

ახალი თაობის სექვენირება და ჰიპერტროფული კარდიომიოპათია

1977 წელს ფრედერიკ სენგერმა და მისმა კოლეგებმა საფუძველი ჩაუყარეს დნმ-ის სექვენირების იმ დროისთვის უნიკალურ მეთოდს, რომელმაც ძალიან დიდი პოპულარობა და გამოყენება ჰპოვა მედიცინაში. მიგნება გენიალური იყო – ფლუორესცენტული ნივთიერებით მონიშნული დიდუოქსინუკლეოტიდები, რომლებიც კონკურენციას უწევდნენ დიდუოქსინუკლეოტიდებს დნმ-ის კომპლემენტური ჯაჭვის სინთეზის დროს. ჩაშენებული დიდუოქსინუკლეოტიდი დნმ პოლიმერაზას უძლურს ხდის და შესაბამისად დაგრძელების პროცესი ჩერდება. შედეგად, ვიღებთ სხვადასხვა სიგრძის ჯაჭვებს, რომლებიც კაპილარულ ელექტროფორეზში გატარებისას მათი ზომის გათვალისწინებით განსხვავებულ ადგილებს დაიკავებენ. ყოველი მონიშნული დიდუოქსინუკლეოტიდის სპეციფიური ფლუორესცენტული გამონათება იძლევა საშუალებას წავიკითხოთ დნმ-ის სექვენირებული თანმიმდევრობა. სენგერის მეთოდი დღესაც აქტიურად გამოიყენება კლინიკურ და ლაბორატორიულ პრაქტიკაში და მისი ეფექტურობის გათვალისწინებით ხშირად იგი ოქროს სტანდარტად ითვლება, მაგრამ...?!

თანამედროვე გენეტიკის დიაგნოსტიკურ სფეროში ბოლო ათწლეულის განმავლობაში გამოჩნდა რევოლუციური მოთამაშე – “ახალი თაობის სექვენირება”. ეს არის მეთოდი, რომელიც მოიცავს სექვენირების რამდენიმე უახლეს ტექნოლოგიას, რომელსაც შესწევს უნარი პარალელურ რეჟიმში აწარმოოს მასიურად დიდი რაოდენობის მონაცემები. მაგალითად, ახალ აპარატებს შეუძლიათ განახორციელონ 500 მილიონი დნმ-ის ფრაგმენტის ანალიზი და გამოიფვრონ დაახლოებით 180 მილიარდი ნუკლეოტიდური წყვილი თითქმის 24 საათის განმავლობაში. ყოველივე ეს ისეთივე

ამაღელვებელია დღეს, როგორც სენგერის მონიშნული დიდმოქსიინუკლეოტიდები იყო მე-20 საუკუნეში. ამ თანამედროვე აპარატების მოქმედების მექანიზმი შეგვიძლია დავყოთ რამდენიმე ეტაპად: 1) დნმ-ის ფრაგმენტების სივრცითი განაწილება, რაშიც გვხმარება ადაპტორული ცილები და დამაკავშირებელი მოლეკულები; 2) ლოკალური ამპლიფიკაცია – ინდივიდუალური დნმ-ის მოლეკულები მრავლდება *in situ* PCR ციკლებით. ამპლიფიკაცია აუცილებელია საკმარისი რაოდენობის სიგნალის წარმოქმნისათვის, რათა შეცდომების რაოდენობა მინიმუმამდე დავიდეს; 3) პარალელური სექვენირება – გამრავლებული დნმ მოლეკულები ერთდროულად სექვენირდება სხვადასხვა მექანიზმის საშუალებით (Pyrosequencing, sequencing by synthesis, sequencing by ligation, ion semiconductor sequencing) რომელიც დამოკიდებულია აპარატის ტიპზე. მიუხედავად იმისა, რომ სენგერის მეთოდი უფრო ეფექტიურია შეცდომების დაშვების სიმცირის მხრივ, მისი გამოყენება საკმაოდ ლიმიტირებულია, როდესაც საქმე გვაქვს სხვადასხვა გენის მუტაციის შედეგად განვითარებულ თანდაყოლილ დაავადებასთან. ზუსტად ამ კატეგორიას მიეკუთვნება ჰიპერტროფული კარდიომიოპათია.

