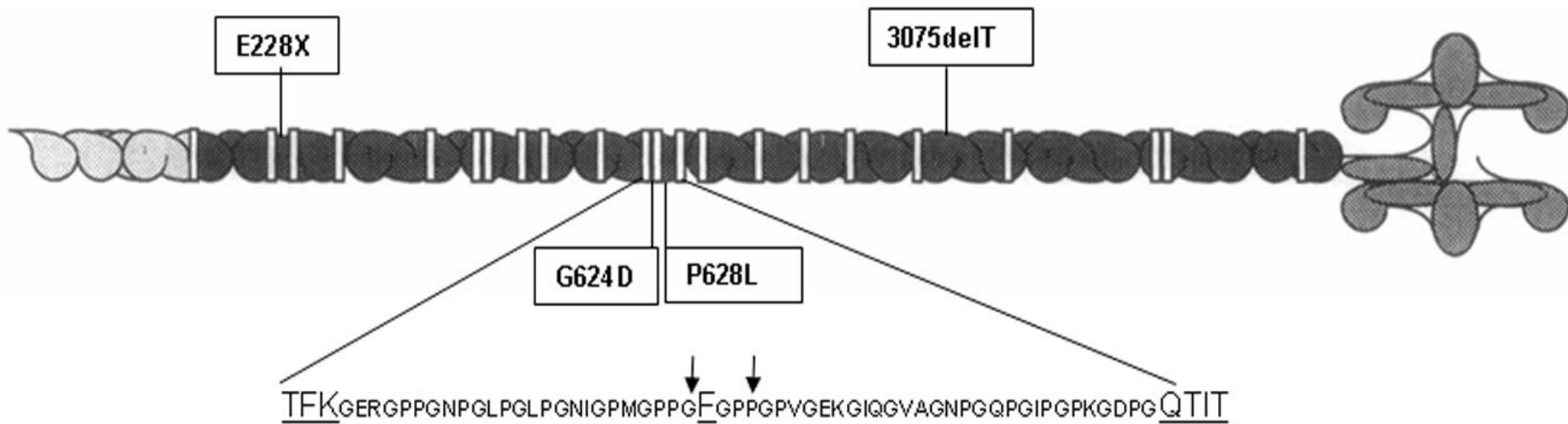


Μεταλλάξεις Κολλαγόνου IV COL4A3 / COL4A4

- Μικροσκοπική Αιματουρία από μικρή ηλικία
- Ανάπτυξη λευκωματουρίας και καταστροφή του νεφρικού σπειράματος
- Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση
- Νεφρική ανεπάρκεια που μπορεί προοδευτικά να καταλήξει σε τελικό στάδιο

- Φαινόμενο Ιδρυτού / Μερικές οικογένειες





The G624D mutation is associated with a rather milder phenotype compared to mutation P628L. Mutation G624D occurs right before a natural interruption of the collagenous Gly-X-Y repeat in the $\alpha 5$ chain (COL4A5 gene) and perhaps the already loosened triple helix can accommodate with less damage the substitution of Glycine with a larger residue, Aspartate. On either side of this short interruption the triple helix is restored and perhaps is strengthened by the use of Prolines in both X and Y positions. Mutation P628L is associated with a more severe phenotype, probably because the substitution of this essential Proline residue by Leucine, weakens the triple helical conformation.



Μεταλλάξεις στα γονίδια COL4A3, COL4A4, COL4A5 σε Ελλαδικές και Ελληνοκυπριακές οικογένειες

Γονίδιο	Οικογένειες	Μετάλλαξη	Βιβλιογραφία
COL4A3	CY5301, CY5304, CY5305, CY5307, CY5313, CY5314 (Καϊμακλί, Ξυλοτύμπου, Μοσφιλωτή)	G1334E	Heidet <i>et al</i> , 2001; <i>J Am Soc Nephrol</i> 12: 97-106
	CY5306, CY5323, CY5346, CY4201 (Χάρτζια, Καλογραία, Άγιος Νικόλαος)	G871C	Voskarides <i>et al</i> , 2007; <i>J Am Soc Nephrol</i> 18:3004-3016
	CY5303 (Στύλλοι Αμμοχώστου)	3533delC	Heidet <i>et al</i> , 2001; <i>J Am Soc Nephrol</i> 12: 97-106, 2001
COL4A4	Λάρνακα	3854delG	Boye <i>et al</i> , 1998; <i>Am J Hum Genet</i> 63:1329-1340
COL4A5	CR5332 (Ηράκλειο, Κρήτη)	E228X	novel
	GR5321 (Θεσσαλονίκη) GR-5339 (Αθήνα)	G624E	Martin <i>et al</i> , 1998; <i>J Am Soc Nephrol</i> 9: 2291-2301
	4206 (Κίτι)	P628L	novel
	4208 (Κρήτη)	3075delT	novel





Γενετικός Χάρτης Κληρονομικών Νεφροπαθειών



Voskarides et al, 2007. *COL4A3/COL4A4* mutations producing focal segmental glomerulosclerosis and renal failure in thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 18(11):3004-3016.