ოჯახური ჰიპერტროფული კარდიომიოპათიით დაავადებულთა 50% შემთხვევაში, სახეზეა მენდელური დამემკვიდრების აუტოსომურ დომინანტური ფორმა, რომელშიც მინიმუმ ოთხი განსხვავებული ქრომოსომიდან შეიძლება შეგვხვდეს სულ მცირე 6 გენის 50-მდე სხვადასხვა მუტაცია. დანარჩენი შემთხვევები, ძირითადად, სპორადული მუტაციების შედეგია. დაავადებისთვის დამახასიათებელია შემდეგი კლინიკური ნიშნები: დისპნეა, სინკოპე ან პრესინკოპე, სტენოკარდია, გულის ფრიალი, გულის უკმარისობის სიმპტომები (მაგ; ორთოპნეა) და უეცარი კარდიული სიკვდილი (განსაკუთრებით ათლეტებში), რომელიც სამწუხაროდ ხშირად პირველი კლინიკური გამოვლინებაა. ჰიპერტროფული კარდიომიოპათია ძირითადად თავს იჩენს ცხოვრების მესამე ათწლეულში მანამდე არარსებული კლინიკური მანიფესტაციით. ამიტომაც მსგავსი დაავადებების სკრინინგსა და პრევენციაში

დიდ როლს იძენს “ახალი თაობის სექვენირების” მეთოდი, რომელიც გვაძლევს მრავალი გენის პარალელურ რეჟიმში გაშიფვრის საშუალებას. დიაგნოსტიკების შემთხვევაში, ჩვენ შეგვეძლება, პაციენტის ცხოვრების სტილის მოდიფიკაციის მეშვეობით, დაავადების გამოვლინების მაქსიმალურად გადავადება, რაც გულისხმობს: ფიზიკური აქტივობის შემცირებას (პროფესიონალ ათლეტებში და მათთვის ვინც აქტიურად ვარჯიშობს), სწორ დიეტას, წონის მართვას (სიმსუქნე ზრდის სიკვდილის რისკს), ინოტროპული წამლებისგან შეძლებისდაგვარად თავის არიდებას და რეგულარული სამედიცინო გამოკვლევების ჩატარებას. ვინაიდან ჰიპერტროფული კარდიომიოპათია თანდაყოლილია, მისი გამოვლინების სრული პრევენცია შეუძლებელია (თუ არ მივამართავთ, გულის ტრანსპლანტაციას), თუმცა შეგვიძლია კონკრეტული სიმპტომების გამოვლინება შევამციროთ და უკეთ ვმართოთ დაავადება; მაგალითად, კარდიული დეფიბრილატორის იმპლანტაცია საკმაოდ ეფექტურია უეცარი კარდიული სიკვდილის პრევენციისათვის.

“ახალი თაობის სექვენირება” თანამედროვე დიაგნოსტიკური მედიცინისათვის უფრო დიდ საგანძურს წარმოადგენს ვიდრე ეს ერთი შეხედვით ჩანს. ის არ შემოიფარგლება მხოლოდ თანდაყოლილი გენეტიკური დაავადებების აღმოჩენით, მისი გამოყენება მედიცინის მრავალ სფეროს მოიცავს, როგორცაა: პერსონალიზირებული მედიცინა, ონკოლოგია, ინფექციური დაავადებები და ა.შ. არც ისე შორს არის ის დრო, როდესაც ჩვენ შევძლებთ ამა თუ იმ ვირუსის, ბაქტერიისა ან თუნდაც სიმსივნური უჯრედის საბრძოლო გეგმა გადაშლილი წიგნით წავიკითხოთ და განვახორციელოთ სწრაფი და ეფექტური საპასუხო დარტყმაც. მკურნალობას მოვარგებთ კონკრეტული პაციენტის შემთხვევას, რომელიც თავის მხრივ შეიძლება უნიკალური და განსხვავებული იყოს. ასევე ისახება პერსპექტივა, რომ თოთოეული ადამიანი დაბადებისთანავე უზრუნველვყოთ პერსონალური გენომური ბიბლიოთეკით, რაც სერიოზული იარაღი იქნება ჰქვიანი კლინიცისტების ხელში.