Λεμεσός 9 Μαΐου 2009



COL4A3/COL4A4 Mutations Producing Focal Segmental Glomerulosclerosis and Renal Failure in Thin Basement Membrane Nephropathy

Konstantinos Voskarides,* Loukas Damianou,[†] Vassos Neocleous,[‡] Ioanna Zouvani,[§] Stalo Christodoulidou,[†] Valsamakis Hadjiconstantinou,[†] Kyriacos Ioannou,^{||} Yiannis Athanasiou,^{||} Charalampos Patsias,[¶] Efstathios Alexopoulos,** Alkis Pierides,^{||} Kyriacos Kyriacou,[‡] and Constantinos Deltas*[‡]

*Department of Biological Sciences, University of Cyprus, [‡]Cyprus Institute of Neurology and Genetics, and Departments of [§]Histopathology and ^{||}Nephrology, Nicosia General Hospital, Nicosia, Cyprus; [†]Department of Nephrology, Evangelismos Hospital, Athens, Greece; [¶]Department of Nephrology, Larnaca General Hospital, Larnaca, Cyprus; and ^{**}Department of Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

were detected in seven and three families, respectively, and were probably introduced by founders. We conclude that these particular COL4A3/COL4A4 mutations either predispose some patients to FSGS and chronic renal failure, or that thin basement membrane nephropathy sometimes coexists with another genetic modifier that is responsible for FSGS and progressive renal failure. The findings presented here do not justify the labelling of thin basement membrane nephropathy as a benign condition with excellent prognosis.



Original Article

Clinico-pathological correlations in 127 patients in 11 large pedigrees, segregating one of three heterozygous mutations in the *COL4A3/* *COL4A4* genes associated with familial haematuria and significant late progression to proteinuria and chronic kidney disease from focal segmental glomerulosclerosis

Alkis Pierides¹, Konstantinos Voskarides², Yiannis Athanasiou¹, Kyriacos Ioannou¹, Loukas Damianou^{3,4}, Maria Arsali¹, Michalis Zavros¹, Michael Pierides⁵, Vasilios Vargemezis⁴, Charalambos Patsias¹, Ioanna Zouvani⁶, Avraam Elia⁷, Kyriacos Kyriacou⁸ and Constantinos Deltas²

¹Department of Nephrology, Nicosia General Hospital, ²Department of Biological Sciences, University of Cyprus, ³Department of Nephrology, Limassol General Hospital, Cyprus, ⁴Department of Nephrology, Medical School, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece, ⁵Department of Internal Medicine, Leicester Royal Infirmary, UK, ⁶Department of Histopathology, Nicosia General Hospital, ⁷Department of Pediatric Nephrology, Makarios Hospital, Nicosia and ⁸Department of Electron Microscopy, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Cyprus

Correspondence and offprint requests to: Constantinos Deltas; E-mail: Deltas@ucy.ac.cy

Abstract

Background. Heterozygous mutations in the *COL4A3/*

Conclusions. Our data confirm for the first time a definite association of heterozygous *COL4A3/**COL4A4* mutations



Άλλα Παραδείγματα

- Κυστινουρία-Γονίδιο Βενετού Τσιγγάνου;
- Νεφρική Σωληναριακή Οξέωση, Τουρκική συνεισφορά;
- Οικογενής Αμυλωειδική Πολυνευροπάθεια
 - Πορτογαλλικό γονίδιο;
- Κληρονομική Θρομβοφιλία, Παράγοντας V-Leiden

- Αιμοχρωμάτωση
- Φαινυλοκετονουρία
- Κυστική Ίνωση





Συμπεράσματα-1

1. Η Κύπρος έχει τα γενετικά σημάδια των Επισκεπτών-Κατακτητών της
2. Η Κύπρος δεν είναι απόλυτα κλειστή κοινωνία
3. Η αδυναμία μετακινήσεων στο παρελθόν επηρέασε τη γονιδιακή δεξαμενή διαφόρων περιοχών, όπως και σε άλλα μέρη του κόσμου



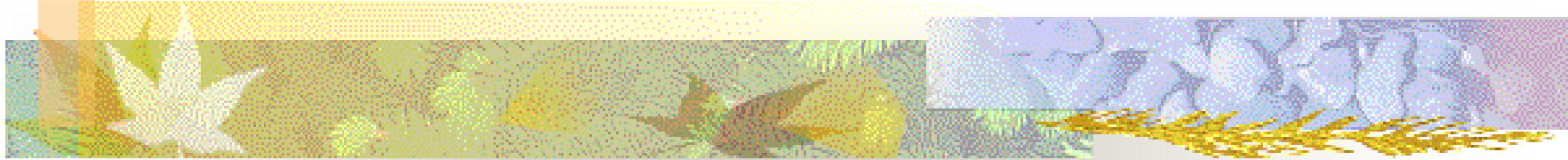


Συμπεράσματα-2

4. Είναι βέβαιο ότι σε μερικές περιπτώσεις είμαστε μάρτυρες του Φαινομένου του Ιδρυτού
5. Η κατανομή διαφόρων μεταλλάξεων ή γενετικών δεικτών δεν είναι πληθυσμιακά ομοιογενής
6. Έχουμε πολλές ομοιότητες αλλά και διαφορές με άλλους Μεσογειακούς ή Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς
7. Η προσφυγιά του 1974 επέφερε μεγάλες ανακατατάξεις πληθυσμών ενώ τα μεγάλα μεταναστευτικά κύματα από και προς την Κύπρο αναμένει κανείς ότι έχουν επηρεάσει σημαντικά την Κυπριακή γονιδιακή δεξαμενή. Το ίδιο και το μεγάλο ποσοστό γάμων που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια μεταξύ Κυπρίων και αλλοδαπών.




«Παπούτσιν που τον τόπον σου



τζιας εν κομμαθκιασμένον»

Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας!





5 Συνέδριο
Σύνδεσμος Βιολόγων
Φυσιογνωστών (ΟΕΛΜΕΚ)
9 Μαΐου 2009
Λεμεσός

Δρ. Κωνσταντίνος Δέλτας.
Καθηγητής, πρόεδρος του Τμήματος
Βιολογικών Επιστημών του
Πανεπιστημίου Κύπρου