ამ უდიდეს წარმატებებსა და რევოლუციურ აღმოჩენებთან ერთად, მედიცინაში ყოველთვის წამოიჭრება სხვადასხვა ეთიკური საკითხი. მაგალითად, რამდენად მისაღებია მოზარდებსა და ბავშვებში გენეტიკური ტესტირება, იმ ფაქტის გათვალისწინებით, რომ დაავადების პრევენცია ფაქტობრივად შეუძლებელია. აღნიშნულ საკითხზე არაერთი შეხედულება არსებობს, მათ შორის, ადამიანის გენეტიკის ევროპის საზოგადოების რეკომენდაცია “ასიმპტომური მოზარდების გენეტიკური ტესტირების შესახებ”. ჩემი აზრით, თუ მოზარდის მშობლებისათვის საინტერესოა საკუთარი შვილის გენეტიკა, ექიმი ვალდებულია, მიაწოდოს მათ სრული ინფორმაცია. საკითხი რთულდება, როდესაც უშუალოდ მოზარდი ინტერესდება აღნიშნულით. ჩვენთვის უცნობია, თუ რამდენად აქვს არასრულწლოვანს უნარი გაუმკლავდეს მიღებული ინფორმაციის შედეგად გამოწვეულ სტრესს, ამიტომ სჯობს ექიმმა და მშობლებმა თავი შეიკავონ ინფორმაციის მიწოდებისაგან, სანამ ბავშვი არ მიაღწევს ზრდასრულ ასაკს. რიგ შემთხვევებში, დაავადებას არ მოაქვს ადამიანისთვის ისეთი ზიანი, როგორც იმის ცოდნას, რომ ის ოდესმე მას აუცილებლად დაემართება. მით უმეტეს, თუკი გავითვალისწინებთ არასრულწლოვანის ფაქიზ ფსიქიკას, აღნიშნული ინფორმაციის ფლობა მისთვის უფრო მავნებელი ხდება. თუმცა ისეთი შემთხვევებისათვის, როდესაც შესაძლებელია დაავადების გამოვლინების გადავადება და მისი შემსუბუქება, ვფიქრობ, რომ ვალდებულნი ვართ, პაციენტის ასაკისდა მიუხედავად, ვამცნოთ მას გენეტიკური კვლევის შედეგები, რათა პაციენტმა ადრეული ასაკიდან დაიწყოს თავის ჯანმრთელობაზე ზრუნვა.

რთულია დამალო აღტაცება, როდესაც ხვდები, რომ ჰორიზონტის მიღმა შესაძლებლობების უღვევი ზღვაა, მაგრამ ამ აღმოჩენების ეიფორიაში არ უნდა დაგვავიწყდეს, რომ დიდ ძალაუფლებას ყოველთვის დიდი პასუხისმგებლობა მოსდევს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Robbins and Cotran Pathologic basis of disease, 9th ed. p.180
- MayoClinic.org - Maron MS, et al. Overview of hypertrophic cardiomyopathy management including treatment of special problems
- Ncbi.gov - Fokstuen S, Munoz A, Melacini P, Lliceto S, Perrot A, Ozcelik C, Jeanrenaud X, Farr M, Faber L, Sigwart U, Mach F, Lerch R, Antonarakis SE, Blouin JL. Rapid detection of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy by custom DNA resequencing array in clinical practice. J Med Genet. 2011.
- Medscape .com - Hypertrophic cardiomyopathy - Ly HQ, Greiss I, Talakic M, et al. Sudden death and hypertrophic cardiomyopathy: a review. Can J Cardiol. 2005 Apr. 21(5):441-8. [Medline].